SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-164618- -00000-0000
Fecha: 2011-11-30 11:40:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 1483
Act 411 PRESENTACION Folios 1467

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO: "**COMPUESTOS ANTIVIRALES**"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 401/14**

71. SOLICITANTE: **GILEAD SCIENCES, INC.**

DOMICILIO: FOSTER CITY, ESTADO DE CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 30 NOV. 2011

(FORMA P 10).

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-164618- -00000-0000

Fecha: 2011-11-30 11:40:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 1483

~~Act. 411 PRESENTACION~~ Folios: ~~1467~~

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: **GILEAD SCIENCES, INC.** Dirección: 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: Foster City, Estado de California, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACIÓN** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: KIM, Choung, U.; GUO, Hongyan; KATO, Darryl; KIRSCHBERG, Thorsten, A.; LIU, Hongtao; LINK, John, O.; MITCHELL, Michael, L., PARRISH, Jay, P.; SQUIRES, Neil; SUN, Jianyu; TAYLOR, James; BACON, Elizabeth, M.; CANALES, Eda; CHO, Aesop; COTTELL, Jeromy, J.; DESAI, Manoj, C.; HALCOMB, Randall, L.; KRYGOWSKI, Evan, S.; LAZERWITH, Scott, E.; LIU, QI; MACKMAN, Richard; PYUN, Hyung-Jung; SAUGIER, Joseph, H.; TRENKLE, James, D.; TSE, Winston, C.; VIVIAN, Randall, W.; SCHROEDER, Scott, D.; WATKINS, William, J.; XU, Lianhong; YANG, Zheng-Yu; KELLAR, Terry; SHENG, Xiaoning; CLARKE, Michael, O´Neil, Hanrahan; CHOU, Chien-hung; GRAUPE, Michael; JIN, Haolun; MCFADDEN, Ryan; MISH, Michael, R.; METOBO, Samuel, E.; PHILLIPS, Barton, W. y VENKATARAMANI, Chandrasekar. Dirección: 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/034600 Fecha: 12/05/10

Publicación Internacional No. WO 2010/132601 A1 Fecha: 18/11/10

⑥ Titulo (54) "COMPUESTOS ANTIVIRALES"

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 401/14

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	13/05/09	61/177,972
US	10/07/09	61/224,745
US	01/09/09	61/238,760

⑨ Comprobante de Pago No. 11-101800 **Fecha:** 18 de Octubre de-2011

1

(10) ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [ ] Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: Reporte de búsqueda internacional, Notificación de adición del inventor KIM, Choung, U., publicación y Opinión Escrita.

(11) FIGURA CARACTERISTICA:

(12)

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 101800

Bogotá D.C., Octubre 18 de 2011 - 16:46:27

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	414999583	18/10/2011	38.215.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	571.000.00	571.000.00
				$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-164618- -00000-0000
Fecha: 2011-11-30 11:40:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 1483

Act. 411 PRESENTACION Folios: 1467

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2010-03-18-131

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá D.C.
10 NOV 2011
JUANITA LALINDE GARCÍA
NOTARIA CUARENTA Y UNO (E.N.C.)

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Estado de California

Secretario de Estado

Solicitado para uso en Colombia.

No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Robin Torres
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/timbre de Robin Torres, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 4 de marzo de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 789638
9. Sello/Estampilla
10. Firma (ilegible)

El Gran Sello del Estado de California

Secretario de Estado

Por (firma: ilegible)

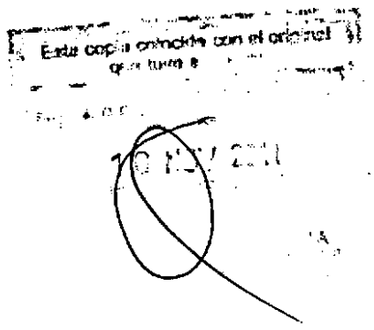
TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

LAS FIRMAS INDICADAS
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESCRIPCIÓN
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

DEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.
2010 MAR 23 AM 10:52
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

4



RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DE CALIFORNIA

Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

El 26 de febrero de 2010, ante mí, Robin Torres, Notario Público, compareció personalmente Frank P. Grassler,

quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el instrumento la persona(s) o la entidad en nombre de quien la persona(s) actúo, firmó el documento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.

Firma: (ilegible)

Firma del Notario Público

Robin Torres
Comisión # 1688290
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 15 de septiembre de 2010

---------- OPCIONAL ----------

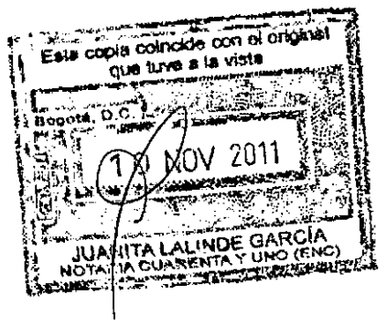
Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Poder

Fecha del Documento: 26 de febrero de 2010 Número de Páginas: 1

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: _____



Competencia Reivindicada por el Signatario

Nombre del Signatario: _____

☐ Persona Natural

☐ Funcionario Corporativo – Cargo(s):

☐ Socio – ☐ Limitado ☐ General

☐ Apoderado

☐ Fiduciario

☐ Guardián o Conservador

☐ Otro: _____

El Signatario es Representante de: _____

HUELLA PULGAR DERECHO
Punta del pulgar acá

5

Gilead Sciences, Inc.

Certificado de Término de Cargo Oficial

Yo, Brett A. Pletcher, por el presente certifico que la persona que aparece a continuación tiene un cargo en Gilead Sciences, Inc., una sociedad de Delaware (la "Sociedad"), indicado frente a su nombre en dicha fecha y que la firma que aparece frente a su nombre es la firma auténtica de dicha persona.

Nombre	**Cargo**	**Firma**
Frank P. Grassler	Vicepresidente, Propiedad Intelectual	(ilegible)

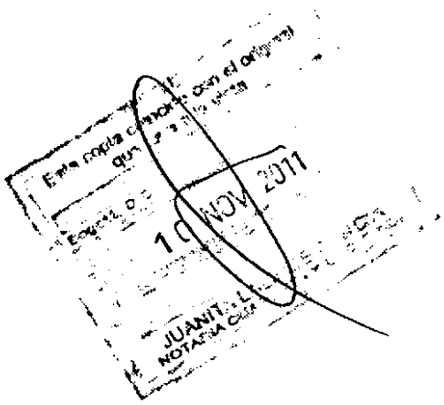
EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he ejecutado este certificado este día 26 de febrero de 2010.

Por: (firma: ilegible)
Nombre: Brett A. Pletcher
Cargo: Vicepresidente, Asesor Legal General

Yo, Gregg H. Alton, Vicepresidente Ejecutivo, Asuntos Corporativos y Médicos de la Sociedad, por el presente certifico que Brett A. Pletcher, es un Subsecretario de la Sociedad debidamente elegido, calificado y ejerciendo y que la firma que aparece anteriormente es su firma auténtica.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he ejecutado este Certificado de Término de Cargo Oficial este día 2 de marzo de 2010.

Por: (firma: ilegible)
Nombre: Gregg H. Alton
Cargo: Vicepresidente Ejecutivo,
Asuntos Corporativos y Médicos



Estado de California

Secretario de Estado

Solicitado para uso en Colombia.

No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Robin Torres
3. actuando como Notario Público, Estado de California
5. lleva el sello/timbre de Robin Torres, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 4 de marzo de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 789639
9. Sello/Estampilla
   El Gran Sello del Estado de California
10. Firma (ilegible)
    Secretario de Estado

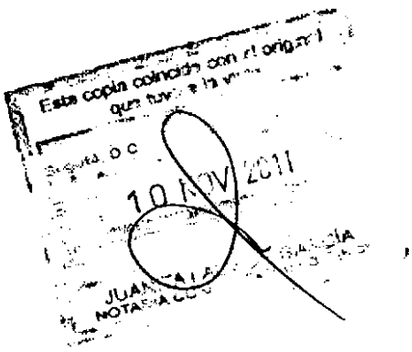
Por (firma: ilegible)

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
DOCUMENTO DESEMPEÑA CUYA FIRMA APARECE EN EL LAS FUNCIONES INDICADAS

0 1 0 6 4 8

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.
2010 MAR 23 A 10:53

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



CERTIFICADO DEL NOTARIO CON DECLARACION DE DECLARANTE DE CALIFORNIA

☒ Ver Documento Adjunto (el Notario debe tachar las lineas 1-6 a continuación)

☐ Ver la Declaración a Continuación (Las líneas 1-5 deben completarse únicamente por el signatario(s) del documento, *no* el Notario)

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____

Firma del Signatario del Documento No. 1 Firma del Signatario del Documento No. 2 (si hubiese)

Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

Suscrito y juramentado (o afirmado) ante mí este día 26 de febrero de 2010, por

(1) Brett A. Pletcher,
quien me demostró con base en evidencia satisfactoria ser la persona quien compareció ante mí (.) (,)

(y

(2) _____
quien me demostró con base en evidencia satisfactoria ser la persona quien compareció ante mí.)

Firma (ilegible)
Firma del Notario Público

Robin Torres
Comisión # 1688290
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 15 de septiembre de 2010

---------- OPCIONAL ----------

Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

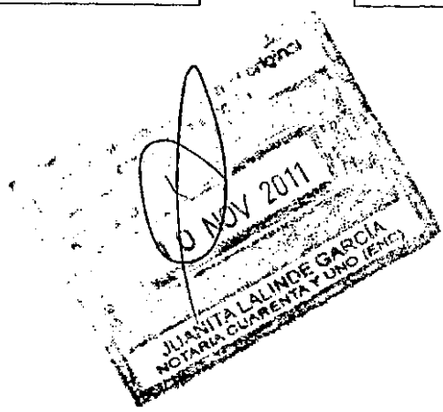
Descripción del Documento Adjunto

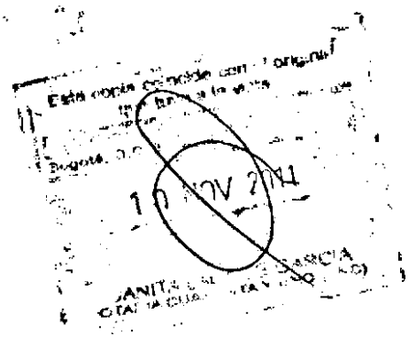
Título o Tipo de Documento: Certificado de Término de Cargo Oficial

Fecha del Documento: 26 de febrero de 2010 Número de Páginas: 1

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: Frank P. Grassler y Gregg H. Alton

HUELLA PULGAR DERECHO	HUELLA PULGAR DERECHO
Punta del pulgar acá	Punta del pulgar acá





Estado de California

Secretario de Estado

Solicitado para uso en Colombia.

No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Angela Macedo
3. actuando como Notario Público, Estado de California
6. lleva el sello/timbre de Angela Macedo, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 4 de marzo de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 789640
9. Sello/Estampilla
   El Gran Sello del Estado de California
10. Firma (ilegible)
    Secretario de Estado
    Por (firma: ilegible)

LAS FUNCIONES INDICADAS.
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA

0 1 0 6 1 9

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.
2010 MAR 23 A 10:53

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

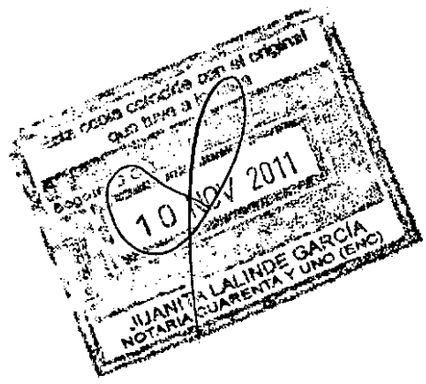
CERTIFICADO DEL NOTARIO DE CALIFORNIA

Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

Suscrito y juramentado (o afirmado) ante mí este día 2 de marzo de 2010, por Gregg H. Alton, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria ser la persona quien compareció ante mí.

(firma (ilegible)
Angela Macedo, Notario Público

Angela Macedo
Comisión # 1787932
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 27 de enero de 2012



APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

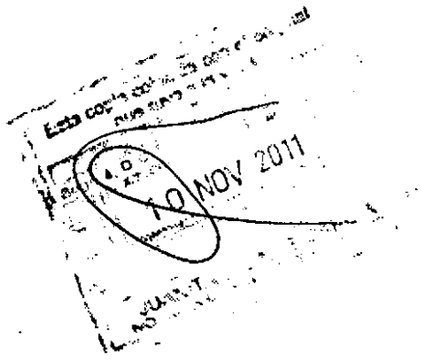
1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Jeffrey W. Bullock
3. actuando como Secretario de Estado de Delaware
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina del Secretario de Estado

Certificado

5. en Dover, Delaware 6. el día 1 de marzo, A.D. de 2010
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0408025
9. Sello/Estampilla Oficina del Secretario de Delaware 10. Firma: (ilegible)

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.
2010 MAR 23 A 10:53

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO ORESENTA LAS FUNCIONES INDICADAS

EL PRIMER ESTADO

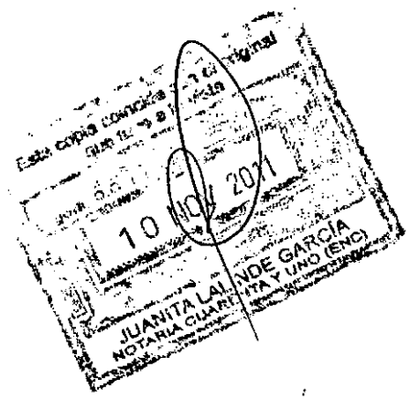
YO, JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES UNA COPIA FIEL Y CORRECTA DEL CERTIFICADO MODIFICADO DE "GILEAD SCIENCES, INC.", REGISTRADO EN ESTA OFICINA EL DIA OCHO DE MAYO, A.D. DE 2008, A LAS 3 P.M.

Sello

(firma: ilegible)
Jeffrey W. Bullock, Secretario de Estado

2129876 81
100228125

AUTENTICACION: 7840196
FECHA: 03-01-10



Estado de Delaware
Secretario de Estado
División de Sociedades
Entregado 03:09 PM 05/08/2008
REGISTRADO 03:00 PM 05/08/2008
SRV 080521394 – 2129876 REGISTRO

CERTIFICADO DE CONSTITUCION MODIFICADO DE GILEAD SCIENCES, INC.

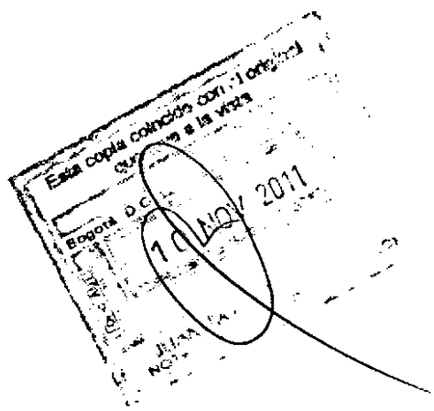
John C. Martin y Gregg H. Alton por el presente certifican lo siguiente:

Primero: El nombre original de la sociedad era Oligogen, Inc. y la fecha del Certificado de Constitución original ante el Secretario de Estado del Estado de Delaware fue el 22 de junio de 2987.

Segundo: Ellos son el Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo y Secretario debidamente elegidos y ejerciendo, respectivamente, de Gilead Sciences, Inc., una sociedad de Delaware.

Tercero: El Certificado de Constitución Modificado de la sociedad, en la forma adjunta al presente como Anexo A, ha sido adoptado de conformidad con las disposiciones de las Secciones 228, 242 y 245 de la Ley General de Sociedades del Estado de Delaware por la Junta Directiva y los accionistas de la sociedad.

Cuarto: El Certificado de Constitución Modificado así adoptado lee en su totalidad según se expresa en el Anexo A adjunto al presente y por el presente se incorpora por referencia.



EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Gilead Sciences, Inc. ha ocasionado que este Certificado de Constitución Modificado sea firmado por su Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo y afirmado por su Secretario este día 8 de mayo de 2008.

GILEAD SCIENCES, INC.

Por: (firma: ilegible)

JOHN C. MARTIN

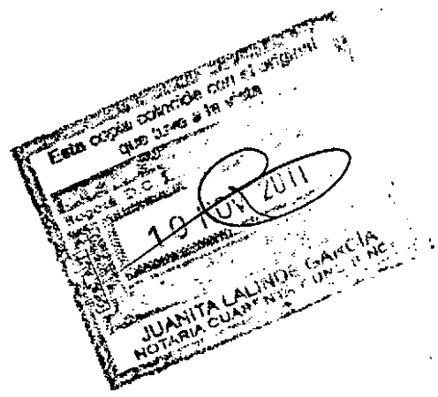
Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo

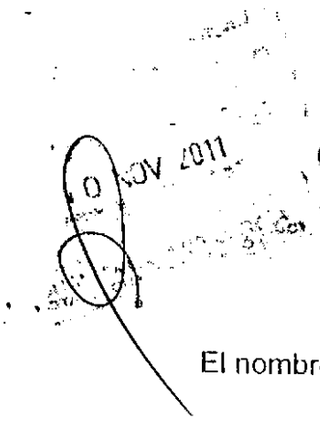
ATESTA:

(firma: ilegible)

GREGG H. ALTON

Secretario





ANEXO A

CERTIFICADO DE CONSTITUCION MODIFICADO DE GILEAD SCIENCES, INC.

I.

El nombre de la Sociedad es Gilead Sciences, Inc.

II.

La dirección de la oficina registrada de la Sociedad en el Estado de Delaware es 1209 Orange Street, en la Ciudad de Wilmington, Condado de New Castle, 19801, y el nombre del agente registrado de la Sociedad en el Estado de Delaware en dicha dirección es The Corporation Trust Company

III.

El propósito de la Sociedad es comprometerse en cualquier acto o actividad legítima para el cual una Sociedad pueda organizarse bajo la Ley General de Sociedades de Delaware.

IV.

A. La responsabilidad de los directores de la Sociedad por daños monetarios será eliminada hasta donde sea permitido bajo la ley de Delaware.

B. La Sociedad está facultada para proporcionar indemnización de agentes (según se define en la Sección 145 de la Ley General de Sociedades de Delaware) por violación del deber para con la Sociedad y sus accionistas a través de disposiciones de estatutos, a través de acuerdos con los agentes y/o a través de resoluciones de los accionistas, o de lo contrario, en exceso de la indemnización de lo contrario permitida por la Sección 145 de la Ley General de Sociedades de Delaware, sujeta a las limitaciones sobre dicha indemnización en exceso indicada en la Sección 102 de la Ley General de Sociedades de Delaware.

C. Cualquier revocación o modificación de este Artículo IV será posible y no afectará los derechos bajo este Artículo IV vigente en el momento de la

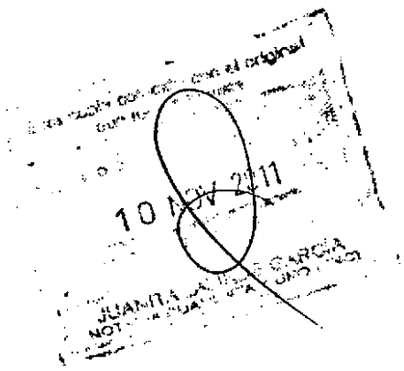
supuesta ocurrencia de un acto u omisión en actuar dando origen a la responsabilidad o indemnización.

V.

A. Esta Sociedad está facultada para emitir dos clases de acciones que serán designadas, respectivamente, "Acciones Ordinarias" y "Acciones Preferenciales". El número total de acciones que la sociedad está facultada para emitir es dos billones ochocientos cinco millones (2,805,000,000) de acciones. Dos billones ochocientos millones (2,800,000,000) de acciones serán Acciones Ordinarias, cada una con un valor a la par de un décimo de un centavo ($.001). Cinco millones (5,000,000) de acciones serán Acciones Preferenciales, cada una con un valor a la par de un décimo de un centavo ($.001).

B. Las Acciones Preferenciales pueden emitirse de tiempo en tiempo en una o más series. La Junta Directiva por el presente está facultada, presentando un certificado según la Ley General de Sociedades de Delaware, para fijar o alterar de tiempo en tiempo la designación, poderes, preferencias y derechos de las acciones de cada serie y las salvedades, limitaciones o restricciones de ellas, incluyendo sin limitación los derechos de dividendos, tasa de dividendos, derechos de conversión, derechos de votación, derechos y términos de redención (incluyendo disposiciones del fondo de amortización), precio o precios de redención, y preferencias de liquidación de cualquier serie no emitida completamente de las Acciones Preferenciales, y a establecer de tiempo en tiempo el número de acciones que constituyen una de las series y la designación de ella., o una de ellas (una "Designación de Acciones Preferenciales"); y a aumentar o disminuir el número de acciones de una serie subsiguiente a la emisión de acciones de esa serie, pero no inferior al número de acciones de dicha serie entonces en manos del público. En caso de que el número de acciones de una serie sea disminuido de conformidad con la oración anterior, las acciones que

11



constituyen dicha disminución reasumirán el estado que tenían antes de la adopción de la resolución que originalmente fijaba el número de acciones de dicha serie.

VI.

Para la administración del negocio y para la conducción de los asuntos de la Sociedad, y en definición, limitación y regulación adicional de las facultades de la Sociedad, de sus directores y de sus accionistas o una clase de ellos, según el caso, además se dispone que:

SECCION 1. JUNTA DIRECTIVA.

(a) Administración de la Sociedad. La administración del negocio y la conducción de los asuntos de la Sociedad se fijará en su Junta Directiva. El número de directores que conformarán la Junta Directiva será fijado exclusivamente por una o más resoluciones adoptadas de tiempo en tiempo por la Junta Directiva.

No obstante cualquier otra disposición de este Certificado de Constitución, cada director servirá hasta que su sucesor haya sido debidamente elegido y habilitado hasta su muerte, renuncia o remoción. Ninguna disminución en el número de directores que conforman la Junta Directiva acortará el término de un director en el cargo.

(b) Remoción.

(i) Antes de la Fecha de Registro Habilitante y sujeto a las limitaciones impuestas por la ley, la Junta Directiva, o un director individual, puede ser removido del cargo en cualquier momento, con o sin causa, por el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes en manos del público (según se define a continuación).

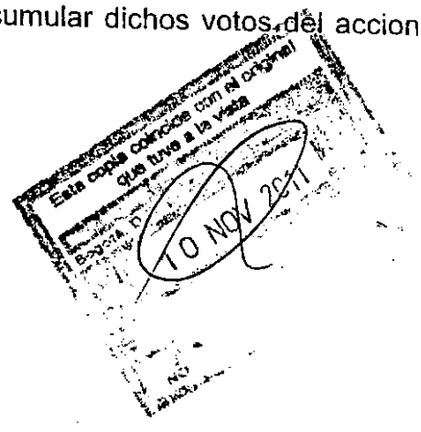
(ii) En o después de la Fecha de Registro Habilitante y sujeto a las limitaciones impuestas por la ley, la Sección 1(b)(i) de este Artículo VI ya no aplicará y la Junta Directiva o un director individual puede ser removido del

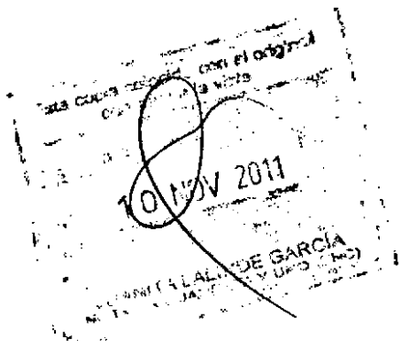
cargo en cualquier momento (A) con causa con el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes en manos del público; o (B) sin causa con el voto afirmativo de los titulares de al menos 66-2/3% de las Acciones Votantes en manos del público.

(c) Vacantes. Una vacante en la Junta Directiva que resulte de la muerte, renuncia, inhabilitación, remoción u otra causa será llenada con (i) el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes que votan juntas como una sola clase; o (ii) con el voto afirmativo de una mayoría de los directores restantes entonces en el cargo, aún cuando sean menos del quórum de la Junta Directiva. Los directorios recientemente creados que resulten del aumento en el número de directores serán, a menos que la Junta Directiva determine por resolución que un voto afirmativo de los directorios recientemente creados sea llenado por los accionistas, será llenado únicamente con el voto afirmativo de los directores entonces en el cargo, aún cuando sean menos del quórum de la Junta Directiva. Un director elegido de conformidad con la oración anterior estará en el cargo durante el resto del término completo de la clase de directores en la cual el nuevo directorio fue creado o la vacante ocurrió y hasta que dicho sucesor del director haya sido elegido y habilitado.

SECCION 2. VOTACION ACUMULATIVA.

(a) Antes de la fecha en la cual la Sociedad ya no esté sujeta a la Sección 2115 del Código de Sociedades de California (la "Fecha de Registro Habilitante"), cada accionista facultado para votar en una elección de directores de la Sociedad puede acumular dichos votos de los accionistas y darle a un candidato un número de votos igual al número de directores que serán elegidos multiplicado por el número de votos al cual las acciones del accionista están de lo contrario facultados, o distribuir los votos del accionista en el mismo principal entre tantos candidatos según dicho accionista lo considere apropiado. Ningún accionista, sin embargo, puede acumular dichos votos del accionista para uno o





más candidatos a menos que (i) los nombres de dichos candidatos hayan sido colocados apropiadamente en nominación, de conformidad con los Estatutos de la Sociedad, antes de la votación, (ii) el accionista ha dado notificación por anticipado a la Sociedad de su intención de acumular votos de conformidad con los Estatutos, y (iii) el accionista ha dado notificación apropiada a los otros accionistas en la asamblea, antes de la votación, de la intención de dicho accionista de acumular dichos votos del accionista. Si un accionista ha dado notificación apropiada, todos los accionistas pueden acumular sus votos para cualquier candidato que haya sido nominado apropiadamente. Los candidatos que reciban el mayor número de votos de las acciones facultadas para votar por ellos hasta el número de directores que serán elegidos por dichas acciones será declarado elegido.

(b) En o después de la Fecha de Registro Habilitante, la votación acumulativa ya no estará disponible a los accionistas de la Sociedad.

SECCION 3. GENERAL.

(a) Los Estatutos pueden ser alterados o modificados o pueden adoptarse nuevos Estatutos por el voto afirmativo de al menos 66-2/3% del poder votante de todas las acciones entonces en manos del público de las Acciones Votantes. En adelanto y no en limitación de la facultad conferida por estatuto, la Junta Directiva está expresamente facultada para adoptar, modificar, complementar o revocar los Estatutos. La Junta Directiva puede de tiempo en tiempo hacer, modificar, complementar o revocar los Estatutos; siempre y cuando, sin embargo, que los accionistas cambien o revoquen un Estatuto adoptado por la Junta Directiva con el voto afirmativo requerido de los accionistas según indican los Estatutos; y, siempre y cuando, además, que ninguna modificación o complemento a los Estatutos adoptado por la Junta Directiva variará o entrará en conflicto con una modificación o complemento así adoptado por los accionistas.

(b) No es necesario que los directores de la Sociedad sean elegidos por voto escrito a menos que los Estatutos así lo dispongan.

(c) Ninguna acción será tomada por los accionistas de la Sociedad excepto en una asamblea de accionistas anual o especial convocada de conformidad con los Estatutos, y los accionistas no tomarán ninguna acción por consentimiento escrito.

(d) Se dará notificación por anticipado de las nominaciones de los accionistas para la elección de directores y de los asuntos que los accionistas propondrán para discutir antes de una asamblea de accionistas de la Sociedad de la manera dispuesta por los Estatutos de la Sociedad.

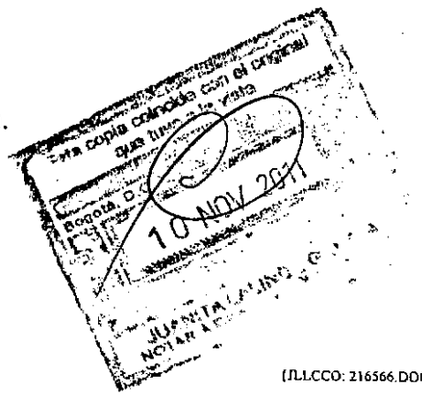
VII.

Ningún titular de acciones de las acciones de la Sociedad tendrá un derecho de prioridad u otro, excepto si dichos derechos están expresamente dispuestos por contrato, para comprar o suscribir o recibir acciones de una clase, o serie de ellas, de las acciones de la Sociedad, ya sea que estén autorizados ahora o posteriormente, o garantías, opciones, bonos, certificados para reintegro u otros valores convertibles en, canjeables por o que lleven un derecho para comprar acciones de una clase, o serie de ellas, de acciones; pero dichas acciones adicionales de las acciones y dichas garantías, opciones, bonos, certificados para reintegro u otros valores convertibles en, canjeables por o que lleven un derecho para comprar acciones de una clase, o serie de ellas, de acciones pueden ser emitidas o traspasadas por la Junta Directiva a dichas personas, y en dichos términos y por dicha consideración legítima, según en su discreción lo considere aconsejable o según la Sociedad lo haya acordado por contrato.

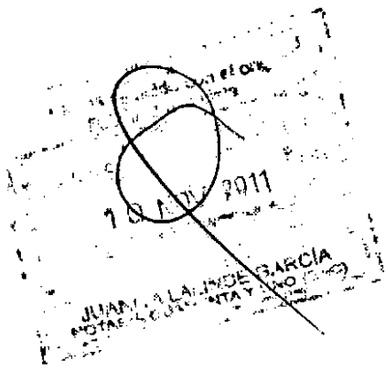
VIII.

La Sociedad tendrá existencia perpetua.

IX.



13



A. La Sociedad se reserva el derecho de modificar, alterar, cambiar o revocar una disposición contenida en este Certificado de Constitución, de la manera ahora o posteriormente prescrita por estatuto, excepto según se dispone en el párrafo (b) de este Artículo IX, y todos los derechos conferidos a los accionistas en el presente se otorgan sujeto a esta reserva.

B. No obstante cualquier otra disposición de este Certificado de Constitución o una disposición de ley que de lo contrario permita un voto inferior o ningún voto, pero además de un voto afirmativo de los titulares de una clase o serie particular de las Acciones Votantes requeridas por ley, este Certificado de Constitución o una Designación de las Acciones Preferentes, el voto afirmativo de al menos 66-2/3% del poder votante de todas las acciones entonces en manos del público de las Acciones Votantes, que votan juntas como una sola clase, será requerido para alterar, modificar o revocar el Artículo VI, el Artículo VII o el Artículo IX.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 18 de marzo de 2010, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.
Not for use within the United States of America.
The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

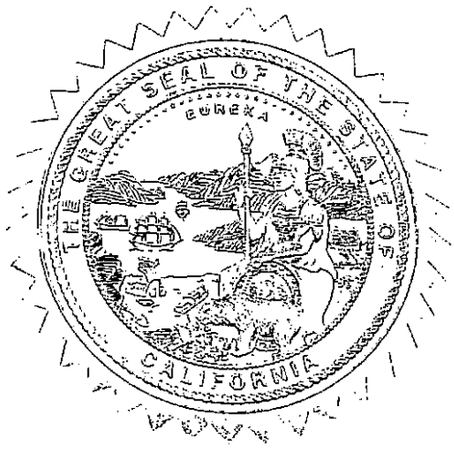
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by Angela Macedo*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Angela Macedo, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 4th day of March 2010*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 789640*
9. *Seal/Stamp:*



10. *Signature*

Jenna Bowen
Secretary of State

BY _____

NP-24 A (REV. 1-07)

OSP 06 99602

CALIFORNIA JURAT

State of California

}ss.

County of San Mateo

Subscribed and sworn to (or affirmed) before me on this 2nd day of March, 2010, by Gregg H. Alton proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person who appeared before me.

ANGELA MACEDO
Commission # 1787932
Notary Public - California
San Mateo County
My Comm. Expires Jan 27, 2012

Angela Macedo, Notary Public

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista

10 NOV 2011

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. *Country: United States of America*

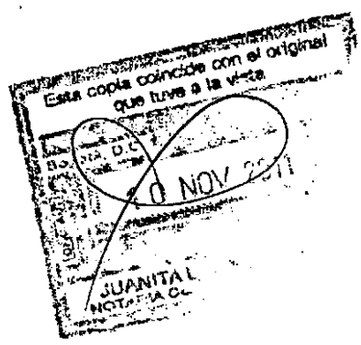
This public document:

2. *has been signed by Jeffrey W. Bullock*

3. *acting in the capacity of Secretary of State of Delaware*

4. *bears the seal/stamp of Office of Secretary of State*

Certified



5. *at Dover, Delaware*

6. *the first day of March, A.D. 2010*

7. *by Secretary of State, Delaware Department of State*

8. *No. 0408025*

9. *Seal/Stamp:*

10. *Signature:*

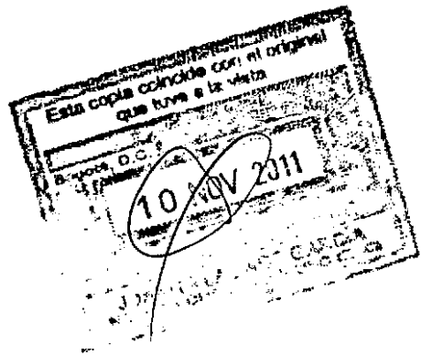
Secretary of State

16

Delaware

The First State

I, JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE RESTATED CERTIFICATE OF "GILEAD SCIENCES, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE EIGHTH DAY OF MAY, A.D. 2008, AT 3 O'CLOCK P.M.



Jeffrey W. Bullock, Secretary of State

2129876 8100

100228125

AUTHENTICATION: 7840196

DATE: 03-01-10

You may verify this certificate online at corp.delaware.gov/authver.shtml

State of Delaware
Secretary of State
Division of Corporations
Delivered 03:09 PM 05/08/2008
FILED 03:00 PM 05/08/2008
SRV 080521394 - 2129876 FILE

RESTATED CERTIFICATE OF INCORPORATION OF GILEAD SCIENCES, INC.

JOHN C. MARTIN AND GREGG H. ALTON hereby certify as follows:

FIRST: The original name of the corporation was Oligogen, Inc. and the date of filing of the original Certificate of Incorporation with the Secretary of State of the State of Delaware was June 22, 1987.

SECOND: They are the duly elected and acting President and Chief Executive Officer and Secretary, respectively, of Gilead Sciences, Inc., a Delaware corporation.

THIRD: The Restated Certificate of Incorporation of the corporation, in the form attached hereto as Exhibit A, has been duly adopted in accordance with the provisions of Sections 228, 242 and 245 of the General Corporation Law of the State of Delaware by the Board of Directors and stockholders of the corporation.

FOURTH: The Restated Certificate of Incorporation so adopted reads in full as set forth in Exhibit A attached hereto and hereby incorporated by reference.

IN WITNESS WHEREOF, Gilead Sciences, Inc. has caused this Restated Certificate of Incorporation to be signed by its President and Chief Executive Officer and attested to by its Secretary this 8th day of May, 2008.

GILEAD SCIENCES, INC.

By _____
JOHN C. MARTIN
President and Chief Executive Officer

ATTEST:

_____
GREGG H. ALTON
Secretary

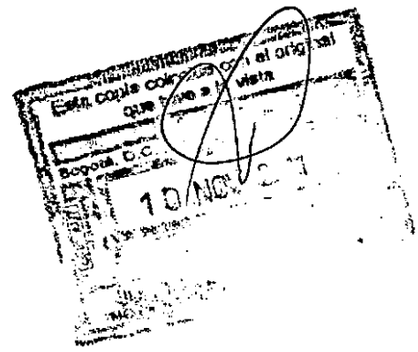


EXHIBIT A

RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF GILEAD SCIENCES, INC.

I.

The name of the Corporation is Gilead Sciences, Inc.

II.

The address of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is 1209 Orange Street, in the City of Wilmington, County of New Castle, Delaware 19801, and the name of the registered agent of the Corporation in the State of Delaware at such address is The Corporation Trust Company.

III.

The purpose of the Corporation is to engage in any lawful act or activity for which a Corporation may be organized under the General Corporation Law of Delaware.

IV.

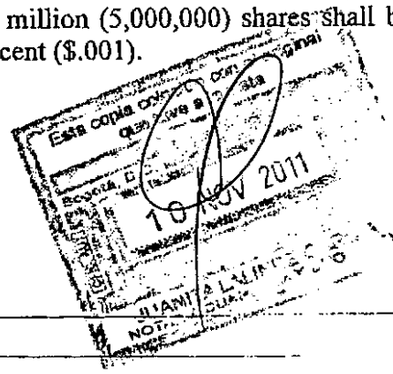
A. The liability of the directors of the Corporation for monetary damages shall be eliminated to the fullest extent permissible under Delaware law.

B. The Corporation is authorized to provide indemnification of agents (as defined in Section 145 of the Delaware General Corporation Law) for breach of duty to the Corporation and its stockholders through bylaw provisions, through agreements with the agents, and/or through stockholder resolutions, or otherwise, in excess of the indemnification otherwise permitted by Section 145 of the Delaware General Corporation Law, subject to the limitations on such excess indemnification set forth in Section 102 of the Delaware General Corporation Law.

C. Any repeal or modification of this Article IV shall be prospective and shall not affect the rights under this Article IV in effect at the time of the alleged occurrence of any act or omission to act giving rise to liability or indemnification.

V.

A. This Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, "Common Stock" and "Preferred Stock." The total number of shares which the corporation is authorized to issue is two billion eight hundred and five million (2,805,000,000) shares. Two billion eight hundred million (2,800,000,000) shares shall be Common Stock, each having a par value of one-tenth of one cent ($.001). Five million (5,000,000) shares shall be Preferred Stock, each having a par value of one-tenth of one cent ($.001).



B. The Preferred Stock may be issued from time to time in one or more series. The Board of Directors is hereby authorized, by filing a certificate pursuant to the Delaware General Corporation Law, to fix or alter from time to time the designation, powers, preferences and rights of the shares of each such series and the qualifications, limitations or restrictions thereof, including without limitation the dividend rights, dividend rate, conversion rights, voting rights, rights and terms of redemption (including sinking fund provisions), redemption price or prices, and the liquidation preferences of any wholly unissued series of Preferred Stock, and to establish from time to time the number of shares constituting any such series and the designation thereof, or any of them (a "Preferred Stock Designation"); and to increase or decrease the number of shares of any series subsequent to the issuance of shares of that series, but not below the number of shares of such series then outstanding. In case the number of shares of any series shall be decreased in accordance with the foregoing sentence, the shares constituting such decrease shall resume the status that they had prior to the adoption of the resolution originally fixing the number of shares of such series.

VI.

For the management of the business and for the conduct of the affairs of the Corporation, and in further definition, limitation and regulation of the powers of the Corporation, of its directors and of its stockholders or any class thereof, as the case may be, it is further provided that:

SECTION 1. BOARD OF DIRECTORS.

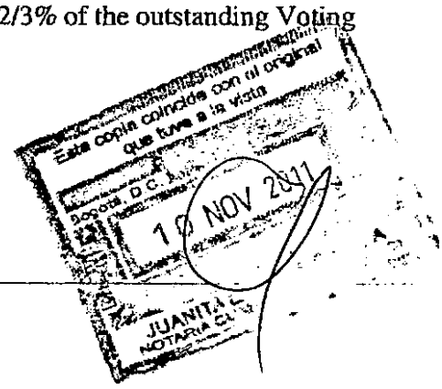
(a) Management Of Corporation. The management of the business and the conduct of the affairs of the Corporation shall be vested in its Board of Directors. The number of directors which shall constitute the whole Board of Directors shall be fixed exclusively by one or more resolutions adopted from time to time by the Board of Directors.

Notwithstanding any other provisions of this Certificate of Incorporation, each director shall serve until his successor is duly elected and qualified or until his death, resignation or removal. No decrease in the number of directors constituting the Board of Directors shall shorten the term of any incumbent director.

(b) Removal.

(i) Prior to the Qualifying Record Date and subject to any limitations imposed by law, the Board of Directors, or any individual director, may be removed from office at any time, with or without cause, by the affirmative vote of the holders of a majority of the outstanding Voting Stock (as hereinafter defined).

(ii) On and after the Qualifying Record Date and subject to any limitations imposed by law, Section 1(b)(i) of this Article VI shall no longer apply and the Board of Directors or any individual director may be removed from office at any time (A) with cause by the affirmative vote of the holders of a majority of the outstanding Voting Stock; or (B) without cause by the affirmative vote of the holders of at least 66-2/3% of the outstanding Voting Stock.



(c) **Vacancies**. Any vacancies on the Board of Directors resulting from death, resignation, disqualification, removal or other causes shall be filled by either (i) the affirmative vote of the holders of a majority of the Voting Stock voting together as a single class; or (ii) by the affirmative vote of a majority of the remaining directors then in office, even though less than a quorum of the Board of Directors. Newly created directorships resulting from any increase in the number of directors shall, unless the Board of Directors determines by resolution that any such newly created directorship shall be filled by the stockholders, be filled only by the affirmative vote of the directors then in office, even though less than a quorum of the Board of Directors. Any director elected in accordance with the preceding sentence shall hold office for the remainder of the full term of the class of directors in which the new directorship was created or the vacancy occurred and until such director's successor shall have been elected and qualified.

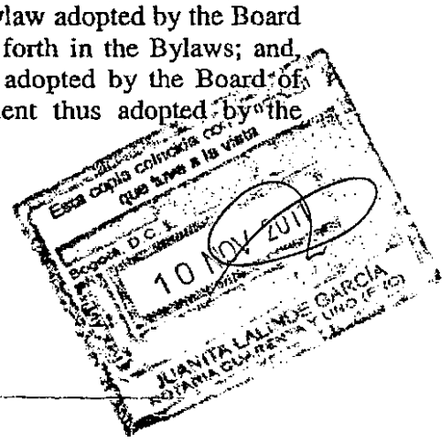
SECTION 2. CUMULATIVE VOTING.

(a) Prior to the date upon which the Corporation is no longer subject to Section 2115 of the California Corporations Code (the "Qualifying Record Date"), every stockholder entitled to vote in any election of directors of the Corporation may cumulate such stockholder's votes and give one candidate a number of votes equal to the number of directors to be elected multiplied by the number of votes to which the stockholder's shares are otherwise entitled, or distribute the stockholder's votes on the same principle among as many candidates as such stockholder thinks fit. No stockholder, however, may cumulate such stockholder's votes for one or more candidates unless (i) the names of such candidates have been properly placed in nomination, in accordance with the Bylaws of the Corporation, prior to the voting, (ii) the stockholder has given advance notice to the Corporation of the intention to cumulate votes in accordance with the Bylaws, and (iii) the stockholder has given proper notice to the other stockholders at the meeting, prior to voting, of such stockholder's intention to cumulate such stockholder's votes. If any stockholder has given proper notice, all stockholders may cumulate their votes for any candidates who have been properly placed in nomination. The candidates receiving the highest number of votes of the shares entitled to be voted for them up to the number of directors to be elected by such shares shall be declared elected.

(b) On and after the Qualifying Record Date, cumulative voting shall no longer be available to the stockholders of the Corporation.

SECTION 3. GENERAL.

(a) The Bylaws may be altered or amended or new Bylaws adopted by the affirmative vote of at least 66-2/3% of the voting power of all of the then-outstanding shares of the Voting Stock. In furtherance and not in limitation of the power conferred by statute, the Board of Directors is expressly authorized to adopt, amend, supplement or repeal the Bylaws. The Board of Directors may from time to time make, amend, supplement or repeal the Bylaws; provided, however, that the stockholders may change or repeal any Bylaw adopted by the Board of Directors by the requisite affirmative vote of stockholders as set forth in the Bylaws; and, provided further, that no amendment or supplement to the Bylaws adopted by the Board of Directors shall vary or conflict with any amendment or supplement thus adopted by the stockholders.



(b) The directors of the Corporation need not be elected by written ballot unless the Bylaws so provide.

(c) No action shall be taken by the stockholders of the Corporation except at an annual or special meeting of stockholders called in accordance with the Bylaws, and no action shall be taken by the stockholders by written consent.

(d) Advance notice of stockholder nominations for the election of directors and of business to be brought by stockholders before any meeting of the stockholders of the Corporation shall be given in the manner provided in the Bylaws of the Corporation.

VII.

No holder of shares of stock of the Corporation shall have any preemptive or other right, except as such rights are expressly provided by contract, to purchase or subscribe for or receive any shares of any class, or series thereof, of stock of the Corporation, whether now or hereafter authorized, or any warrants, options, bonds, debentures or other securities convertible into, exchangeable for or carrying any right to purchase any share of any class, or series thereof, of stock; but such additional shares of stock and such warrants, options, bonds, debentures or other securities convertible into, exchangeable for or carrying any right to purchase any shares of any class, or series thereof, of stock may be issued or disposed of by the Board of Directors to such persons, and on such terms and for such lawful consideration, as in its discretion it shall deem advisable or as the Corporation shall have by contract agreed.

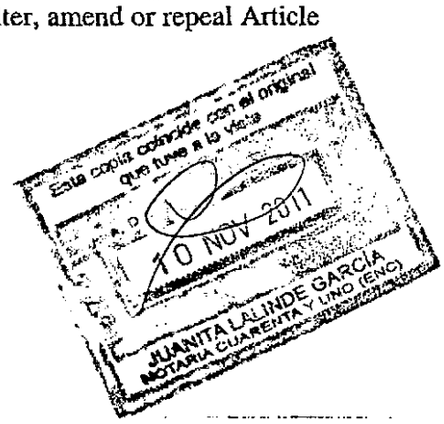
VIII.

The Corporation is to have perpetual existence.

IX.

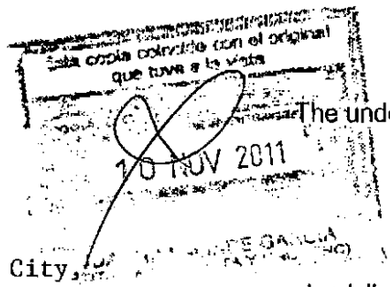
A. The Corporation reserves the right to amend, alter, change or repeal any provision contained in this Certificate of Incorporation, in the manner now or hereafter prescribed by statute, except as provided in paragraph (b) of this Article IX, and all rights conferred upon the stockholders herein are granted subject to this reservation.

B. Notwithstanding any other provisions of this Certificate of Incorporation or any provision of law which might otherwise permit a lesser vote or no vote, but in addition to any affirmative vote of the holders of any particular class or series of the Voting Stock required by law, this Certificate of Incorporation or any Preferred Stock Designation, the affirmative vote of the holders of at least 66-2/3% of the voting power of all of the then-outstanding shares of the Voting Stock, voting together as a single class, shall be required to alter, amend or repeal Article VI, Article VII or Article IX.



Los abajo firmados,

Gilead Sciences, Inc.



The undersigned, Gilead Sciences, Inc.

con domicilio en

333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, EStados Unidos de America.

domiciled at 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, United States of America

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Dado y firmado

26 de Febrero de 2010.

Given and signed this 26TH day of

February, 2010.

Frank P. Grassler

Frank P. Grassler
Vice President, Intellectual Property

State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.
Not for use within the United States of America.
The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by Robin Torres*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Robin Torres, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 4th day of March 2010*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 789638*
9. *Seal/Stamp:*

10. *Signature*

Secretary of State

BY _____

NP-24 A (REV. 1-07)

OSP 06 99602

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California
County of San Mateo

On February 26, 2010 (Date) before me, Robin Torres Notary Public (Here Insert Name and Title of the Officer),

personally appeared Frank P. Grassler (Name(s) of Signer(s))

who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/~~are~~ subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/~~she/they~~ executed the same in his/~~her/their~~ authorized capacity(~~ies~~), and that by his/~~her/their~~ signature(~~s~~) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(~~s~~) acted, executed the instrument.

ROBIN TORRES
Commission # 1688290
Notary Public - California
San Mateo County
My Comm. Expires Sep 15, 2010

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature Robin Torres (Signature of Notary Public)

Place Notary Seal Above

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Power of Attorney

Document Date: February 26, 2010 Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above: —

Capacity(ies) Claimed by Signer(s)

Signer's Name: _____
☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____
Signer Is Representing: _____

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER
Top of thumb here

Signer's Name: _____
☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____
Signer Is Representing: _____

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER
Top of thumb here

©2007 National Notary Association • 9350 De Soto Ave., P.O. Box 2402 • Chatsworth, CA 91313-2402 • www.NationalNotary.org Item #5907 Reorder: Call Toll-Free 1-800-876-6827

10 NOV 2011
JUANITA LALINDE GARCIA
NOTARIA CUARENTA Y UNO

GILEAD SCIENCES, INC.

CERTIFICATE OF INCUMBENCY

I, Brett A. Pletcher, do hereby certify that the person listed below holds the office in **GILEAD SCIENCES, INC.**, a Delaware corporation (the ***"Company"***), indicated opposite his name on the date hereof and that the signature appearing opposite his name is the genuine signature of such person.

Name	**Office**	**Signature**
Frank P. Grassler	Vice President, Intellectual Property	Frank P. Grassler

IN WITNESS WHEREOF, I have executed this certificate as of this 26th day of February, 2010.

By: Brett A. Pletcher

Name: Brett A. Pletcher

Title: Vice President, General Counsel

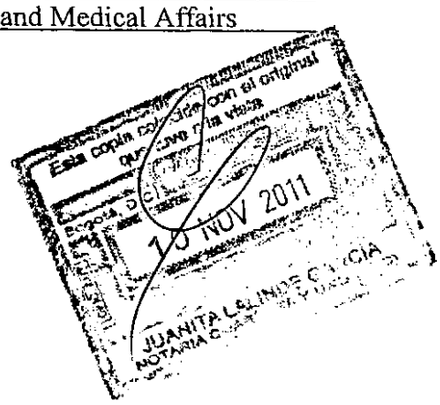
I, Gregg H. Alton, Executive Vice President, Corporate and Medical Affairs of the Company, do hereby certify that Brett A. Pletcher, is the duly appointed, qualified and acting Assistant Secretary of the Company and that the signature above is his genuine signature.

IN WITNESS WHEREOF, I have executed this Certificate of Incumbency as of this 2nd day of March, 2010.

By: _____

Name: Gregg H. Alton

Title: Executive Vice President, Corporate and Medical Affairs



State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.
Not for use within the United States of America.
The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

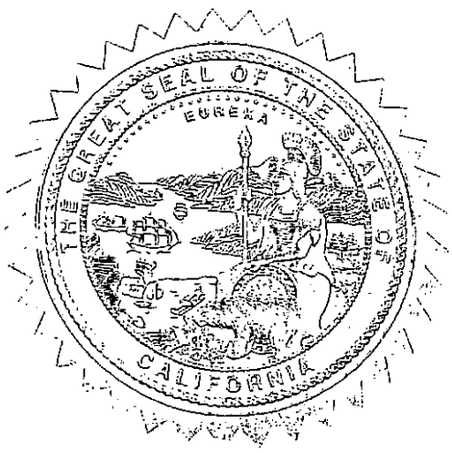
APOSTILLE

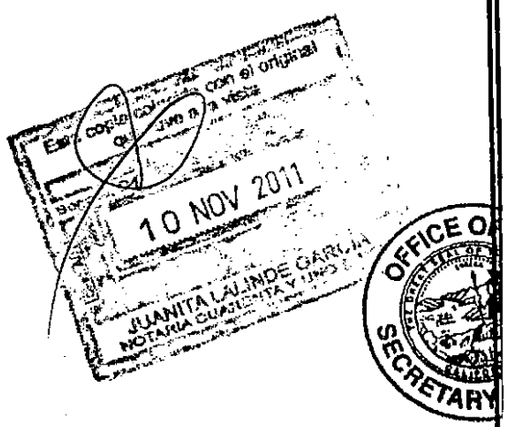
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by Robin Torres*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Robin Torres, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 4th day of March 2010*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 789639*
9. *Seal/Stamp:*





10. *Signature*

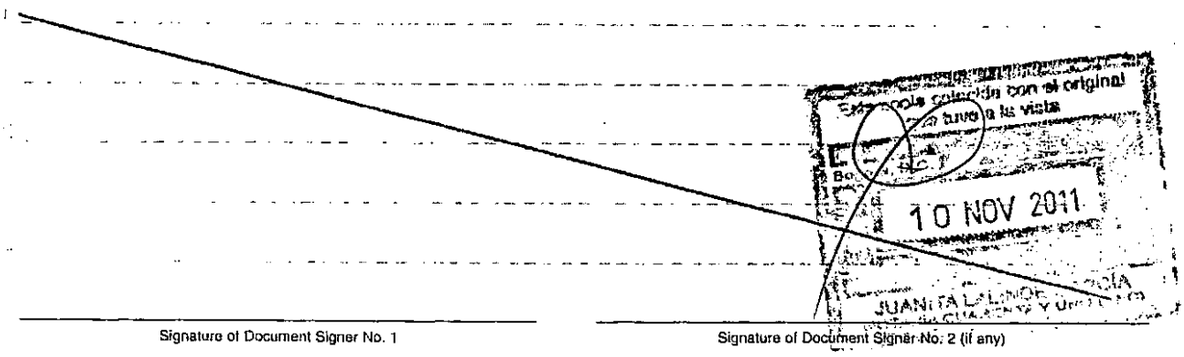
Debra Bowen
Secretary of State

BY _____

NP-24 A (REV. 1-07) OSP 06 99602

CALIFORNIA JURAT WITH AFFIANT STATEMENT

☒ See Attached Document (Notary to cross out lines 1–6 below)
☐ See Statement Below (Lines 1–5 to be completed only by document signer[s], *not* Notary)



Signature of Document Signer No. 1

Signature of Document Signer No. 2 (if any)

State of California

County of San Mateo

Subscribed and sworn to (or affirmed) before me on this

26th (Date) day of February (Month), 2010 (Year), by

(1) Brett A. Pletcher (Name of Signer),

proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person who appeared before me (.) (,)

(and

(2) _____ (Name of Signer),

proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person who appeared before me.)

Signature _____ (Signature of Notary Public)

ROBIN TORRES
Commission # 1668290
Notary Public - California
San Mateo County
My Comm. Expires Sep 15, 2010

Place Notary Seal Above

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Further Description of Any Attached Document

Title or Type of Document: Certificate of Incumbency

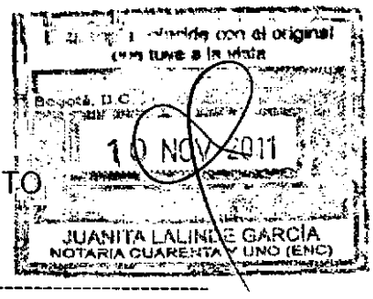
Document Date: February 26, 2010 Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above: Frank P. Grassler and Gregg H. Alton

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER #1	RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER #2
Top of thumb here	Top of thumb here

© 2007 National Notary Association • 9350 De Soto Ave., P.O. Box 2402 • Chatsworth, CA 91313-2402 • www.NationalNotary.org Item #5910 Reorder: Call Toll-Free 1-800-876-6827

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-09-466
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES



PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial (Sociedad) documento también escrito en inglés y en español.

Notarización, documento escrito en español.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
   Este documento público
2. ha sido firmado James Kerr Milligan
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Publico

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 01 de septiembre de 2004
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. Número: **G 749037**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: (ilegible)

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

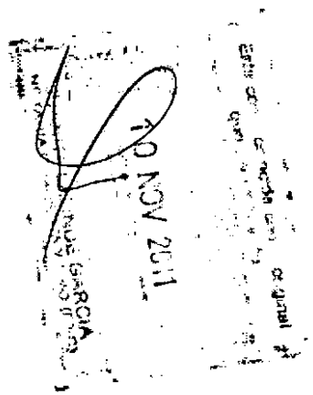
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2b05b7
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET 10 A 10:47

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

W. Glass
Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es autentica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 9 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá D.C.
10 NOV 2011
JUANITA LALINDE GARCÍA
NOTARIA CUARENTA Y UNO (ENC)

Yo, el infrascrito, **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

C E R T I F I C O:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **MARCUS JONATHAN WILLIAM DALTON**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad denominada **"GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A."** (anteriormente denominada **"Smithkline Beecham Biologicals s.a."**), Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Bélgica, con domicilio social en Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Bélgica;

QUE el citado Señor Don **MARCUS JONATHAN WILLIAM DALTON** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 12 de junio de 2002, cuyo original he tenido a la vista.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE y obre los efectos conducentes expido la presente que firmo y sello en Londres, el día de hoy primero de septiembre del año dos mil cuattro.

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
BOGOTA D.C.
10 NOV 2011

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra

SCRIVENER NOTARIES

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961/Convention de La Haye du 5 octob

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document/Le présent acte public

2. has been signed by
a été signé par James Keer Milligan

3. acting in the capacity of
agissant en qualité de Notary Public

4. bears the seal/stamp of
est revêtu du sceau/timbre de Notary Public

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 01 SEP 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs/
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No G 749037

9. Stamp:
timbre:

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE
LONDON

10. Signature: W GLASS

For the Secretary of State/ Pour le Secrétaire d'Etat

Esta copia coincide con el original

10 NOV 2011

JUANITA LALAGUE GARCIA
NOTARIA

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

Los abajo firmados, **GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Bélgica.

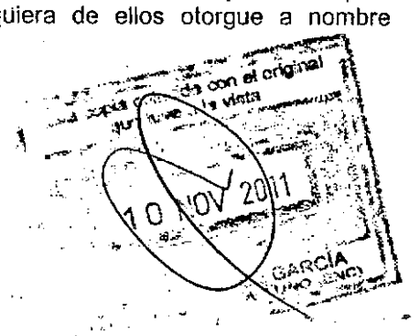
con domicilio en **rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Bélgica**

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado



The undersigned, **GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.**, a corporation organized and existing under the laws of Belgium.

domiciled at **rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium**

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

31 AUG 2004

Given and signed this

Marcus Jonathan William DALTON
Attorney and Authorised Official

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Bélgica

{ss

Hoy de de 200 , compareció , a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es
de **GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.**, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de **Bélgica**, domiciliada en la ciudad de **Rixensart**, **Bélgica**, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de
que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en ,
con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

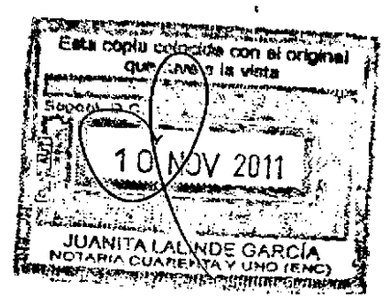
Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Belgium

{ss

On this day of , 200 , personally came ,
to me known, and known to me to be the persón who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the of **GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.**, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the **Belgium**, domiciled at the City of **Rixensart**, **Belgium**, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of , that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at , under date of ,
and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No. De solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 30-11-11

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
61/177,972	13-05-09	US
61/224,745	10-07-09	US
61/238,760	01-09-09	US

(51) Int Cl: C07D 401/14

(71) Solicitante(s): **GILEAD SCIENCES, INC.**

(72) Inventor(es): KIM, Choung, U.; GUO, Hongyan; KATO, Darryl; KIRSCHBERG, Thorsten, A.; LIU, Hongtao; LINK, John, O.; MITCHELL, Michael, L., PARRISH, Jay, P.; SQUIRES, Neil; SUN, Jianyu; TAYLOR, James; BACON, Elizabeth, M.; CANALES, Eda; CHO, Aesop; COTTELL, Jeromy, J.; DESAI, Manoj, C.; HALCOMB, Randall, L.; KRYGOWSKI, Evan, S.; LAZERWITH, Scott, E.; LIU, Qi; MACKMAN, Richard; PYUN, Hyung-Jung; SAUGIER, Joseph, H.; TRENKLE, James, D.; TSE, Winston, C.; VIVIAN, Randall, W.; SCHROEDER, Scott, D.; WATKINS, William, J.; XU, Lianhong; YANG, Zheng-Yu; KELLAR, Terry; SHENG, Xiaoning; CLARKE, Michael, O'Neil, Hanrahan; CHOU, Chien-hung; GRAUPE, Michael; JIN, Haolun; MCFADDEN, Ryan; MISH, Michael, R.; METOBO, Samuel, E.; PHILLIPS, Barton, W. y VENKATARAMANI, Chandrasekar.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 13-12-11

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 12-05-10
No. de solicitud: ***PCT/US2010/034600***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***18-11-10***
No. publicación: ***WO 2010/132601 A1***

(54) Título: **"COMPUESTOS ANTIVIRALES"**

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La invención está relacionada con compuestos anti-virales, composiciones que contienen tales compuestos, y métodos terapéuticos que incluyen la administración de tales compuestos, así como con procesos e intermediarios útiles para preparar tales compuestos.

Sector: compuestos heterocíclicos que presentan como características principales las siguientes: contienen dos o más heteroanillos, particularmente tres o más heteroanillos, teniendo átomos de nitrógeno como los únicos heteroátomos del anillo, siendo al menos uno de los anillos un anillo de seis miembros con solo un átomo de nitrógeno; o compuestos heterociclos que contienen uno o más heteroanillos, particularmente tres o más heteroanillos, teniendo átomos de oxígeno como los únicos heteroátomos del anillo, y uno o más anillos con nitrógeno como el único heteroátomo del anillo; o compuestos heterociclos que contienen dos o más heteroanillos, particularmente tres o más heteroanillos, teniendo al menos un anillo átomos de azufre como el único heteroátomo del anillo; o compuestos heterociclos que contienen dos o más heteroanillos, directamente enlazados mediante un enlace miembro de anillo a miembro de anillo, teniendo al menos un anillo átomo de nitrógeno y oxígeno como únicos heteroátomos del anillo; o compuestos heterociclos que contienen dos o más heteroanillos, particularmente tres o más anillos, directamente enlazados mediante un enlace miembro de anillo a miembro de anillo, teniendo al menos un anillo átomo de nitrógeno y azufre como únicos heteroátomos del anillo; o compuestos heterociclos que contienen en el sistema condensado, particularmente sistemas orto-condensados, al menos un heteroanillo que tiene átomos de azufre como únicos heteroátomos del anillo. Preparaciones medicinales que contienen ingredientes activos orgánicos, que tienen anillos de cinco miembros con dos o más heteroátomos de anillo, al menos uno de los cuales es nitrógeno, por ejemplo 1,2.diazoles, condensados con sistemas de anillos heterocíclicos o no condensados y que contienen anillos heterocíclicos adicionales, cuya actividad terapútica específica es como agentes antiinfecciosos, particularmente antivirales.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIAPATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) No. De solicitud:
(22) Fecha de solicitud: 30-11-11
(51) Clasificación Internacional: C07D 401/14

(71) Solicitante(s): **GILEAD SCIENCES, INC.**

(72) Inventor(es): KIM, Choung, U.; GUO, Hongyan; KATO, Darryl; KIRSCHBERG, Thorsten, A.; LIU, Hongtao; LINK, John, O.; MITCHELL, Michael, L., PARRISH, Jay, P.; SQUIRES, Neil; SUN, Jianyu; TAYLOR, James; BACON, Elizabeth, M.; CANALES, Eda; CHO, Aesop; COTTELL, Jeromy, J.; DESAI, Manoj, C.; HALCOMB, Randall, L.; KRYGOWSKI, Evan, S.; LAZERWITH, Scott, E.; LIU, QI; MACKMAN, Richard; PYUN, Hyung-Jung; SAUGIER, Joseph, H.; TRENKLE, James, D.; TSE, Winston, C.; VIVIAN, Randall, W.; SCHROEDER, Scott, D.; WATKINS, William, J.; XU, Lianhong; YANG, Zheng-Yu; KELLAR, Terry; SHENG, Xiaoning; CLARKE, Michael, O'Neil, Hanrahan; CHOU, Chien-hung; GRAUPE, Michael; JIN, Haolun; MCFADDEN, Ryan; MISH, Michael, R.; METOBO, Samuel, E.; PHILLIPS, Barton, W. y VENKATARAMANI, Chandrasekar.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
	61/177,972	13-05-09	US
	61/224,745	10-07-09	US
	61/238,760	01-09-09	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 13-12-11
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 12-05-10
No. de solicitud: ***PCT/US2010/034600***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***18-11-10***
No. publicación: ***WO 2010/132601 A1***

(54) Titulo: **COMPUESTOS ANTIVIRALES**

35

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ___ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) No. De solicitud:
(22) Fecha de solicitud: 30-11-11
(51) Clasificación Internacional: C07D 401/14

(71) Solicitante(s): **GILEAD SCIENCES, INC**

(72) Inventor(es): KIM, Choung, U.; GUO, Hongyan; KATO, Darryl; KIRSCHBERG, Thorsten, A.; LIU, Hongtao; LINK, John, O.; MITCHELL, Michael, L., PARRISH, Jay, P.; SQUIRES, Neil; SUN, Jianyu; TAYLOR, James; BACON, Elizabeth, M.; CANALES, Eda; CHO, Aesop; COTTELL, Jeromy, J.; DESAI, Manoj, C.; HALCOMB, Randall, L.; KRYGOWSKI, Evan, S.; LAZERWITH, Scott, E.; LIU, Qi; MACKMAN, Richard; PYUN, Hyung-Jung; SAUGIER, Joseph, H.; TRENKLE, James, D.; TSE, Winston, C.; VIVIAN, Randall, W.; SCHROEDER, Scott, D.; WATKINS, William, J.; XU, Lianhong; YANG, Zheng-Yu; KELLAR, Terry; SHENG, Xiaoning; CLARKE, Michael, O'Neil, Hanrahan; CHOU, Chien-hung; GRAUPE, Michael; JIN, Haolun; MCFADDEN, Ryan; MISH, Michael, R.; METOBO, Samuel, E.; PHILLIPS, Barton, W. y VENKATARAMANI, Chandrasekar.

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	*(33) País*
	61/177,972	13-05-09	US
	61/224,745	10-07-09	US
	61/238,760	01-09-09	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 13-12-11
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 12-05-10
No. de solicitud: ***PCT/US2010/034600***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***18-11-10***
No. Publicación: ***WO 2010/132601 A1***

(54) Titulo: **COMPUESTOS ANTIVIRALES**

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La invención está relacionada con compuestos anti-virales, composiciones que contienen tales compuestos, y métodos terapéuticos que incluyen la administración de tales compuestos, así como con procesos e intermediarios útiles para preparar tales compuestos.

Sector: compuestos heterocíclicos que presentan como características principales las siguientes: contienen dos o más heteroanillos, particularmente tres o más heteroanillos, teniendo átomos de nitrógeno como los únicos heteroátomos del anillo, siendo al menos uno de los anillos un anillo de seis miembros con solo un átomo de nitrógeno; o compuestos heterociclos que contienen uno o más heteroanillos, particularmente tres o más heteroanillos, teniendo átomos de oxigeno como los únicos heteroátomos del anillo, y uno o más anillos con nitrógeno como el único heteroátomo del anillo; o compuestos heterociclos que contienen dos o más heteroanillos, particularmente tres o más heteroanillos, teniendo al menos un anillo átomos de azufre como el único heteroátomo del anillo; o compuestos heterociclos que contienen dos o más heteroanillos, directamente enlazados mediante un enlace miembro de anillo a miembro de anillo, teniendo al menos un anillo átomo de nitrógeno y oxígeno como únicos heteroátomos del anillo; o compuestos heterociclos que contienen dos o más heteroanillos, particularmente tres o más anillos, directamente enlazados mediante un enlace miembro de anillo a miembro de anillo, teniendo al menos un anillo átomo de nitrógeno y azufre como únicos heteroátomos del anillo; o compuestos heterociclos que contienen en el sistema condensado, particularmente sistemas orto-condensados, al menos un heteroanillo que tiene átomos de azufre como únicos heteroátomos del anillo. Preparaciones medicinales que contienen ingredientes activos orgánicos, que tienen anillos de cinco miembros con dos o más heteroátomos de anillo, al menos uno de los cuales es nitrógeno, por ejemplo 1,2.diazoles, condensados con sistemas de anillos heterocíclicos o no condensados y que contienen anillos heterocíclicos adicionales, cuya actividad terapútica específica es como agentes antiinfecciosos, particularmente antivirales.

36

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
01692-375WO1		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2010/034600	12/05/2010	13/05/2009
Applicant		
GILEAD SCIENCES, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/034600

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/14 C07D403/04 C07D403/14 C07D405/14 C07D409/14
C07D413/04 C07D417/04 C07D417/14 C07D495/04
ADD. A61K31/4188 A61K31/4178 A61P31/12
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/021927 A2 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; BACHAND CAROL [CA]; BELEMA MAKONEN [US];) 21 February 2008 (2008-02-21)	20-173
A	claims 1, 41 and examples	1-19
E	WO 2010/065668 A1 (PRESIDIO PHARMACEUTICALS INC [US]; LI LEPING [US]; ZHONG MIN [US]) 10 June 2010 (2010-06-10) claims 1, 105 and examples	20-173
E	WO 2010/065681 A1 (PRESIDIO PHARMACEUTICALS INC [US]; LI LEPING [US]; ZHONG MIN [US]) 10 June 2010 (2010-06-10) claims 1, 64 and examples	20-173

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
2 September 2010	09/09/2010

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Sahagún Krause, H

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/034600

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2010/065674 A1 (PRESIDIO PHARMACEUTICALS INC [US]; ZHONG MIN [US]; LI LEPING [US]) 10 June 2010 (2010-06-10) claim 1, 95 and examples	20-173
X,P	WO 2010/017401 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; BELEMA MAKONEN [US]; GOOD ANDREW C [US];) 11 February 2010 (2010-02-11)	20-173
Y,P	claims 1, 23 and examples	1-19
X	WO 2009/020828 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; KIM SOOJIN [US]; GAO QI [US]; YANG FUKAN) 12 February 2009 (2009-02-12) claim 1, page 1, l. 12-18	20-173
X	WO 2008/144380 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; BACHAND CAROL [CA]; BELEMA MAKONEN [US];) 27 November 2008 (2008-11-27) claims 1 and 14	20-173
X	WO 2008/021928 A2 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; BACHAND CAROL [CA]; BELEMA MAKONEN [US];) 21 February 2008 (2008-02-21) claims 1 and 25	20-173
X,P	WO 2009/102568 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; BACHAND CAROL [CA]; BELEMA MAKONEN [US];) 20 August 2009 (2009-08-20)	20-173
Y,P	claims 1, 20 and examples	1-19

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2010/034600

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008021927 A2	21-02-2008	AR 063684 A1	11-02-2009
		AU 2007286222 A1	21-02-2008
		CA 2660520 A1	21-02-2008
		CL 23272007 A1	16-05-2008
		EA 200900298 A1	30-10-2009
		EP 2049522 A2	22-04-2009
		JP 2010500413 T	07-01-2010
		KR 20090040909 A	27-04-2009
		US 2008050336 A1	28-02-2008
WO 2010065668 A1	10-06-2010	WO 2010065681 A1	10-06-2010
WO 2010065681 A1	10-06-2010	WO 2010065668 A1	10-06-2010
WO 2010065674 A1	10-06-2010	NONE	
WO 2010017401 A1	11-02-2010	US 2010068176 A1	18-03-2010
WO 2009020828 A1	12-02-2009	AR 070016 A1	10-03-2010
		AU 2008284100 A1	12-02-2009
		CA 2695729 A1	12-02-2009
		CN 101778840 A	14-07-2010
		EA 201000196 A1	30-06-2010
		EP 2183244 A1	12-05-2010
		KR 20100042641 A	26-04-2010
		PE 09402009 A1	13-07-2009
		US 2009041716 A1	12-02-2009
WO 2008144380 A1	27-11-2008	CN 101754966 A	23-06-2010
		EP 2146984 A1	27-01-2010
		US 2008311075 A1	18-12-2008
WO 2008021928 A2	21-02-2008	AU 2007286223 A1	21-02-2008
		CA 2660628 A1	21-02-2008
		CN 101528232 A	09-09-2009
		EA 200900297 A1	28-08-2009
		EP 2049116 A2	22-04-2009
		JP 2010500414 T	07-01-2010
		KR 20090040910 A	27-04-2009
		US 2008044379 A1	21-02-2008
		ZA 200900935 A	31-03-2010
WO 2009102568 A1	20-08-2009	AR 070365 A1	31-03-2010
		AU 2009215105 A1	20-08-2009
		PE 15752009 A1	04-11-2009
		US 2009202483 A1	13-08-2009

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
18 November 2010 (18.11.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/132601 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 401/14 (2006.01)	*C07D 417/04* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)	*C07D 417/14* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)	*C07D 495/04* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)	*A61K 31/4188* (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)	*A61K 31/4178* (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)	*A61P 31/12* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/034600

(22) International Filing Date:
12 May 2010 (12.05.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

61/177,972	13 May 2009 (13.05.2009)	US
61/224,745	10 July 2009 (10.07.2009)	US
61/238,760	1 September 2009 (01.09.2009)	US

(71) Applicants *(for all designated States except US)*: **GILEAD SCIENCES, INC.** [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). **KIM, Choung, U.** [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **GUO, Hongyan** [CN/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). **KATO, Darryl** [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). **KIRSCHBERG, Thorsten, A.** [DE/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). **LIU, Hongtao** [CN/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). **LINK, John, O.** [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). **MITCHELL, Michael, L.** [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). **PARRISH, Jay, P.** [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). **SQUIRES, Neil** [CA/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). **SUN, Jianyu** [CA/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). **TAYLOR, James** [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). **BACON, Elizabeth, M.** [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). **CANALES, Eda** [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). **CHO, Aesop** [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). **COTTELL, Jeromy, J.** [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). **DESAI, Manoj, C.** [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). **HALCOMB, Randall, L.** [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). **KRYGOWSKI, Evan, S.** [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). **LAZERWITH, Scott, E.** [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). **LIU, Qi** [CN/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). **MACKMAN, Richard** [GB/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). **PYUN, Hyung-Jung** [KR/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). **SAUGIER, Joseph, H.** [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). **TRENKLE, James, D.** [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). **TSE, Winston, C.** [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). **VIVIAN, Randall, W.** [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). **SCHROEDER, Scott, D.** [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). **WATKINS, William, J.** [GB/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). **XU, Lianhong** [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). **YANG, Zheng-Yu** [CN/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (US). **KELLAR, Terry** [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404 (US). **SHENG, Xiaoning** [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404 (US). **CLARKE, Michael, O'Neil, Hanrahan** [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404 (US). **CHOU, Chien-hung** [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404 (US). **GRAUPE, Michael** [AT/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404 (US). **JIN, Haolun** [CA/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404 (US). **MCFADDEN, Ryan** [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404 (US). **MISH, Michael, R.** [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404 (US). **METOBO, Samuel, E.** [—/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404 (US). **PHILLIPS, Barton, W.** [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404 (US). **VENKATARAMANI, Chandrasekar** [IN/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404 (US).

(74) Agents: **HARRIS, Robert, H.** et al.; Viksnins Harris & Padys PLLP, P.O. Box 111098, St. Paul, Minnesota 55111-1098 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,

[Continued on next page]

(54) Title: ANTIVIRAL COMPOUNDS

(57) Abstract: The invention is related to anti-viral compounds, compositions containing such compounds, and therapeutic methods that include the administration of such compounds, as well as to processes and intermediates useful for preparing such compounds.

WO 2010/132601 A1

ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

HARRIS, Robert, H.
Viksnins Harris & Padys PLLP
P.O. Box 111098
St. Paul, Minnesota 55111-1098
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*	
01 November 2011 (01.11.2011)	
Applicant's or agent's file reference 01692-375WO1	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2010/034600	International filing date *(day/month/year)* 12 May 2010 (12.05.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
KIM, Choung, U. 333 Lakeside Drive Foster City, California 94404 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:
The status of the person identified in Box 1 has been changed to: applicant for US only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Sontag Frederic
Facsimile No. +41 22 338 70 90	e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01

Form PCT/IB/306 (January 2009) I/UDLM7UD50

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)* see form PCT/ISA/210 (second sheet)	
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220	**FOR FURTHER ACTION** See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2010/034600	12.05.2010	13.05.2009

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D401/14 C07D403/04 C07D403/14 C07D405/14 C07D409/14 C07D413/04 C07D417/04 C07D417/14 C07D495/04

Applicant
GILEAD SCIENCES, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Sahagún Krause, H Telephone No. +49 89 2399-2757

Form PCT/ISA/237 (Cover Sheet) (July 2009)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2010/034600

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

   a. (means)

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   b. (time)

      ☐ in the international application as filed

      ☐ together with the international application in electronic form

      ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43*bis*.1 and 64.1) is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2010/034600

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 20-173(partially)

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search *(specify)*:

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 20-173(partially)

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b).

☐ See Supplemental Box for further details

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-19
	No:	Claims	20-173
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-19
	No:	Claims	20-173
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-173
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1 The present claims encompass a large number of compounds which are defined only by reference to a desired functional activity (compound being a "Prodrug"). This functional term does not give a specific technical guidance for the selection of the suitable derivatives, without proven general knowledge, to show which derivatives are suitable "prodrugs" in the particular case of the current problem and thus could be seen as a mere invitation to the skilled person to perform a research program in order to find the suitable variants.

The description does not provide support and disclosure within the meaning of Article 6 PCT and, in addition, does not appear to be sufficiently disclosed under Art. 5 PCT for any of such compounds having the desired function and there is no general common knowledge of this kind available to the skilled person. In such a situation, the invention cannot be carried out over the whole claimed area without imposing an undue burden, even when simple in vivo or in vitro tests are available to determine whether or not a particular compound is covered by the claims.

2 Present claims 20-161 relates to an extremely large number of possible compounds. Support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT is to be found however for only a very small proportion of the compounds claimed, see examples. Furthermore, for most examples, it is not clear if they fall under the subject matter of the claims cited. In this respect, compounds in those claims possess at both ends of the molecule either a group -P-T or a group -J1. In the first case the group -P- corresponds to the amino containing ring (or chain) and the group -T is a cycle or a haloalkyl (see page 1026), which does not include thus the substitution -CO-alkyl-NHCOOMe present in most examples bound to the group -P-. In the second case -J1 is a fused bicyclic ring which is substituted by one or more-N(RL7)COORL7, which does also not include the exemplified -CO-alkyl-NHCOOMe in the examples.

The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claims 20-161 (PCT Guidelines 9.19 and 9.23).

The search was restricted to those claimed compounds and compositions which appear to be supported, i.e. claims 1-19 (full) and examples (claims 20-161 (part)), and compositions and uses related to the previous compounds (claims 162-173 (part)).

3 The object of Claim 173 is unclear and has been searched only partly, i.e. as claimed in Claims 1-172.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

4 Reference is made to the following documents:

D1 WO 2008/021927 A2 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; BACHAND CAROL [CA]; BELEMA MAKONEN [US];) 21 February 2008 (2008-02-21)

D6 WO 2009/020828 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; KIM SOOJIN [US]; GAO QI [US]; YANG FUKAN) 12 February 2009 (2009-02-12)

D7 WO 2008/144380 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; BACHAND CAROL [CA]; BELEMA MAKONEN [US];) 27 November 2008 (2008-11-27)

D8 WO 2008/021928 A2 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; BACHAND CAROL [CA]; BELEMA MAKONEN [US];) 21 February 2008 (2008-02-21)

5 Claim 169 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims directed to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

V-1. Novelty (Article 33(1) and (2) PCT):

6 The subject-matter in claims 1-19 is novel. The present compounds differ from those in the prior art documents D1 and D6-D8 on account of the benzimidazole L and the tricyclic system included within the group A15.

The full searched subject-matter can be considered novel in the sense of Article 33(2) PCT.

7 It has to be noticed that the subject-matter under claims 20-173 does not seem to be novel in view of D1 and D6-D8. Furthermore, for these compounds a question of non-unity arises for the following reasons:

8 According to Rules 13.1 and 13.2 PCT, a group of inventions is unitary if the group is linked so as to form a single general inventive concept. The link is present if there is a technical relationship between the inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. This special technical feature should define the contribution of the inventions over the prior art, i.e. be the reason for which the single general concept is novel and inventive.

In the present case the claims are directed to compounds of structures as those in claim 1 and formula (I) in claims 20 and 21 as antiviral compounds, specially for the treatment of hepatitis C.

D1 discloses compounds with antiviral activity formed by two imidazoles bound via two six membered aryl rings, wherein the imidazoles are bound to an amino containing ring which in turn might have a methoxycarbonylamino-alkyl-carbonyl substituent (see claim 1 and e.g. example M131 in page 626). Compounds in claim 1 differ from antivirals in D1 on account of the group L which is a benzimidazole and the group A15 which includes a fused tricycle. Either of those feature could be considered as the special technical feature contributing to the unity of the present invention over the prior art according to Rule 13.2 PCT.

Many compounds in claims 20 and 21, however do not need to bear any of those features and therefore those not bearing any of those feature cannot be considered unitary with the previous. Furthermore, considering the variability of the different groups as defined in claims 20 and 21, the compounds do not share any significant structural element, nor do they belong to the same recognized class of chemical compounds.

Considering the unclarity problems formulated above, the question of non-unity is postponed, thus the present opinion has been formulated for the whole claimed subject-matter as exposed in Item III.

V-2. Inventive step (Article 33(1) and (3) PCT):

9 D1 and D6-D8 disclose compounds as antivirals, specially for the treatment of Hepatitis C virus. The problem to be solved therefore by the present application was the provision of further antivirals. The solution are the present compounds as proved in the tests for representatives examples (see e.g. last compound in page 939, first compound in page 940 etc.). Starting from the compounds in e.g. D7, the modifications performed to arrive to the present compounds (the benzimidazole instead of the 5 membered ring and the tricycle in the middle linking ring) do not seem obvious changes that the skilled person would perform and thus an inventive step can be acknowledged in the sense of Article 33(3) PCT.

V-3. Industrial applicability (Article 33(4) PCT):

10 Claims 1-173 fulfill the requirements of Article 33(4) PCT in respect to their industrial applicability.

Re Item VI

11 Reference is made to the following documents:

D2 WO 2010/065668 A1 (PRESIDIO PHARMACEUTICALS INC [US]; LI LEPING [US]; ZHONG MIN [US]) 10 June 2010 (2010-06-10)

D3 WO 2010/065681 A1 (PRESIDIO PHARMACEUTICALS INC [US]; LI LEPING [US]; ZHONG MIN [US]) 10 June 2010 (2010-06-10)

D4 WO 2010/065674 A1 (PRESIDIO PHARMACEUTICALS INC [US]; ZHONG MIN [US]; LI LEPING [US]) 10 June 2010 (2010-06-10)

D5 WO 2010/017401 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; BELEMA MAKONEN [US]; GOOD ANDREW C [US];) 11 February 2010 (2010-02-11)

D9 WO 2009/102568 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; BACHAND CAROL [CA]; BELEMA MAKONEN [US];) 20 August 2009 (2009-08-20)

12 The documents D2-D5 and D9 have a priority earlier than that of the present application. These documents disclose compounds overlapping with the present subject-matter, although they do not cite specifically any compound with a benzimidazole and a tricyclic system as in present claims 1-19 and thus are not relevant for the novelty of those claims. If the present priority were found not to have validity, D5 and D9 would also be relevant for the assessment of inventive step of the present application.

Re Item VIII

13 Claim 173 is not allowable under Art. 6 PCT, because no category can be identified for the claim.

14 Claim 160 refers to formuli which are not included in the claim but just in the description contrary to Rule 6.2(a) PCT.

15 Claims 20 and 21 appear in the present application as independent claims. However, they possess subject-matter which overlaps between both claims. To meet the requirements of Art. 6 PCT regarding clarity and conciseness, the subject matter common to both claims should not be repeated but rather should be built as a dependent claim.

COMPUESTOS ANTIVIRALES

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La invención está relacionada con compuestos anti-virales, composiciones que contienen tales compuestos, y métodos terapéuticos que incluyen la administración de tales compuestos, así como con procesos e intermediarios útiles para preparar tales compuestos.

Sector: compuestos heterocíclicos que presentan como características principales las siguientes: contienen dos o más heteroanillos, particularmente tres o más heteroanillos, teniendo átomos de nitrógeno como los únicos heteroátomos del anillo, siendo al menos uno de los anillos un anillo de seis miembros con solo un átomo de nitrógeno; o compuestos heterociclos que contienen uno o más heteroanillos, particularmente tres o más heteroanillos, teniendo átomos de oxígeno como los únicos heteroátomos del anillo, y uno o más anillos con nitrógeno como el único heteroátomo del anillo; o compuestos heterociclos que contienen dos o más heteroanillos, particularmente tres o más heteroanillos, teniendo al menos un anillo átomos de azufre como el único heteroátomo del anillo; o compuestos heterociclos que contienen dos o más heteroanillos, directamente enlazados mediante un enlace miembro de anillo a miembro de anillo, teniendo al menos un anillo átomo de nitrógeno y oxígeno como únicos heteroátomos del anillo; o compuestos heterociclos que contienen dos o más heteroanillos, particularmente tres o más anillos, directamente enlazados mediante un enlace miembro de anillo a miembro de anillo, teniendo al menos un anillo átomo de nitrógeno y azufre como únicos heteroátomos del anillo; o compuestos heterociclos que contienen en el sistema condensado, particularmente sistemas orto-condensados, al menos un heteroanillo que tiene átomos de azufre como únicos heteroátomos del anillo. Preparaciones medicinales que contienen ingredientes activos orgánicos, que tienen anillos de cinco miembros con dos o más heteroátomos de anillo, al menos uno de los cuales es nitrógeno, por ejemplo 1,2.diazoles, condensados con sistemas de anillos heterocíclicos o no condensados y que contienen anillos heterocíclicos adicionales, cuya actividad terapútica específica es como agentes antiinfecciosos, particularmente antivirales.

COMPUESTOS ANTIVIRALES

PRIORIDAD DE LA INVENCIÓN

Esta solicitud reivindica prioridad para las Solicitudes Provisionales de los Estados Unidos Número 61/177,972, presentada el 13 de Mayo de 2009; 61/224,745, presentada el 10 de Julio de 2009; y 61/238,760, presentada el 1 de Septiembre de 2009. Cuyo contenido entero se incorpora aquí mediante referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Se reconoce la Hepatitis C como una enfermedad viral crónica del hígado que está caracterizada por enfermedad hepática. Aunque los fármacos dirigidos al hígado están en amplio uso y han mostrado efectividad, la toxicidad y otros efectos secundarios han limitado su utilidad. Los inhibidores del virus de la hepatitis C (VHC) son útiles para limitar el establecimiento y progresión de la infección por VHC así como en ensayos de diagnóstico para el VHC.

Existe una necesidad de de nuevos agentes terapéuticos para el VHC.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

En una realización, la invención provee un compuesto de la invención que es un compuesto de formula (I):

J-Y-J (I)

como se describe aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

La invención provee también compuestos isotópicamente enriquecidos que son compuestos de formula I que comprenden un isótopo enriquecido en una o más posiciones en el compuesto.

La presente invención provee también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención provee también una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de trastornos asociados con el VHC.

La presente invención provee también una composición farmacéutica que comprende además un interferon o interferon pegilado.

La presente invención provee también una composición farmacéutica que comprende además un análogo nucleósido.

La presente invención provee también una composición farmacéutica en donde dicho análogo nucleósido se selecciona de ribavirina, viramidina, levovirina, un L-nucleósido, e isatoribina y dicho interferon es un α-interferon o α-interferon pegilado.

La presente invención provee también un método para el tratamiento de trastornos asociados con la hepatitis C, dicho método comprende administrar a un individuo una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

La presente invención provee también un método para inhibir el VHC, que comprende administrar a un mamífero que sufre una condición asociada

con la actividad del VHC, una cantidad de un compuesto de la invención, efectiva parainhibir el VHC.

La presente invención provee también un compuesto de la invención para uso en terapia médica (preferiblemente para uso en la inhibición de la actividad del VHC o el tratamiento de una condición asociada con la actividad del VHC), así como el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento útil para inhibir el VHC o el tratamiento de una condición asociada con la actividad del VHC en un mamífero.

La presente invención provee también procesos sintéticos e intermediarios novedosis aquí revelados, que son útiles para preparar los compuestos de la invención. Algunos de los compuestos de la invención son útiles para preparar otros compuestos de la invención.

En otro aspecto la invención provee un compuesto de formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de la hepatitis C o un trastorno asociado con la hepatitis C.

En otro aspecto la invención provee un método para inhibir la actividad del VHC en una muestra, que comprende tratar la muestra con un compuesto de la invención.

En una realización la invención provee un compuesto que tiene propiedades inhibidoras o farmacocinéticas mejoradas, incluyendo actividad mejorada contra el desarrollo de resistencia viral, bisponibilidad oral mejorada, mayor potencia (por ejemplo, para inhibir la actividad del VHC) o mida media efectiva *in vivo* extendida. Ciertos compuestos de la invención pueden tener

menos efectos secundarios, horarios de dosificación menos complicados, o ser activos oralmente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Ahora se hará referencia en detalla a ciertas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y formulas acompañantes. Aunque la invención se describirá en conjunto con las realizaciones enumeradas, de entenderá que estas no pretenden limitar la invención a aquellas realizaciones. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes, que pueden estar incluidos dentro del alcance de la presente invención definida por las reivindicaciones.

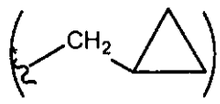
Compuestos de la invención

Los compuestos de la invención excluyen compuestos aquí conocidos anteriormente heretofore. Sin embargo, dentro de la invención está el uso de compuestos que se conocía previamente que tenían propiedades antivirales para propósitos antivirales (p.e., para producir un efecto anti-viral en un animal). Con respecto a los Estados Unidos, los compuestos o composiciones excluyen aquí compuestos que son anticipados bajo 35 USC §102 o que son obvios bajo 35 USC §103.

Siempre que un compuesto aquí descrito esté sustituido con más de uno del mismo grupo designado, p.e., "R^1" o "A^3", entonces se entenderá que los grupos pueden ser iguales o diferentes, p.e., cada grupo se selecciona independientemente.

"Ausente" – Algunos grupos se definen de forma que pueden estar ausentes. Cuando un grupo está ausente, se vuelve un conector de enlace. Los dos grupos que estarían conectados de otra forma a ese grupo ausente están conectados entre sí mediante un enlace. Por ejemplo, cuando W está ausente, M está enlazado a M.

"Alquilo" es hidrocarburo C_1-C_{18} que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Ejemplos son metilo (Me, $-CH_3$), etilo (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, $-CH(CH_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, $-C(CH_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metilo-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$, y ciclopropilmetilo



"Alquenilo" es hidrocarburo C2-C18 que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, p.e., un enlace doble carbono-carbono, sp^2. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etileno o vinilo ($-CH=CH_2$), alilo ($-CH_2CH=CH_2$), ciclopentenilo ($-C_5H_7$), y 5-hexenilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$).

"Alquinilo" es hidrocarburo C2-C18 que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, p.e., un enlace triple carbono-carbono, *sp*. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, acetilénico (-C≡CH) y propargilo (-CH_2C≡CH).

"Alquileno" se refiere a un radical hidrocarburo saturado de cadena recta, ramificada o cíclica, de 1 -18 átomos de carbono, y que tiene dos centros de radical monovalente derivados por la remoción de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alcano base. Radicales alquileno típicos incluyen, pero no se limitan a, metileno (-CH_2-) 1,2-etilo (-CH_2CH_2-), 1,3-propilo (-$CH_2CH_2CH_2$-), 1,4-butilo (-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-), y similares.

"Alquenileno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, de cadena recta o ramificada o cíclica de 2-18 átomos de carbono, y que tiene dos centros de radical monovalente derivados por la remoción de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alqueno base. Radicales alquenileno típicos incluyen, pero no se limitan a, 1,2-etileno (-CH=CH-).

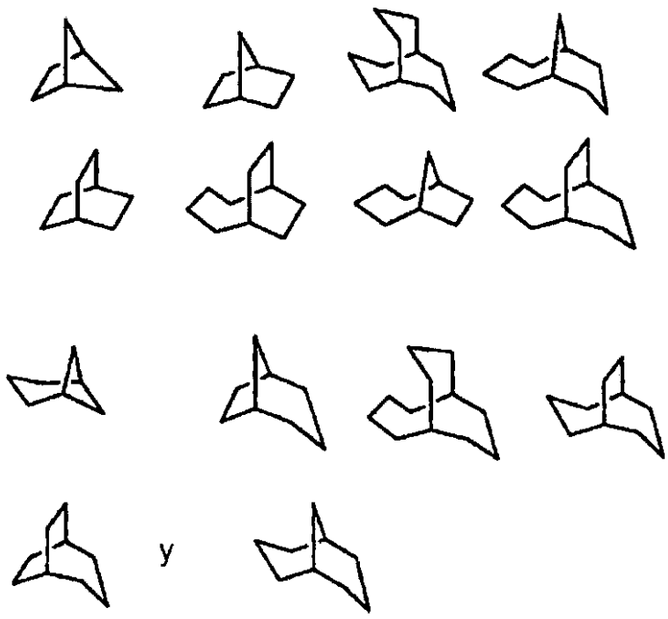
"Alquinileno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, de cadena recta o ramificada o cíclica de 2-18 átomos de carbono, y que tiene dos centros de radical monovalente derivados por la remoción de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alquino base. Radicales alquinileno típicos incluyen, pero no se limitan a, acetileno (-C≡C-), propargilo (-CH_2C≡C-), y 4-pentinilo (-$CH_2CH_2CH_2$C≡CH-).

"Arilo" significa un radical hidrocarburo monovalente de 6-20 átomos de carbono derivados por la remoción de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático base. Grupos arilo típicos

incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno, benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo, y similares.

"Arilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3, es reemplazado con un radical arilo radical. Grupos arilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo comprende 6 a 20 átomos de carbono, p.e., la mitad alquilo, incluyendo grupos alcanilo, alquenilo o alquinilo, del grupo arilalquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y la mitad arilo es de 5 a 14 átomos de carbono.

El término "policarbociclo" se refiere a un sistema de anillo policíclico saturado o insaturado que tiene de aproximadamente 6 a aproximadamente 25 átomos de carbono y que tiene dos o más anillos (p.e., 2, 3, 4, o 5 anillos). Los anillos pueden estar fusionados y/o puenteados para formar el sistema de anillo policíclico. Por ejemplo, el término incluye sistemas de anillo biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], así como los siguientes sistemas de anillo puenteados:

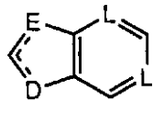
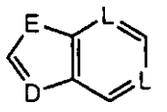
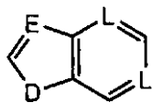


(p.e., anillos policíclicos [2.1.1], [2.2.1], [3.3.3], [4.3.1], [2.2.2], [4.2.2], [4.2.1], [4.3.2], [3.1.1], [3.2.1], [4.3.3], [3.3.2], [3.2.2] y [3.3.1], respectivamente) que pueden estar enlazados al resto del compuesto de formula (I) a través de cualquier posición sintéticamente factible. Como los otros policarbociclos, estos sistemas de anillo biciclo y fusionados representativos pueden comprender opcionalmente uno o más enlaces dobles en el sistema de anillo.

El término "poliheterociclo" se refiere a un policarbociclo definido aquí, en donde uno o más átomos de carbono son reemplazados con un héteroátomo (p.e., O, S, S(O), $S(O)_2$, $N^+(O^-)R_X$, o NR_x); en donde cada R_x es independientemente H, alquilo(C1-10), alquenilo(C2-10), alquinilo (C2- 10), alcanoilo (C1-10), $S(O)_2NR_nR_p$, $S(O)_2R_x$, o alcoxi(C1-10), en donde cada alquilo (C1-10), alquenilo(C2-10), alquinilo(C2-10), alcanoilo(C1-10), y alcoxi(C1-10) está opcionalmente sustituido con uno o más halo).

"Alquilo sustituido", "arilo sustituido", y "arilalquilo sustituido" significan alquilo, arilo, y arilalquilo respectivamente, en el cual uno o más átomos de hidrógeno son cada uno independientemente reemplazados con un sustituyente diferente a hidrógeno. Sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a: halo (p.e., F, Cl, Br, I), -R, -OR, -SR, $-NR_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$, -CN, $-NO_2$, -N(R)C(=O)R, -C(=O)R, -OC(=O)R, -C(O)OR, -C(=O)NRR, -S(=O)R, $-S(=O)_2OR$, $-S(=O)_2R$, $-OS(=O)_2OR$, $-S(=O)_2NRR$, y cada R es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo. Los grupos alquileno, alquenileno, y alquinileno pueden estar también igualmente sustituidos.

El término "opcionalmente sustituido" en referencia a una mitad particular del compuesto de formula I, (p.e., un grupo arilo opcionalmente sustituido) se refiere a una mitad que tiene 0, 1, 2, o más sustituyentes.

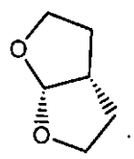
El símbolo "-----" en una estructura de anillo significa que un enlace es un enlace sencillo o doble. En un ejemplo no limitante,  puede ser  o  .

"Haloalquilo" como se usa aquí, incluye un grupo alquilo sustituido con uno o más halógenos (p.e., F, Cl, Br, o I). Ejemplos representativos de haloalquilo incluyen trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, y 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etilo.

"Heterociclo" como se usa aquí incluye, a manera de ejemplo y sin limitación, los heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterociclic Chemistry (W. A. Benjamin, New York, 1968), particularmente los capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; The Chemistry of Heterociclic Compounds, A Series

of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 al presente), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; y *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566. En una realización específica de la invención, "heterociclo" incluye un "carbociclo" definido aquí, en donde uno o más (p.e., 1, 2, 3, o 4) átomos de carbono han sido reemplazados con un heteroátomo (p.e., O, N, o S).

Ejemplos de heterociclos incluyen, a manera de ejemplo y sin limitación, piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizinilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4H-carbazolilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoilo, y bis-tetrahidrofuranilo:



A manera de ejemplo y sin limitación, los heterociclos enlazados a carbono están enlazados en la posición 2, 3, 4, 5, o 6 de una piridina, posición 3, 4, 5, o 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5, o 6 de una pirimidina, posición 2, 3, 5, o 6

de una pirazina, posición 2, 3, 4, o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, posición 2, 4, o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4, o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, posición 2 o 3 de una aziridina, posición 2, 3, o 4 de una azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una isoquinolina. Aún más típicamente, los heterociclos enlazados a carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, o 5-tiazolilo.

A manera de ejemplo y sin limitación, los heterociclos enlazados a nitrógeno están enlazados en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, posición 2 de un isoindol, o isoindolina, posición 4 de una morfolina, y posición 9 de un carbazol, o β-carbolina. Aún más típicamente, los heterociclos enlazados a nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetedilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo, y 1-piperidinilo.

"Carbociclo" se refiere a un anillo saturado, insaturado o aromático que tiene hasta aproximadamente 25 átomos de carbono. Típicamente, un carbociclo tiene aproximadamente 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, aproximadamente 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo, y hasta aproximadamente 25 átomos de carbono como un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen típicamente 3 a 6 átomos de anillo, aún más típicamente 5 o 6 átomos de anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen típicamente 7 a 12 átomos de anillo, p.e., dispuestos como sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos de anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. El término carbociclo incluye "cicloalquilo" que es un carbociclo saturado o insaturado. Ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, fenilo, espirilo y naftilo

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superimposición del compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que se pueden superponer sobre su compañero de imagen especular.

El término "éstereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la distribución de los átomos o grupos en el espacio.

"Diastereómero" se refiere a un éstereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares de otra. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, p.e., puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, y reactividades. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar bajo procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" se refieren a dos éstereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares que se pueden superponer una sobre otra.

El término "tratamiento" o "tratar" en la medida en que se relaciona con una enfermedad o condición, incluye evitar que la enfermedad o condición ocurra, inhibir la enfermedad o condición, eliminar la enfermedad o condición, y/o aliviar uno o más síntomas de la enfermedad o condición.

Las definiciones y convenciones éstereoquímicas usadas aquí siguen el S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-

Hill Book Company, New York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, p.e., tienen la habilidad de rotar el plano de luz de plano polarizada. Al describir un compuesto ópticamente activo se usan los prefijos (D y L) o (R y S) para denotar la configuración absoluta de la molécula con respecto a su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de luz de plano polarizado por el compuesto, (-) o l significan que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con prefijo (+) o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos éstereoisómeros son idénticos, excepto que son imágenes especulares entre sí. Un éstereoisómero específico también puede ser referido como un enantiómero, y una mezcla de tales isómeros se llama usualmente una mezcla enantiomérica. Una mezcla de enantiómeros 50:50 es referida como una mezcla racémica o un racemato, la cual puede ocurrir cuando no ha habido éstereoselección o éstereoespecificidad en una reacción química o proceso. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovistas de actividad óptica. La invención incluye todos los éstereosiómeros de los compuestos descritos aquí.

Definiciones específicas para los Grupos A^0, M^0, W^0, L^0, P^0, J^0, T^0, V^0, Z^0, E^0, y $R9^0$

Para los grupos A^0, M^0, W^0, L^0, P^0, J^0, T^0, V^0, Z^0, E^0, y $R9^0$ aplican las siguientes definiciones. Estas definiciones también applicant para todos los demás grupos A, M, W, L, P, J, T, B, V, Z, E, y R9 a menos que aquellos grupos están aquí definidos de otra manera.

A menos que se declare de otra manera, todos los grupos arilo, cicloalquilo, y heterociclilo de la presente revelación pueden estar sustituidos

como se describe en cada una de sus definiciones respectivas. Por ejemplo, la parte arilo de un grupo arilalquilo puede estar sustituida como se describió en la definición del término 'arilo'.

El término "alquenilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo de cadena recta o ramificada de dos a seis átomos de carbono que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono.

El término "alqueniloxi", como se usa aquí, se refiere a un grupo alquenilo unidos a la mitad molecular base mediante un átomo de oxígeno.

El término "alqueniloxicarbonilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo alqueniloxi unido a la mitad molecular base mediante un grupo carbonilo.

El término "alcoxi" como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo unido a la mitad molecular base mediante un átomo de oxígeno.

El término "alcoxialquilo," como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos alcoxi.

El término "alcoxialquilcarbonilo", como se usa aquí, se refiere a un grupo alcoxialquilo unido a la mitad molecular base mediante un grupo carbonilo.

El término "alcoxicarbonilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo alcoxi unido a la mitad molecular base mediante un grupo carbonilo.

El término "alcoxicarbonilalquilo," como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos alcoxicarbonilo.

El término "alquilo", como se usa aquí, se refiere a un grupo derivado de un hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono.

El término "alquilcarbonilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo unido a la mitad molecular base mediante un grupo carbonilo.

El término "alquilcarbonilalquilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos alquilcarbonilo.

El término "alquilcarboniloxi", como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilcarbonilo unido a la mitad molecular base mediante un átomo de oxígeno.

El término "alquilsulfanilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo unido a la mitad molecular base mediante un átomo de azufre.

El término "alquilsulfonilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo unido a la mitad molecular base mediante un grupo sulfonilo.

El término "arilo," como se usa aquí, se refiere a un grupo fenilo, o un sistema de anillo fusionado bicíclico, en donde uno o ambos anillos es un grupo fenilo. Los sistemas de anillo fusionado bicíclicos consisten de un grupo fenilo fusionado a un anillo carbocíclico aromático o no aromática de cuatro a seis miembros. Los grupos arilo de la presente revelación pueden estar unidos a la mitad molecular base mediante cualquier átomo de carbono sustituible en el grupo. Ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, indanilo, indenilo, naftilo, fenilo, y tetrahidronaftilo. Los grupos arilo de la presente revelación están sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo,

arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$alquilo, oxo, y $-P(O)OR_2$, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y en donde la parte alquilo del arilalquil y el heterociclilalquilo están no sustituidas y en donde el segundo grupo arilo, el arilo de la parte del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro.

El término "arilalquenilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo alquenilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilo.

El término "arilalcoxi" como se usa aquí, se refiere a un grupo arilo unido a la mitad molecular base mediante un grupo alcoxi.

El término "arilalcoxialquilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilalcoxi.

El término "arilalcoxialquilcarbonilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo arilalcoxialquilo unido a la mitad molecular base mediante un grupo carbonilo.

El término "arilalcoxicarbonilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo arilalcoxi unido a la mitad molecular base mediante un grupo carbonilo.

El término "arilalquilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilo. La parte alquilo del arilalquilo está además opcionalmente sustituia con uno o dos grupos adicionales

seleccionados independientemente de alcoxi, alquilcarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxi, y $-NR^cR^d$, en donde el heterociclilo está además opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo no sustituido, arilalcoxi no sustituido, arilalcoxicarbonilo no sustituido, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^XR^Y$;

El término "arilalquilcarbonilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo arilalquilo unido a la mitad molecular base mediante un grupo carbonilo.

El término "arilcarbonilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo arilo unido a la mitad molecular base mediante un grupo carbonilo.

El término "ariloxi" como se usa aquí, se refiere a un grupo arilo unido a la mitad molecular base mediante un átomo de oxígeno.

El término "ariloxialquilo," como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos ariloxi.

El término "ariloxicarbonilo," como se usa aquí, se refiere a un grupo ariloxi unido a la mitad molecular base mediante un grupo carbonilo.

El término "arilsulfanilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo arilo unido a la mitad molecular base mediante un átomo de azufre.

El término "arilsulfonilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo arilo unido a la mitad molecular base mediante un grupo sulfonilo.

Los términos "Cap" y "cap" como se usan aquí, se refieren al grupo que está colocado en el átomo de nitrógeno del anillo que contiene nitrógeno

terminal. Se entenderá que "Cap" o "cap" se pueden referir al reactivo usado para agregar el grupo al anillo que contiene el nitrógeno terminal o al fragmento en el producto final.

El término "carbonilo," como se usa aquí, se refiere a -C(=O)-.

El término "carboxi," como se usa aquí, se refiere a $-CO_2H$.

El término "ciano," como se usa aquí, se refiere a -CN.

El término "cianoalquilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo que tiene al menos un sustituyente–CN.

El término "cicloalquilo" como se usa aquí, se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburon monocíclico, saturado, que tiene tres a siete átomos de carbono y cero heteroátomos. Ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo de la presente revelación están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, y $-NR^xR^y$ en donde el arilo y el heterociclilo están además opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, y nitro.

El término "(cicloalquil)alquenilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo alquenilo sustituido con uno, dos o tres grupos cicloalquilo.

El término "(cicloalquil)alquilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos cicloalquilo. La parte alquilo del (cicloalquil)alquilo está además opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxi y $–NR^cR^d$.

El término "cicloalquiloxi" como se usa aquí, se refiere a un grupo cicloalquilo unido a la mitad molecular base mediante un átomo de oxígeno.

El término "cicloalquiloxialquilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos cicloalquiloxi.

El término "cicloalquilsulfonilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo cicloalquilo unido a la mitad molecular base mediante un grupo sulfonilo.

El término "formilo" como se usa aquí, se refiere a -CHO.

Los términos "halo" y "halógeno" como se usan aquí, se refieren a F, Cl, Br, o I.

El término "haloalcoxi" como se usa aquí, se refiere a un grupo haloalquilo unido a la mitad molecular base mediante un átomo de oxígeno.

El término "haloalcoxicarbonilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo haloalcoxi unido a la mitad molecular base mediante un grupo carbonilo.

El término "haloalquilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo sustituido por uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno.

El término "haloalquilsulfanilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo haloalquilo unido a la mitad molecular base mediante un átomo de azufre.

El término "heterociclilo" como se usa aquí, se refiere a un anillo de cuatro, cinco, seis o siete miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. El anillo de cuatro miembros tiene cero enlaces dobles, el anillo de cino miembros tiene cero a dos enlaces dobles, y los anillos de seis y siete

miembros tienen cero a tres enlaces dobles. El término "heterociclilo" incluye también grupos bicíclicos en los cuales el anillo heterociclilo está fusionado con otro grupo heterociclilo monocíclico, o un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cuatro a seis miembros; así como grupos bicíclicos puenteados tales como 7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ilo, 2-azabiciclo[2.2.2]oc-2-tilo, y 2-azabiciclo[2.2.2]oc-3-tilo. Los grupos heterociclilo de la presente revelación pueden estar unidos a la mitad molecular base mediante cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno en el grupo. Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, benzotienilo, furilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo, 7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ilo, 2-azabiciclo[2.2.2]oc-2-tilo, y 2- azabiciclo[2.2.2]oc-3-tilo. Los grupos heterociclilo de la presente revelación están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$alquilo, y oxo, en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquil no están sustituidas y en donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro.

El término "heterociclilalquenilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo alquenilo sustituido con uno, dos o tres grupos heterociclilo.

El término "heterociclilalcoxi" como se usa aquí, se refiere a un grupo heterociclilo unido a la mitad molecular base mediante un grupo alcoxi.

El término "heterociclilalcoxicarbonilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo heterociclilalcoxi unido a la mitad molecular base mediante un grupo carbonilo.

El término "heterociclilalquilo," como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos heterociclilo. La parte alquilo del heterociclilalquilo está además opcionalmene sustituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquilcarboniloxi, arilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^cR^d$, en donde el arilo está además opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo no sustituido, arilalcoxi no sustituido, arilalcoxicarbonilo no sustituido, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^XR^Y$.

El término "heterociclilalquilcarbonilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo heterociclilalquilo unido a la mitad molecular base mediante un grupo carbonilo.

El término "heterociclilcarbonilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo heterociclilo unido a la mitad molecular base mediante un grupo carbonilo.

El término "heterocicliloxi" como se usa aquí, se refiere a un grupo heterociclilo unido a la mitad molecular base mediante un átomo de oxígeno.

El término "heterocicliloxialquil," como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos heterocicliloxi.

El término "heterocicliloxicarbonilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo heterocicliloxi unido a la mitad molecular base mediante un grupo carbonilo.

El término "hidroxi," como se usa aquí, se refiere a -OH.

El término "hidroxialquilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos hidroxi.

El término "hidroxialquilcarbonilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo hidroxialquilo unido a la mitad molecular base mediante un grupo carbonilo.

El término "nitro," como se usa aquí, se refiere a $-NO_2$.

El término "$-NR^aR^b$," como se usa aquí, se refiere a dos grupos, R^a y R^b, los cuales están unidos a la mitad molecular base mediante un átomo de nitrógeno. R^a y R^b son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo.

El término "(NR^aR^b)alquilo," como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos $-NR^aR^b$.

El término "(NR^aR^b)carbonilo," como se usa aquí, se refiere a un grupo $-NR^aR^b$ unido a la mitad molecular base mediante un grupo carbonilo.

El término "$-NR^cR^d$," como se usa aquí, se refiere a dos grupos, R^c y R^d, que están unidos a la mitad molecular base mediante un átomo de nitrógeno. R^c y R^d son seleccionados independientemente de hidrógeno, alqueniloxicarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo,

alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxicarbonilo, heterociclilo, heterociclilalcoxicarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, (NR^eR^f)alquilo, (NR^eR^f)alquilcarbonilo, (NR^eR^f)carbonilo, (NR^eR^f)sulfonilo, -C(NCN)OR', y - C(NCN)NR^XR^Y, en donde R' se selecciona de alquilo y fenilo no sustituido, y en donde la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterociclilalquilo, y el heterociclilalquilcarbonilo está además opcionalmente sustituida con un grupo $-NR^eR^f$; y en donde el arilo, la parte arilo del arilalcoxicarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxicarbonilo, y el arilsulfonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalcoxicarbonilo, el heterociclilalquilo, el heterociclilalquilcarbonilo, el heterociclilcarbonilo, y el heterocicliloxicarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro.

El término "(NR^cR^d)alquenilo," como se usa aquí, se refiere a un grupo alquenilo sustituido con uno, dos o tres grupos $-NR^cR^d$.

El término "(NR^cR^d)alquilo," como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos $-NR^cR^d$. La parte alquilo del (NR^cR^d)alquilo está además opcionalmente sustituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados de alcoxi, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilsulfanilo, arilalcoxialquilcarbonilo, carboxi, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, y (NR^eR^f)carbonilo; en donde el heterociclilo está además opcionalmente susituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro.

El término "(NR^cR^d)carbonilo," como se usa aquí, se refiere a un grupo–NR^cR^d unido a la mitad molecular base mediante un grupo carbonilo.

El término "-NR^eR^f," como se usa aquí, se refiere a dos grupos, R^e y R^f, los cuales están unidos a la mitad molecular base mediante un átomo de nitrógeno. R^e y R^f son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, (ciclolalquil)alquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, heterociclilalquilo no sustituido, -(NR^XR^Y)alquilo, y -(NR^XR^Y)carbonilo.

El término "(NR^eR^f)alquilo," como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos -NR^eR^f.

El término "(NR^eR^f)alquilcarbonilo," como se usa aquí, se refiere a un grupo (NR^eR^f)alquil unido a la mitad molecular base mediante un grupo carbonilo.

El término "(NR^eR^f)carbonilo," como se usa aquí, se refiere a un grupo -NR^eR^f unido a la mitad molecular base mediante un grupo carbonilo.

El término "(NR^eR^f)sulfonilo," como se usa aquí, se refiere a un grupo -NR^eR^f unido a la mitad molecular base mediante un grupo sulfonilo.

El término "-NR^XR^Y," como se usa aquí, se refiere a dos grupos, R^X y R^Y, los cuales están unidos a la mitad molecular base mediante un átomo de nitrógeno. R^X y R^Y son seleccionados independientemente de hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo no sustituido, arilalcoxicarbonilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterociclilo no

sustituido, y $(NR^{X'}R^{Y'})$carbonilo, en donde $R^{X'}$ y $R^{Y'}$ son seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo.

El término "(NR^XR^Y)alquilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos $-NR^XR^Y$.

El término "oxo" como se usa aquí, se refiere a =O.

El término "sulfonilo" como se usa aquí, se refiere a $-SO_2-$.

El término "trialquilsililo" como se usa aquí, se refiere a $-SiR_3$, en donde R es alquilo. Los grupos R pueden ser iguales o diferentes.

El término "trialquilsililalquilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos trialquilsililo.

El término "trialquilsililalcoxi" como se usa aquí, se refiere a un grupo trialquilsililalquilo unido a la mitad molecular base mediante un átomo de oxígeno.

El término "trialquilsililalcoxialquilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos trialquilsililalcoxi.

Profármacos

El término "profármaco" como se usa aquí se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera un compuesto de la invención que inhibe la actividad del VHC ("el compuesto inhibidor activo"). El compuesto se puede formar a partir del profármaco como un resultado de: (i) reacción(es) química(s) espontánea(s), (ii) reacción(es) química(s) catalizada(s) por enzima(s), (iii) fotólisis, y/o (iv) reacción(es) química(s) metabólica(s).

La "porción profármaco" hace referencia a un grupo funcional lábil que se separa del compuesto activo inhibidor durante el metabolismo, sistémicamente, dentro de una célula, mediante hidrólisis, escisión enzimática, o por medio de algún otro proceso (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191). Las enzimas que son capaces de un mecanismo de activación enzimática con los compuestos profármaco de la invención incluyen, pero no se limitan a, amidasas, esterasas, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas, y fosfasas. Las porciones de profármaco pueden servir para mejorar la solubilidad, absorción y lipofilicidad para optimizar la liberación, biodisponibilidad y eficacia del fármaco. Una porción de profármaco puede incluir un metabolito activo o fármaco en sí mismo.

Las porciones de profármaco ejemplares incluyen los ésteres de aciloximetilo $-CH_2OC(=O)R^{99}$ y los carbonatos de aciloximetilo $-CH_2OC(=O)OR^{99}$ donde R^{99} es alquilo C_1–C_6, alquilo C_1–C_6 sustituido, arilo C_6–C_{20} o arilo C_6–C_{20} sustituido. El éster de aciloxialquilo se empleó primero como una estrategia de profármaco para ácidos carboxílicos y posteriormente se aplicó a fosfatos y fosfonatos por Farquhar et al. (1983) *J. Pharm. Sci.* 72: 324; también las patentes US Nos. 4816570, 4968788, 5663159 y 5792756. Subsecuentemente, se empleó el éster de aciloxialquilo para la liberación de ácidos fosfónicos a través de las membranas celulares y para mejorar la biodisponibilidad oral. Una variación cercana del éster de aciloxialquilo, el éster (carbonato) de alcoxicarboniloxialquilo, también puede mejorar la biodisponibilidad oral como una porción de profármaco en los compuestos de las combinaciones de la invención. Un éster de aciloximetilo ejemplar es el pivaloiloximetoxi, (POM)-$CH_2OC(=O)C(CH_3)_3$. Una porción de profármaco de

carbonato de aciloximetilo ejemplar es el pivaloiloximetilcarbonato (POC)-$CH_2OC(=O)OC(CH_3)_3$.

Se ha reportado que los ésteres de arilo de grupos con fósforo, especialmente los ésteres de fenilo, mejoran la biodisponibilidad oral (De Lombaert et al. (1994) *J. Med. Chem.* 37: 498). También han sido descritos los ésteres de fenilo que contienen un éster carboxílico orto a un fosfato (Khamnei and Torrence, (1996) *J. Med. Chem.* 39:4109-4115). Se reporta que los ésteres de bencilo generan ácidos fosfónicos base. En algunos casos, los sustituyentes en la posición *orto* o *para* pueden acelerar la hidrólisis. Los análogos de bencilo con un fenol acilado o un fenol alquilado pueden generar el compuesto fenólico a través de la acción de las enzimas, p.e., esterasas, oxidasas, etc., el cual a su vez sufre la escisión en el enlace bencílico C-O para generar ácido fosfórico y un intermediario de meturo de quinona. Los ejemplos de esta clase de profármacos son descritos por Mitchell et al. (1992) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 2345; Glazier WO 91/19721. Se han descrito aún otros profármacos bencílicos que contienen un éster carboxílico que contiene un grupo unido al metileno bencílico (Glazier WO 91/19721). Se ha reportado que los profármacos que contienen un grupo tio son útiles para la liberación intracelular de los fármacos de fosfonato. Estos proésteres contienen un grupo etiltio en el cual el grupo tiol está bien sea esterificado con grupo acilo o combinado con otro grupo tiol para formar un disulfuro. La desesterificación o reducción del disulfuro genera el intermediario tio libre el cual subsecuentemente se descompone en ácido fosfórico y episulfuro (Puech et al. (1993) *Antiviral Res.*, 22: 155-174; Benzaria et al. (1996) *J. Med. Chem.* 39: 4958).

Grupos protectores

En el contexto de la presente invención, los grupos protectores incluyen porciones de profármaco y grupos químicos protectores.

"Grupo protector" hace referencia a una porción de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto como un todo. Los grupos químicos protectores y las estrategias para la protección/desprotección son bien conocidos en el estado de la técnica. *Ver p.e.*, Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991. Los grupos protectores a menudo son utilizados para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para ayudar en la eficiencia de reacciones químicas deseadas, p.e., generación y rompimiento de enlaces químicos de una forma ordenada y planificada. La protección de los grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tales como la polaridad, lipofilicidad (hidrofobicidad), y otras propiedades que pueden ser medidas por medio de herramientas analíticas comunes. Los intermediarios químicamente protegidos pueden ser en sí mismos biológicamente activos o inactivos.

Los compuestos protegidos también pueden exhibir propiedades *in vitro* e *in vivo* alteradas, y en algunos casos, optimizadas, tales como el pasaje a través de membranas celulares y la resistencia a la degradación enzimática o la secuestración. En este papel, los compuestos protegidos con efectos terapéuticos previstos pueden ser referidos como profármacos. Otra función de un grupo protector es la de convcertir el fármaco madre en un profármaco, por medio del cual el fármaco madre es liberado después de la conversión del profármaco *in vivo*. Debido a que los profármacos activos pueden absorberse más efectivamente que el fármaco madre, los profármacos pueden poseer una potencia *in vivo* más grande que la del fármaco madre. Los grupos protectores son removidos bien sea *in vitro*, en el caso de intermediarios químicos, o *in*

vivo, en el caso de los profármacos. Con los intermediarios químicos, no es particularmente importante que los productos resultantes después de la desprotección, p.e., alcoholes, sean fisiológicamente aceptables, aunque en general es más deseable si los productos son farmacológicamente inocuos.

Los grupos protectores están disponibles, son comúnmente conocidos y utilizados, y son opcionalmente empleados para prevenir reacciones laterales con el grupo protegido durante procedimientos sintéticos, p.e., rutas o métodos para preparar los compuestos de la invención. Por lo general la decisión acerca de cúales grupos proteger, cúando hacerlo, y la naturaleza del grupo protector químico "PG" dependerán de la química de la reacción contra la que se protege (p.e., ácida, básica, oxidativa, reductora u otras condiciones) y la dirección prevista de la síntesis. Los grupos PG no necesitan ser, y generalmente no son, los mismos si el compuesto es sustituido con múltiples PG. En general, se utilizarán PG para proteger grupos funcionales tales como carboxilo, hidroxilo, tio, o grupos amino y para prevenir de esta forma reacciones laterales o para facilitar de cualquier otra forma la eficiencia sintética. El orden de la desprotección para producir grupos desprotegidos, libres, es dependiente de la dirección prevista de la síntesis y de las condiciones de reacción a ser encontradas, y puede ocurrir en cualquier orden tal como sea determinado por el versado en la materia.

Diversos grupos funcionales de los compuestos de la invención pueden ser protegidos. Por ejemplo, los grupos protectores para los grupos -OH (bien sea de hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico, u otras funciones) incluyen "grupos formadores de éter o éster". Los grupos formadores de éter o éster son capaces de funcionar como grupos químicos protectores en los esquemas sintéticos aquí expuestos. Sin embargo, algunos grupos protectores de hidroxilo y tio no son grupos formadores ni de éster ni de éter, tal como será

comprendido por aquellos versados en la materia, y están incluidos con las amidas, discutidas a continuación.

Un número muy grande de grupos protectores de hidroxilo y grupos formadores de amida y las correspondientes reacciones de escisión química están descritas en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ("Greene"). Ver también Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994), el cual es incorporado aquí en su totalidad como referencia. En particular el Capítulo 1, Grupos Protectores: Una Visión General, páginas 1-20, Capítulo 2, Grupos Protectores de Hidroxilo, páginas 21-94, Capítulo 3, Grupos Protectores de Diol, páginas 95-117, Capítulo 4, Grupos Protectores de Carboxilo, páginas 118-154, Capítulo 5, Grupos Protectores de Carbonilo, páginas 155-184. Para los grupos protectores de ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico y otros grupos protectores para ácidos ver Greene según lo dispuesto a continuación.

A manera de ejemplo y no limitación, R^1, R^3, R^{A1}, R^{A3}, y X^A son sustituyentes recurrentes en ciertas realizaciones. Típicamente, cada uno de esots puede aparecer independientemente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, o 0, veces en una realización dada. Más típicamente, cada uno de estos puede aparecer independientemente 12 o menos en una realización dada. Siempre que un compuesto aquí descrito sea sustituido con más de uno del mismo grupo designado, *p.e.*,, "R^1" o "R^3", entonces se entenderá que los grupos pueden ser los mismos o diferentes, p.e., cada grupo es seleccionado independientemente. Las líneas onduladas indican el sitio de uniones de enlace covalente a los grupos, porciones, o átomos contiguos.

En una realización de la invención, el compuesto está en una forma aislada y purificada. Generalmente, el término "aislado y purificado" significa que el compuesto está sustancialmente libre de materiales biológicos (p.e., sangre, tejido, células, etc.). En una realización específica de la invención, el término significa que el compuesto o conjugado de la invención es al menos aproximadamente 50 %p libre de materiales biológicos; en otra realización específica, el término significa que el compuesto o conjugado de la invención es al menos aproximadamente 75 %p libre de materiales biológicos; en otra realización específica, el término significa que el compuesto o conjugado de la invención es al menos aproximadamente 90 %p libre de materiales biológicos; en otra realización específica, el término significa que el compuesto o conjugado de la invención es al menos aproximadamente 98 %p libre de materiales biológicos; y en otra realización, el término significa que el compuesto o conjugado de la invención es al menos aproximadamente 99 %p libre de materiales biológicos. En otra realización específica, la invención proporciona un compuesto o conjugado de la invención que ha sido preparado sintéticamente (p.e., *ex vivo*).

Estereoisómeros

Los compuestos de la invención pueden tener centros quirales, p.e., átomos de carbono o fósforo quirales. Los compuestos de la invención incluyen por lo tanto mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluyendo los enantiómeros, diastereómeros, y atropisómeros. Adicionalmente, los compuestos de la invención incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o todos los átomos quirales, asimétricos. En otras palabras, los centros quirales evidentes de las figuras se proporcionan como los isómeros quirales o las mezclas racémicas. Tanto las mezclas racémicas y diastereoméricas, así como también los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libres de sus parejas enantioméricas o

diastereoméricas, están todos dentro del alcance de la invención. Las mezclas racémicas son separadas en sus isómeros sustancialmente ópticamente puros, individuales, a través de técnicas bien conocidas tales como, por ejemplo, la separación de sales diastereoméricas formadas con adjuntos ópticamente activos, p.e., ácidos o bases seguido por la retroconversión hacia las sustancias ópticamente activas. En muchos casos, el isómero óptico deseado es sintetizado por medio de reacciones estereoespecíficas, comenzando con el estereoisómero apropiado del material de partida deseado.

Los compuestos de la invención también pueden existir como isómeros tautoméricos en ciertos casos. Aunque solamente una estructura de resonancia deslocalizada puede ser representada, todas estas formas están contempladas dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, pueden existir los tautómeros de ene-amina para los sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina, y tetrazol y todas sus posibles formas tautoméricas están dentro del alcance de la invención.

Sales e Hidratos

Los ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales derivadas de una base apropiada, tal como un metal alcalino (por ejemplo, sodio), un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y NX_4^+ (en donde X es alquilo C_1-C_4). Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de hidrógeno o un grupo amino incluyen las sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como los ácidos acético, benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como los ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencensulfónico y p-toluensulfónico; y ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxi incluyen el

anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tales como Na^+ y NX_4^+ (en donde X se selecciona independientemente de H o un grupo alquilo C_1-C_4).

Para uso terapéutico, las sales de ingredientes activos de los compuestos de la invención típicamente serán fisiológicamente aceptables, p.e., serán sales derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos o bases que no son fisiológicamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto fisiológicamente aceptable. Todas las sales, sean o no derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de la presente invención.

Las sales metálicas se preparan típicamente mediante la reacción del hidróxido del metal con un compuesto de esta invención. Ejemplos de sales de metales que son preparadas de esta forma son las sales que contienen Li^+, Na^+, y K^+. Una sal de metal menos soluble puede precipitarse a partir de la solución de una sal más soluble mediante la adición del compuesto de metal adecuado.

Adicionalmente, las sales pueden formarse a partir de la adición de ácido de ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos, p.e., HCl, HBr, H_2SO_4, H_3PO_4 o ácidos sulfónicos orgánicos, a centros básicos, típicamente aminas, o a grupos ácidos. Finalmente, se comprenderá que las composiciones aquí descritas comprenden compuestos de la invención en sus formas no ionizadas, así como también en forma zwiteriónica, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en los hidratos.

Dentro del alcance de esta invención también están incluidas las sales de los compuestos madre con uno o más aminoácidos. Cualquiera de los

aminoácidos naturales o no naturales es adecuado, especialmente los aminoácidos naturales encontrados como componentes de las proteínas, aunque el aminoácido es típicamente uno que porte una cadena lateral con un grupo ácido o básico, p.e., lisina, arginina o ácido glutámico, o un grupo neutral tal como glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina, o leucina.

Métodos de Inhibición de VHC

Otro aspecto de la invención se relaciona con métodos de inhibición de la actividad de VHC que comprenden el paso de tratamiento de una muestra que se sospecha que contiene VHC con un compuesto o composición de la invención.

Los compuestos de la invención pueden actuar como inhibidores de VHC, como intermediarios para tales inhibidores o tener otras utilidades tal como se describe a continuación. Los inhibidores generalmente se unirán a ubicaciones sobre la superficie o en una cavidad del hígado. Los compuestos que se enlazan en el hígado pueden enlazarse con diferentes grados de reversibilidad. Aquellos compuestos que se unen sustancialmente irreversiblemente son candidatos ideales para su uso en este método de la invención. Una vez marcados, los compuestos que se unen sustancialmente irreversiblemente son útiles como sondas para la detección de VHC. De acuerdo con lo anterior, la invención se relaciona con métodos de detección de NS3 en una muestra que se sospecha contiene VHC que comprende los pasos de: tratar una muestra que se sospecha contiene VHC con una composición que comprende un compuesto de la invención unido a un marcador; y observar el efecto de la muestra sobre la actividad del marcador. Los marcadores adecuado son bien conocidos en el campo del diagnóstico e incluyen radicales libres estables, fluoróforos, radioisótopos, enzimas, grupos quimioluminiscentes y cromógenos. Los compuestos aquí descritos son marcados de manera

convencional utilizando grupos funcionales tales como hidroxilo o amino. En una realización la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que comprende o que está enlazado o unido a uno o más marcadores detectables. Dentro del contexto de la invención las muestras que se sospecha que contienen VHC incluyen materiales naturales o hechos por el hombre tales como organismos vivientes; tejido o cultivos celulares; muestras biológicas tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, fluido cerebroespinal, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejido, y similares); muestras de laboratorio; muestras de alimento, agua, o aire; muestras de bioproductos tales como extractos de células, particularmente células recombinantes que sintetizan una glicoproteína deseada; y similares. Típicamente se sospechará que la muestra contiene VHC. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio incluyendo agua y mezclas de solvente orgánico/agua. Las muestras incluyen organismos vivientes tales como humanos, y materiales hechos por el hombre tales como cultivos celulares.

El paso de tratamiento de la invención comprende adicionar el compuesto de la invención a la muestra o comprende adicionar un precursor de la composición a la muestra. El paso de adición comprende cualquier método de administración tal como se describió anteriormente.

Si se desea, se puede observar la actividad de VHC después de la aplicación del compuesto por medio de cualquier método incluyendo métodos de detección de la actividad de VHC directos e indirectos. Están contemplados todos los métodos cuantitativos, cualitativos, y semicuantitativos de determinación de la actividad de VHC. Típicamente, se aplica uno de los métodos de exploración anteriormente descritos, sin embargo, cualquier otro método tal como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo viviente también es aplicable.

Muchos organismos contienen VHC. Los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento o profilaxis de condiciones asociadas con la activación de VHC en animales o en el hombre.

Sin embargo, en la exploración de compuestos capaces de inhibir VHC debería tenerse en mente que los resultados de los ensayos de enzimas pueden no siempre correlacionarse con ensayos de cultivo celular. Por lo tanto, un ensayo basado en células debería ser típicamente la herramienta principal de exploración.

Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de esta invención son formulados con vehículos y excipientes convencionales, los cuales serán seleccionados de acuerdo con la práctica ordinaria. Las tabletas contendrán excipientes, glidants, rellenos, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas son preparadas en forma estéril, y cuando están previstas para liberación por otra vía diferente a la administración oral generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes tales como aquellos expuestos en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía desde aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero ordinariamente es de aproximadamente 7 a 10.

Si bien es posible para los ingredientes activos ser administrados solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones de la invención, tanto para uso veterinario como humano, comprenden al menos un ingrediente activo, tal como ha sido definido

anteriormente, junto con uno o más vehículos aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El vehículo(s) debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuo para el receptor del mismo.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las rutas de administración precedentes. Las formulaciones pueden ser presentadas convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden ser preparadas por cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la farmacia. Las técnicas y las formulaciones se encuentran generalmente en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales métodos incluyen el paso de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más de los ingredientes adicionales. En general las formulaciones son preparadas al asociar uniformemente e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y posteriormente, si es necesario, darle forma al producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o tabletas que contienen cada una una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también puede administrase como un bolo, electuario o pasta.

Una tableta se hace por medio de compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes adicionales. Las tabletas comprimidas pueden prepararse mediante la compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en una foma que fluye libremente tal como un polvo o gránulos,

mezclados opcionalmente con un agente aglutinante, lubricante, diluyente inerte, preservante, de superficie activa o dispersante. Las tabletas moldeadas pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo pulverizado humectado con un diluyente líquido inerte. Las tabletas pueden ser opcionalmente recubiertas o divididas y opcionalmente son formuladas de tal forma que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo desde las mismas.

Para la administración al ojo u otros tejidos externos p.e., la boca y la piel, las formulaciones son aplicadas preferiblemente como un ungüento tópico o crema que contiene el ingrediente activo(s) en una cantidad de, por ejemplo, 0.075 a 20% p/p (incluyendo el (los) ingrediente(s) activo(s) en un rango entre 0.1% y 20% en incrementos de 0.1% p/p tal como 0.6% p/p, 0.7% p/p, etc.), preferiblemente 0.2 a 15% p/p y más preferiblemente 0.5 a 10% p/p. Cuando son formulados en un ungüento, los ingredientes activos pueden emplearse bien sea con una base de ungüento parafínica o miscible con agua. Alternativamente, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos 30% p/p de un alcohol polihídrico, p.e., un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que mejore la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras areas afectadas. Ejemplos de tales mejoradores de penetración dérmica incluyen el dimetil sulfóxido y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede ser constituida a partir de ingredientes conocidos en una forma conocida. Si bien la

fase puede comprender simplemente un emulsificante (conocido de otra forma como un emulgente), es deseable que comprenda una mezcla de al menos un emulsificante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsificante hidrofílico junto con un emulsificante lipofílico el cual actúa como un estabilizador. También se prefiere la inclusión de tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsificante(es) con o sin estabilizdor(es) conforman la llamada cera emulsificante, y la cera junto con el aceite y la grasa confoman la llamada base de ungüento emulsificante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema.

Los emulgentes y los estabilizadores de emulsion adecuados para uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato de sodio.

La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación está basada en alcanzar las propiedades cosméticas deseadas. La crema debería ser preferiblemente un producto no grasoso, que no manche y lavable con una consistencia adecuada para evitar la fuga de los tubos u otros contenedores. Pueden emplearse los ésteres de alquilo mono o dibásicos de cadena recta o ramificada, tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferidos. Estos pueden ser utilizados solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, se utilizan lípidos de alto punto de fusión tales como la parafina blanca blanda y/o la parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden uno o más compuestos de la invención junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración previsto. Cuando se emplean para uso oral por ejemplo, pueden prepararse tabletas, pastillas, lozenges, suspensiones acuosas u oleosas, polvos dispersables o gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elíxires. Las composiciones previstas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido para el arte de la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes incluyendo agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes preservantes, con el fin de proporcionar una preparación agradable. Las tabletas que contienen el ingrediente activo en mezcla con excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que es adecuado para la fabricación de tabletas son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, monohidrato de lactosa, croscarmelosa de sodio, povidona, fosfato de calcio o sodio; agentes granulantes y desintegrantes, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden ser no recubiertas o pueden ser recubiertas mediante técnicas conocidas incluyendo la microencapsulación para retardar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y de esta forma proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo de tiempo tal como monostearato de glicerilo o distearato de glicerilo solo o con una cera.

Las formulaciones para uso oral también pueden ser presentadas como cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo es mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolin, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo es mezclado con agua o un medio oleoso, tal como aceite de cacahuate, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia, y agentes dispersantes o humectantes tales como fosfátido natural (p.e., lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (p.e., estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (p.e., heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado a partir de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (p.e., monoleato de polioxietilen sorbitan). La suspensión acuosa también puede contener uno o más preservantes tales como p-hidroxi-benzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes endulzantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas pueden formularse mediante la suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal, tales como aceite de maní, aceite de oliva, aceite de ajonjolí o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tales como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes endulzantes, tales como aquellos expuestos anteriormente, y los agentes saborizantes pueden ser adicionados para proporcionar una

preparación oral agradable. Estas composiciones pueden ser preservadas mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos dispersables y los gránulos de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión, y uno o más preservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados son ejemplificados mediante aquellos revelados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes endulzantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tales como aceite de oliva o aceite de maní, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsificantes adecuados incluyen gomas naturales, tales como la goma de acacia y la goma de tragacanto, fosfátidos naturales, tales como la lecitina de soya, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monoleato de sorbitan, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monoleato de polioxietilen sorbitan. La emulsión también puede contener agentes endulzantes y saborizantes. Los jarabes y elíxires pueden formularse con agentes endulzantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un agente demulcente, un preservante, un saborizante o un colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en la forma de una preparación inyectable estéril, tales como una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión puede ser formulada de acuerdo con el estado de la técnica conocido utilizando aquellos agentes

dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión que han sido mencionados anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,3-butano-diol o preparada como un polvo lioflizado. Dentro de los vehículos y solventes aceptables que pueden ser empleados están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Adicionalmente, los aceites fijos estériles pueden ser empleados convencionalmente como un solvente o un medio de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo suave puede ser empleado incluyendo los mono o diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, los ácidos grasos tales como el ácido oleíco pueden ser utilizados de la misma manera en la preparación de inyectables.

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el material de vehículo para producir una forma de dosificación sencilla variará dependiendo del hospedero tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación en el tiempo prevista para administración oral a humanos puede contener aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material de soporte el cual puede variar desde aproximadamente 5 a aproximadamente 95% del total de las composiciones (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para administración. Por ejemplo, una solución acuosa prevista para infusión intravenosa puede contener desde aproximadamente 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución con el fin de que pueda ocurrir la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 mL/hr.

Las formulaciones adecuadas para administración al ojo incluyen gotas para ojos en donde el ingrediente activo está disuelto o suspendido en un

vehículo adecuado, especialmente un solvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está presente preferiblemente en tales formulaciones en una concentración de 0.5 a 20%, ventajosamente de 0.5 a10% particularmente aproximadamente 1.5% p/p.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen lozenges que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

Las formulaciones para administración rectal pueden ser presentadas como un supositorio con una base adecuada que comprende por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el rango de 0.1 a 500 micras (incluyendo tamaños de partículas en un rango entre 0.1 y 500 micras en incrementos de micras tales como 0.5, 1, 30 micras, 35 micras, etc.), las cuales son administradas mediante inhalación rápida a través de un pasaje nasal o mediante inhalación a través de la boca para alcanzar los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para administración en aerosol o polvo seco pueden prepararse de acuerdo con los métodos convencionales y pueden liberarse con otros agentes terapéuticos tales como los compuestos hasta aquí utilizados en el tratamiento o profilaxis de condiciones asociadas con la actividad de VHC.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray que contiene en adición al ingrediente activo vehículos tales que son conocidos en el estado de la técnica como apropiados.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estéril acuosas y no acuosas las cuales pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostatos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones son presentadas en contenedores de dosis unitaria o dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden ser almacenadas en una condición de secado por congelación (liofilizado) que requiere únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas son preparadas a partir de polvos estériles, gránulos y tabletas del tipo previamente descrito. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una unidad de sub-dosis diaria, del ingrediente activo, tal como ha sido aquí señalado anteriormente, o una fracción apropiada del mismo.

Se entenderá que adicionalmente a los ingredientes particularmente arriba mencionados, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en el estado de la técnica que tengan relación con el tipo de fórmulación en cuestión, por ejemplo aquelllos adecuados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

La invención proporciona adicionalmente composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo tal como ha sido definido anteriormente junto con un vehículo veterinario para el mismo.

Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que sean de cualquier forma inertes o aceptables en las artes veterinarias y que sean compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden ser administradas oralmente, parenteralmente o mediante cualquier otra ruta deseada.

Los compuestos de la invención también pueden ser formulados para proporcionar liberación controlada del ingrediente activo para pemitir una dosificación menos frecuente o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad del ingrediente activo. De acuerdo con lo anterior, la invención también proporciona composiciones que comprenden uno o más compuestos de la invención formulados para liberación sostenida o controlada.

La dosis efectiva de ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la condición que está siendo tratada, la toxicidad, si el compuesto está siendo utilizado profilácticamente (dosis más bajas), el método de liberación, y la formulación farmacéutica, y será determinada por el médico utilizando estudios de escalación de dosis convencionales.

Rutas de Administración

Uno o más compuestos de la invención (aquí referidos como los ingredientes activos) son administrados mediante cualquier ruta apropiada a la condición a ser tratada. Las rutas adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular,

intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Será apreciado que la ruta preferida puede variar con, por ejemplo, la condición del receptor. Una ventaja de los compuestos de esta invención es que son oralmente biodisponibles y pueden dosificarse oralmente.

Terapia de Combinación del VHC

En otra realización, ejemplos no limitantes de combinaciones adecuadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 de VHC, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B de VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B de NS5B, inhibidores NS5A de VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores IRES de VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para el tratamiento del VHC.

Más específcamente, uno o más compuestos de la presente invención pueden ser combinados con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de

1) interferones, *p.e.*,, rIFN-alfa 2b pegilado (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferon alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfanative, Multiferon, subalin), interferon alfacon-1 (Infergen), interferon alfa-n1 (Wellferon), interferon alfa-n3 (Alferon), interferon-beta (Avonex, DL-8234), interferon-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferon alfa-2b (Albuferon), IFN alfa-2b XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferon alfa-2b glicosilado (AVI-005), PEG-Infergen, interferon lambda-1 PEGilado (IL-29 PEGilado), y belerofon,

2) ribavirina y sus análogos, *p.e.,* ribavirina (Rebetol, Copegus), y taribavirina (Viramidine),

3) inhibidores de la polimerasa NS3 de VHC, *p.e.,* boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, y ITMN-191,

4) inhibidores de alfa-glucosidasa 1, *p.e.,* celgosivir (MX-3253), Miglitol, y UT-231B,

5) hepatoprotectores, *p.e.,* emericasan (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), silibilin, y MitoQ,

6) inhibidores nucleódiso y nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, *p.e.,* R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, valopicitabine (NM-283), y MK-0608,

7) inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC *p.e.,* PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, GS-9190, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, y GS-9190,

8) inhinbidores de NS5A del VHC, *p.e.,* AZD-2836 (A-831), BMS-790052, y A-689,

9) antagonistas de TLR-7, *p.e.,*, imiquimod, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), y SM-360320,

10) inhinidores de ciclofilina, *p.e.*,, DEBIO-025, SCI-635, y NIM811,

11) inhibidores IRES del VHC, *p.e.*, MCI-067,

12) potenciadores farmacocinéticos, *p.e.*, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585, y roxitromicina,

13) otros fármacos para el tratamiento del VHC, *p.e.*, timosin alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PIN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanide, y VX-497 (merimepodib).

En ya otra realización, la presente solicitud revela composiciones farmacéutias que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, y/o éster del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con la presente invención, el agente terapéutico usado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier agente que tenga un efecto terapéutico cuando se use en combinación con el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, el agente terapéutico usado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de proteasa de NS3, inhibidores de polimerasa de NS5b, inhibidores de alfa-glucosidasa 1,

hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos del VHC, y otros fármacos para el tratamiento del VHC.

En otra realización, la presente solicitud proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, y/o éster del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa de consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegilado, interferon alfa oral, feron, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, albuferon, rebetol, copegus, levovirin, VX-497, viramidina (taribavirin), A-831, A-689, NM-283, valopicitabina, RI 626, PSI-6130 (R1656), VHC-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, XTL-2125, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, y BILN-2065, MX-3253 (celgosivir), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, MitoQ, y LB-84451, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, y derivados de fenilalanina, zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanida, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975 (isatoribina), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, y NIM811 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En aún otra realización, la presente solicitud proporciona un agente farmacéutico de combinación que comprende:

a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o éster del mismo; y

b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de compuestos que inhiben la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, Inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa de NS3, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos de VHC, y otros fármacos para el tratamiento del VHC, y combinaciones de los mismos.

Pueden seleccionarse las combinaciones de los compuestos de fórmula I y agentes terapéuticos activos adicionales para tratar pacientes infectados con VHC y otras condiciones tales como infecciones por VIH. De acuerdo con lo anterior, los compuestos de fórmula I pueden combinarse con uno o más compuestos útiles en el tratamiento de VIH, por ejemplo compuestos que inhiben la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa de NS3, inhibidores de la polimerasa NS5b, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos de VHC, y otros fármacos para el tratamiento de VHC.

Más específicamente, uno o más compuestos de la presente invención pueden combinarse con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de 1) inhibidores de la proteasa del VIH, p.e., amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, lopinavir + ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir

(DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, y GW640385X, DG17, PPL-100, 2) un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, p.e., capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, y TMC-120, TMC-278 (rilpivirina), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453,061, RDEA806, 3) un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, p.e., zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir (±-FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxil, fosalvudina tidoxil, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, abacavir + lamivudina, abacavir + lamivudina + zidovudina, zidovudina + lamivudina, 4) un inhibidor nucleótido de la transcriptasa inversa del VIH, p.e., tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina + efavirenz, y adefovir, 5) un inhibidor de la integrasa del VIH, p.e., curcumin, derivados de curcumin, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, fenetil éster del ácido cafeico, derivados de fenetil éster del ácido cafeico, tirfostin, derivados de tirfostin, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, y L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6) un inhibidor de gp41, p.e., enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX, y REP 9, 7) un inhibidor de CXCR4, p.e., AMD-070, 8) un inhibidor de entrada, p.e., SPOIA, TNX-355, 9) un inhibidor de gp120, p.e., BMS-488043 y BlockAide/CR, 10) un inhibidor de de G6PD y NADH-oxidasa, p.e., immunitin, 10) un inhibidor de CCR5, p.e., aplaviroc, vicriviroc, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004, y maraviroc, 11) un interferon, p.e., rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa de consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegilado, interferon alfa oral, feron, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta,

infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, y albuferon, 12) análogos de ribavirina, p.e., rebetol, copegus, levovirin, VX-497, y viramidina (taribavirin) 13) inhibidores de NS5a, p.e., A-831 y A-689, 14) inhibidores de la polimerasa de NS5b, p.e., NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), VHC-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, y XTL-2125, 15) inhibidores de la proteasa de NS3, p.e., SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, y BILN-2065, 16) inhibidores de alfa-glucosidasa 1, p.e., MX-3253 (celgosivir) y UT-231B, 17) hepatoprotectores, p.e., IDN-6556, ME 3738, MitoQ, y LB-84451, 18) inhibidores no nucleósidos de VHC, p.e., derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, y derivados de fenilalanina, 19) otros fármacos para el tratamiento de la Hepatitis C, *p.e.*, zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanida, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975 (isatoribina), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC- 18, y NIM811, 19) mejoradores farmacocinéticos, p.e., BAS-100 y SPI452, 20) inhibidores de H RNAsa, p.e., ODN-93 y ODN-112, 21) otros agentes anti-VIH, p.e., VGV-1, PA-457 (bevirimat), ampligen, HRG214, citolin, polymun, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CIT 99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (iplimumab), PBS119, ALG889, y PA-1050040.

Metabolitos de los compuestos de la invención

También cayendo dentro del alcance de esta invención están los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos aquí descritos. Tales productos pueden resultar por ejemplo de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. De acuerdo con lo anterior, la invención incluye compuestos producidos mediante un proceso que comprende contactar un compuesto de esta invención con un mamífero durante un periodo

de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Tales productos son típicamente identificados por medio de la preparación de un compuesto radiomarcado (p.e., C^{14} o H^3) de la invención, administrándolo parenteralmente en una dosis detectable (p.e., mayor que aproximadamente 0.5 mg/kg) a un animal tal como una rata, ratón, conejillo de indias, mono, o al hombre, permitiendo un tiempo suficiente para que ocurra el metabolismo (típicamente aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislando esos productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos son fácilmente aislados dado que están marcados (otros son aislados mediante el uso de anticuerpos capaces de unir epítopes que sobreviven en el metabolito). Las estructuras del metabolito son determinadas de forma convencional, p.e., mediante análisis de EM o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se realiza en la misma manera como los estudios del metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por aquellos versados en la materia. Los productos de conversión, siempre y cuando no se encuentren de otra forma *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención incluso si no poseen actividad inhibitoria de VHC por sí mismos.

Los métodos para la determinación de la estabilidad de los compuestos en las secreciones gastrointestinales sustitutas son conocidos.

Compuestos de formula (I)

En una realización la invención provee un compuesto de formula (I):

J-Y-J (I)

en donde:

Y es –L-L-, –M-W-M- o Y^y;

J es T-P-, -P-T o $-J^m$;

W es un enlace o $-W^r-$;

L es –M-A-, -A-M-, o $-L^n$;

T es R9-Z-, -Z-R9, o $-T^p$;

R9 es E-V-, o –V-E, o $-R9^q$;

cada A se selecciona de $-A^s$;

cada M se selecciona de $-M^t$;

cada P se selecciona de $-P^u$;

cada Z se selecciona de $-Z^v$;

cada V se selecciona de $-V^w$;

cada E se selecciona de $-E^x$;

cada m es 1

cada n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, o 10;

cada p es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8;

cada q es 0, 1, 2, o 3;

cada r es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20;

cada s es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, o 21;

cada t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o 11;

cada u es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, o 19;

cada v es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

cada w es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24;

cada x es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

cada y es 0, 1, o 2 ;

en donde la suma de m, n, p, q, r, s, t, u, v, w, x, y y no es 0; P está conectado a M, L, o Y^y; A está conectado a A o L; M está conectado a P o J; Z está conectado a P; V está conectado a Z; y cuando W es un enlace, M está conectado a M;

cada Y^1 es independientemente:

un sistema de anillo nueve fusionado con hasta treinta y cinco átomos que puede ser totalmente aromático o parcialmente saturado, y contiene átomos seleccionados de C, N, O, y S y cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de H, oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada Y^2 es independientemente:

un sistema de anillo cinco a ocho fusionado con hasta treinta y dos átomos que puede ser totalmente aromático o parcialmente saturado y contiene átomos seleccionados de C, N, O, y S y cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de H, oxo, R^{A1} y R^{A3};

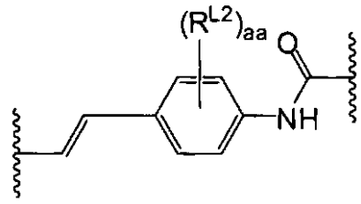
cada J^1 es independientemente un sistema de anillo heterocíclico bicíclico fusionado, saturado, parcialmente insaturado, o aromático que es sustituido con uno o más $-N(R^{L7})C(=O)OR^{L7}$, y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, halo, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, alcoxialquilo, arilalcoxicarbonilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo;

cada R^{L7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo,

arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^0 es independientemente:

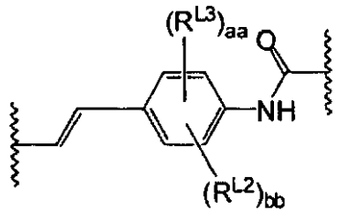


en donde:

cada R^{L2} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquenilo, alcoxi, alquilo, halo, y haloalquilo; y

cada aa es independientemente 1, 2, 3, o 4;

cada L^1 es independientemente:



en donde:

cada R^{L2} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquenilo, alcoxi, alquilo, halo, y haloalquilo;

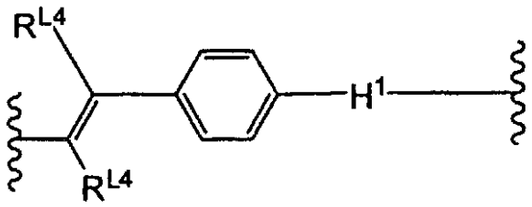
cada R^{L3} se selecciona independientemente de ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde

cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo;

cada bb es 0, 1, 2, 3, o 4; cada aa es 1, 2, 3, o 4; y la suma de bb y aa es 1, 2, 3, o 4;

cada L^2 es independientemente:



en donde:

el anillo fenilo mostrado en L^2 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquil está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R^{L4} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo;

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo,

arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo; y

cada H^1 es un anillo de 5 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático que comprende uno o más heteroátomos;

cada L^3 es independientemente un sistema de anillo heterocíclico bicíclico fusionado, saturado, parcialmente insaturado o aromático que está es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^4 es independientemente un sistema de anillo heterocíclico tricíclico fusionado saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^5 es independientemente un –CR=CR-sistema de anillo heterocíclico bicíclico fusionado, saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^6 es independientemente un –CR=CR- sistema de anillo heterocíclico tricíclico fusionado, saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo,

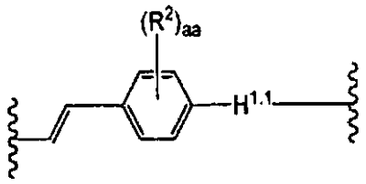
$-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^7 es independientemente:



en donde:

cada $H^{1.1}$ es independientemente un sistema de anillo heterocíclico bicíclico fusionado, saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más R^2;

cada R^2 se selecciona independientemente de halo, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-N(R^{L7})_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, y $-S(=O)_2NR^{L7}$;

cada R^{L7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo; y

cada aa es independientemente 1, 2, 3, o 4;

cada L^9 es independientemente un sistema de anillo heterocíclico tetracíclico fusionado, saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, halo, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, alcoxialquilo, arilalcoxicarbonilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo;

cada R^{L7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

R^a y R^b son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^{10} es independientemente un sistema de anillo pentacíclico fusionado, saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, halo, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, alcoxialquilo, arilalcoxicarbonilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo;

cada R^{L7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

R^a y R^b son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^{11} es independientemente un sistema de anillo seis fusionado, saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, halo, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, alcoxialquilo, arilalcoxicarbonilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo;

cada R^{L7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

R^a y R^b son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada $R9^0$ se selecciona independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, arilo, arilalquenilo, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquenilo, (cicloalquil)alquilo, cicloalquiloxialquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalcoxi, heterociclilalquilo, heterociclíloxialquilo, hidroxialquilo, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d)alquenilo, (NR^cR^d)alquilo, y (NR^cR^d)carbonilo;

R^c y R^d son seleccionados independientemente de hidrógeno, alqueniloxicarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxicarbonilo, heterociclilo, heterociclilalcoxicarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, heterociclíloxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, (NR^eR^f)alquilo, (NR^eR^f)alquilcarbonilo, (NR^eR^f)carbonilo, (NR^eR^f)sulfonilo,

-C(NCN)OR', y - C(NCN)NR^XR^Y, en donde R' se selecciona de alquilo y fenilo sustituido, y en donde la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterociclilalquilo, y el heterociclilalquilcarbonilo está además opcionalmente sustituida con un grupo -NR^eR^f; y en donde el arilo, la parte arilo del arilalcoxicarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxicarbonilo, y el arilsulfonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalcoxicarbonilo, el heterociclilalquilo, el heterociclilalquilcarbonilo, el heterociclilcarbonilo, y el heterocicliloxicarbonilo están además opcionalmente sustituida con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

R^X y R^Y son seleccionados independientemente de hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo no sustituido, arilalcoxicarbonilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, y ($NR^{X'}R^{Y'}$)carbonilo, en donde $R^{X'}$ y $R^{Y'}$ son seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo;

cada $R9^1$ es independientemente –$N(R^{9a})$-NHC(=O)O-R^{9b}, en donde cada R^{9a} es independientemente arilalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalcoxi, halocicloalquilo, (cicloalquil)alquenilo, (cicloalquil)alcoxi, alquilSO_2alquilo, cicloalquilalquilSO_2alquilo, cianoalquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, alcoxialquilcarbonilalquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilsulfanilalquilo, arialcoxialquilcarbonilalquilo, carboxialquilo, heterociclilalquilo, heterociclilo, heterociclilcarbonilalquilo, hidroxialquilo, NRRCOalquilo, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo;

y en donde arilalquilo el alquilo puede estar sustituido con hasta tres grupos arilo, y la parte alquilo del arilalquilo está además opcionalmente susituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquilcarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxi;

y la parte arilo puede estar sustituida con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$alquilo, oxo, y $-P(O)OR_2$, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no está sustituida, y en donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el eterociclilcarbonilo está además opcionalmente sustituida con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

y el heterociclilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, (NR^XR^Y)alquilo, y oxo, en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no está sustituida y en donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo; la parte arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo está además opcionalmente sustituida con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro; R^{9b} es independientemente H, alquilo, arilo, haloalquilo, o arilalquilo;

cada $R9^2$ es independientemente $-N(R^{9a})$-$NHC(=O)NR^{9b}{}_2$; en donde cada R^{9a} es independientemente arilalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalcoxi, halocicloalquilo, (cicloalquil)alquenilo, (cicloalquil)alcoxi, alquilSO_2alquilo, cicloalquilalquilSO_2alquilo, cianoalquilo, haloalquilo cicloalquilalquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo,

alcoxialquilcarbonilalquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilsulfanilalquilo, arialcoxialquilcarbonilalquilo, carboxialquilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilalquilo, hidroxialquilo, NRRCOalquilo, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo;

y en donde, en el arilalquilo, el alquilo puede estar sustituido con hasta tres grupos arilo, y la parte alquilo del arilalquilo está además opcionalmente susituido con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquilcarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxi;

y la parte arilo puede estar sustituida con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$alquilo, oxo, y $-P(O)OR_2$, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no está sustituida y en donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo está además opcionalmente sustituida con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

y el heterociclilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, (NR^XR^Y)alquilo, y oxo, en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no están sustituidos y en donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo; la parte arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo está además opcionalmente

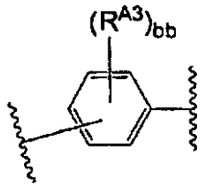
sustituida con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro; R^{9b} es independientemente H, alquilo, arilo, haloalquilo, o arilalquilo;

cada $R9^3$ es independientemente $-N(R^{9a})$-$NHC(=O)R^{9b}$, en donde cada R^{9a} es independientemente arilalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalcoxi, halocicloalquilo, (cicloalquil)alquenilo, (cicloalquil)alcoxi, alquilSO_2alquilo, cicloalquilalquilSO_2alquilo, cianoalquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, alcoxialquilcarbonilalquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilsulfanilalquilo, arilcoxialquilcarbonilalquilo, carboxialquilo, heterociclilalquilo, heterociclilo, heterociclilcarbonilalquilo, hidroxialquilo, NRRCOalquilo, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y donde en el arilalquilo, el alquilo puede estar sustituido con hasta tres grupos arilo, y a oarte aqyuki del arilalquilo está además opcionalmente susituids con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquilcarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxi;

y la parte arilo puede estar sustituida con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$alquilo, oxo, y $-P(O)OR_2$, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y en donde la parte alquilo del arilalquil y el heterociclilalquilo están no sustituidas y en donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

y el heterociclilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, -NRXRY, -(NRXRY)alquilo, y oxo, en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo están no sustituidas, y en donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo; la parte arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro; R9b es independientemente H, alquilo, arilo, haloalquilo, o arilalquilo;

cada A^0 es independientemente:



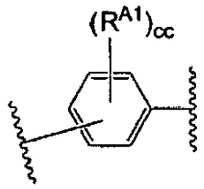
en donde:

cada R^{A3} se selecciona independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo; R^a y R^b son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo; y cada

bb es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4; o

cada A^0 es independientemente un anillo heteroaromático de seis miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{A3};

cada A^1 es independientemente:



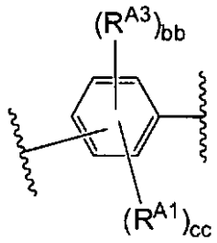
en donde:

cada R^{A1} se selecciona independientemente de ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo;

cada cc es independientemente 1, 2, 3, o 4

cada A^2 es independientemente:



en donde:

cada R^{A1} se selecciona independientemente de ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo,

(halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R^{A3} se selecciona independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo; R^a y R^b son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

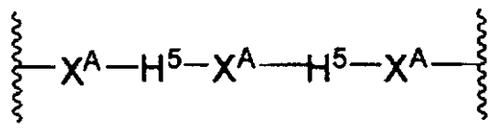
cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo;

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada bb es 0, 1, 2, 3, o 4; cada cc es 1, 2, 3, o 4; y la suma de bb y cc es 1, 2, 3, o 4;

cada A^3 es independientemente un anillo heteroaromático de seis miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, cuyo anillo está sustituido con uno o más grupos R^{A1}, y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{A3};

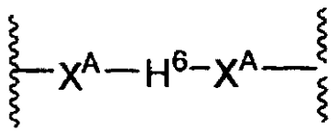
cada A^4 es independientemente:



en donde:

cada H^5 es independientemente un anillo fenilo o un anillo heteroaromático de seis miembros, cuyo H^5 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, al alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

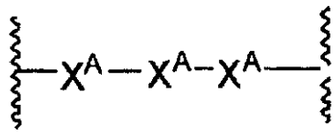
cada A^5 es independientemente:



en donde:

cada H^6 es independientemente un anillo fenilo o un anillo heteroaromático de seis miembros, cuyo H^6 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente; siempre y cuando que al menos un X^A esté presente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

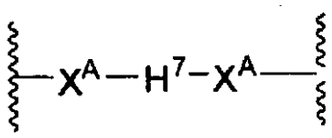
cada A^6 es independientemente:



en donde:

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, alenilo, alquinilo, o ausente; siempre y cuando que al menos un X^A esté presente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^7 es independientemente:

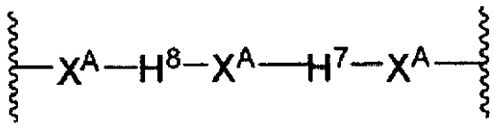


en donde:

cada H^7 es independientemente un anillo heteroaromático de cinco miembros, cuyo H^7 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente; y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^8 es independientemente:



en donde:

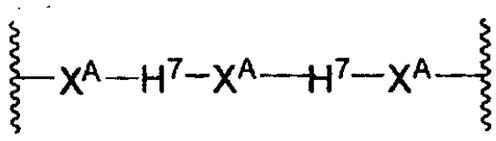
cada H^7 es independientemente un anillo heteroaromático de cinco miembros, cuyo H^7 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada H^8 es independientemente un anillo fenilo, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^9 es independientemente:

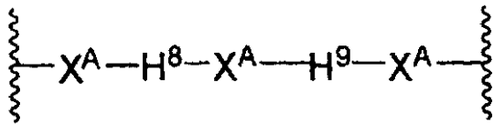
en donde:



cada H^7 es independientemente un anillo heteroaromático de cinco miembros, cuyo H^7 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{10} es independientemente:



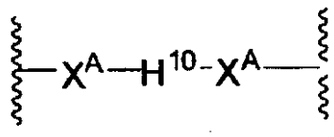
en donde:

cada H^8 es independientemente un anillo fenilo, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada H^9 es independientemente un anillo heteroaromático de seis miembros, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{11} es independientemente:



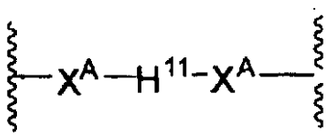
en donde:

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada H^{10} es independientemente un sistema de anillo bicíclico de 5-15 carbonos, insaturado, parcialmente insaturado o saturado que está opcionalmente fusionado a un arilo, cuyo H^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, y (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo

cada A^{12} es independientemente:



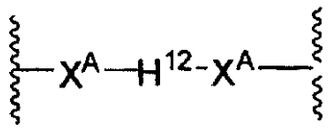
en donde:

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada H^{11} es independientemente un sistema de anillo bicíclico de 5-15 carbonos, insaturado, parcialmente insaturado o saturado que contiene uno o más heteroátomos, que está opcionalmente fusionado a un arilo, cuyo H^{11} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, y (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

cada A^{13} es independientemente:

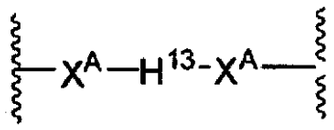


en donde:

cada H^{12} es independientemente un carbociclo bicíclico aromático fusionado, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{14} es independientemente:

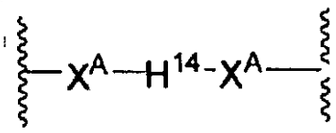


en donde:

cada H^{13} es independientemente un heterociclo bicíclico aromático fusionado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{15} es independientemente:

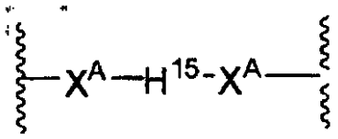


en donde:

cada H^{14} es independientemente un carbociclo tricíclico fusionado, insaturado, parcialmente insaturado o saturado, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{16} es independientemente:

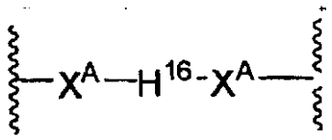


en donde:

cada H^{15} es independientemente un heterociclo tricíclico fusionado, saturado, parcialmente insaturado o saturado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{17} es independientemente:

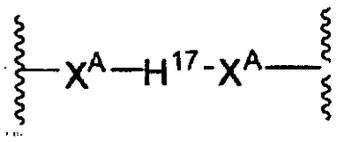


en donde:

cada H^{16} es independientemente un anillo carbocíclico bicíclico fusionado, en donde un anillo es aromático y otro anillo está parcialmente o totalmente saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{18} es independientemente:

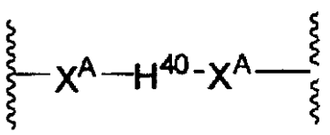


en donde:

cada H^{17} es independientemente un sistema de anillo bicíclico fusionado que comprende al menos un heteroátomo, en donde un anillo es aromático y otro anillo está parcialmente o totalmente saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{21} es independientemente:



en donde:

cada H^{40} es independientemente un sistema de anillo carbocíclico anti-aromático monocíclico o fusionado, cuyo sistema de anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

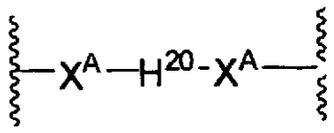
cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^1 es independientemente $-X^A-$:

en donde:

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^2 es independientemente:

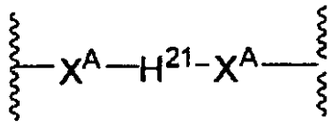


en donde:

cada H^{20} es independientemente un carbociclo bicíclico aromático fusionado, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^3 es independientemente:

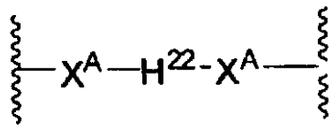


en donde:

cada H^{21} es independientemente un sistema de anillo carbocíclico bicíclico fusionado en donde un anillo es aromático y otro anillo está parcialmente o totalmente saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^4 es independientemente:

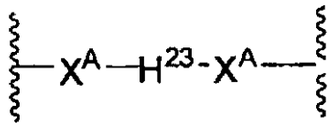


en donde:

cada H^{22} es independientemente un heterociclo bicíclico aromático fusionado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^5 es independientemente:

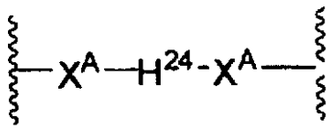


en donde:

cada H^{23} es independientemente un sistema de anillo bicíclico fusionado que comprende al menos un heteroátomo, en donde un anillo es aromático y otro anillo está parcialmente o totalmente saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^6 es independientemente:

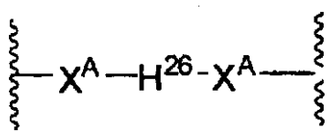


en donde:

cada H^{24} es independientemente un carbociclo tricíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^7 es independientemente:

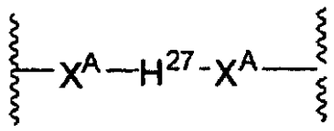


en donde:

cada H^{26} es independientemente un sistema de anillo bicíclico de 5-15 carbonos, insaturado, parcialmente insaturado o saturado cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^8 es independientemente:

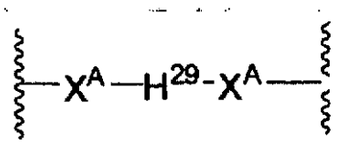


en donde:

cada H^{27} es independientemente un heterociclo tricíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^9 es independientemente:



en donde:

cada H^{29} es independientemente un sistema de anillo bicíclico de 5-15 carbonos, insaturado, parcialmente insaturado o saturado que contiene uno o más heteroátomos; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^{10} es independientemente $-H^{30}=C=H^{31}-$

en donde cada uno de $-H^{30}$ y H^{31} es independientemente un anillo heterocíclico de 6 miembros, saturado, que comprende uno o más heteroátomos, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con oxo;

cada W^{11} es independientemente $-H^{32}=C=H^{33}-$

en donde cada of $-H^{32}$ y H^{33} es independientemente un anillo heterocíclico de 5 meimbros, saturado, que comprende uno o más heteroátomos, cuyo anilo está opcionalmente sustituido con oxo;

cada W^{12} es independientemente un sistema de anillo carbocíclico monocíclico anti-aromático o fusionado, cuyo sistema de anillo carbocíclico está

opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada W^{13} es independientemente un anillo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada W^{14} es independientemente un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada W^{15} es independientemente un anillo carbocíclico tetracíclico fusionado, insaturado, parcialmente insaturado o saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada W^{16} es independientemente un heterociclo tetracíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada W^{17} es independientemente un sistema de anillo carbocíclico pentacíclico fusionado, insaturado, parcialmente insaturado o saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada W^{18} es independientemente un heterociclo pentacíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está

opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada W^{19} es independientemente un sistema de anillo carbocíclico hexaxíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3};

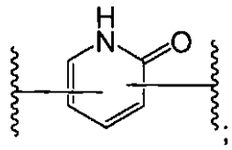
cada W^{20} es independientemente un heterociclo hexacíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada M^0 es independientemente un grupo heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido con uno o más alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, haloalquilo, (NR^aR^b)carbonilo y trialquilsililalcoxialquilo;

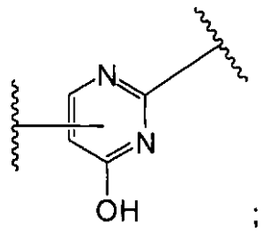
cada M^1 se selecciona independientemente de –C(=O)NH-, –C(=O)NH-$C(R^M)_2$-, -NHC(=O)-, -$C(R^M)_2$NHC(=O)-, –NHC(=O)NR^M -, –NHC(=O)O-; en donde cada R^M se selecciona independientemente de H y alquilo;

cada M^2 es independientemente un anillo heteroaromático de seis miembros, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

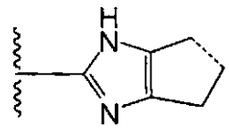
cada M^3 es independientemente:



cada M^4 es independientemente:



cada M^5 es independientemente:



en donde el enlace designado con --- está fusionado a un anillo definido para P;

cada M^6 es independientemente un sistema de anillo puenteado bicíclico que comprende 5-15 átomos, en donde al menos uno de los átomos es un heteroátomo;

cada M^7 es independientemente un pirid-di-ilo;

cada M^8 es independientemente un anillo de cinco miembros parcialmente saturado o saturado que comprende uno o más heteroátomos y que está opcionalmente sustituido con one o dos oxo;

cada M^9 es independientemente un sistema de anillo heterocíclico bicíclico-fusionado saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más R^{P11};

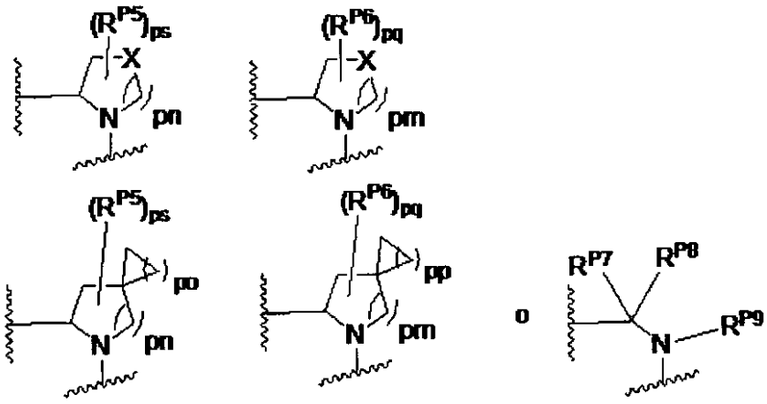
cada M^{10} es independientemente un grupo heteroarilo de cinco miembros sustituido con al menos un alcoxi, cicloalquilo, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, NR^hR^h, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialcoxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalcoxialcoxi, ariloxialcoxi, heteroariloxialcoxi, heterocicliloxialquiloxi, (NR^hR^h)alcoxi, cianoalcoxi, cicloalcoxi, heterociclilo, alcoxialquilo, cicloalcoxialquilo, (NR^hR^h)alquilo, en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterocicliloxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, y sulfonilalquilo; y en donde en anillo de cinco miembros está también opcionalmente sustituido con uno o más alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, haloalquilo, y (NR^aR^b)carbonilo;

cada M^{11} es independientemente un sistema de anillo heterocíclico tricíclico-fusionado, saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halo, $-R^{M7}$, $-OR^{M7}$, $-SR^{M7}$, $-N(R^{M7})_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$, $-C(=O)R^{M7}$, $-OC(=O)R^{M7}$, $-C(O)OR^{M7}$, $-C(=O)NR^{M7}$, $-S(=O)R^{M7}$, $-S(=O)_2OR^{M7}$, $-S(=O)_2R^{M7}$, $-OS(=O)_2OR^{M7}$, o $-S(=O)_2NR^{M7}$; cada R^{M7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

cada M^{12} es independientemente un sistema de anillo heterocíclico pentacíclico, hexacíclico o heptacíclico fusionado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más oxo halo, $-R^{M7}$, $-OR^{M7}$, $-SR^{M7}$, $-N(R^{M7})_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$,

-C(=O)R^{M7}, -OC(=O)R^{M7}, -C(O)OR^{M7}, -C(=O)NR^{M7}, -S(=O)R^{M7}, -S(=O)$_2$OR^{M7}, -S(=O)$_2$$R^{M7}$, -OS(=O)$_2OR^{M7}$, o -S(=O)$_2NR^{M7}$; cada R^{M7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

cada P^0 es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn o pm es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

cada R^{P5} y R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; R^{Pa} y R^{Pb} son cada

uno independientemente H, alquilo, arilo, o arilalquilo; o R^{Pa} y R^{Pb} tomados junto con el átomo al cual están unidos forman un heterociclo;

pq y ps son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

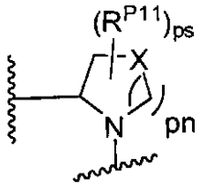
pm y pn son independientemente 0, 1, o 2;

po y pp son independientemente 1, 2, o 3;

R^{P7} y R^{P8} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, alcoxialquilo, alquilo, haloalquilo, y $(NR^{Pa}R^{Pb})$alquilo; o R^{P7} y R^{P8}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo saturado de cinco o seis miembroa que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de NR^{Pz}, 0, y S; en donde R^{Pz} se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R^{P9} se selecciona de hidrógeno y alquilo;

cada P^1 es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

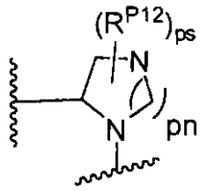
al menos un R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi,

cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiakyloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^ha)lkyloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo, -$NR^{hh}R^h$, ($NR^{hh}R^h$)alquilo, ($NR^{hh}R^h$)carbonilo, en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclyoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces pueden juntarse con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros; en donde cada R^{hh} es independientemente arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heteroarilsulfonilo, -$S(=O)_2R^h$, -$C(=O)R^h$, -$C(=O)NR^hR^h$; y el resto de R^{P11} son seleccionados independientemente de R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclyoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces pueden juntarse con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

ps es 1, 2, 3, o 4;

pn es 0, 1, o 2;

cada P^2 es independientemente:



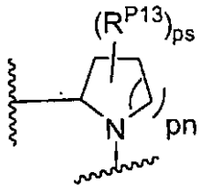
en donde:

cada R^{P12} se selecciona independientemente de R^{P5}, R^{P11},-C(=O)OR^h, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterocicloxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

ps es 1, 2, 3, o 4;

pn es 0, 1, o 2;

cada P^3 es independientemente un anillo de la formula:



en donde:

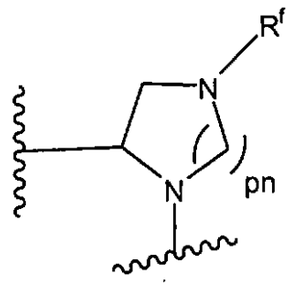
el anillo está sustituido con uno o más grupos oxo;

cada R^{P13} se selecciona independientemente de R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterocicloxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

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

pn es 0, 1, o 2;

cada P^4 es independientemente un anillo de la formula:



en donde:

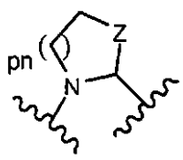
el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{P14} que son seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de

carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; y cuando dos grupos R^{P14} que están unidos al mismo carbono, cuando se toman junto con el carbono alcual están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-6 miembros;

pn es 0, 1, o 2;

cada R^f es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; o cuando dos grupos R^h están presentes, entonces pueden juntarse con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^5 es independientemente un anillo de la formula:



en donde:

el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{P15} que son seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; y donde dos grupos R^{P15}

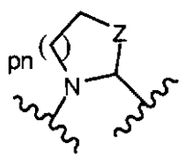
que están unidos al mismo carbono, tomaddos junto con el carbono al cual están unidos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-6 miembros;

pn es 0, 1, o 2;

Z es O, S, S(=O), $S(=O)_2$, o NR^f;

cada R^f es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; o donde dos grupos R^h están presentes, pueden juntarse con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^6 es independientemente un anillo de la formula:



en donde:

el anillo está sustituido con uno o más oxo y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{P16} que son seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

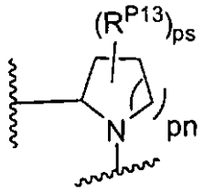
Z es O, S, S(=O), $S(=O)_2$, o NR^f ;

pn es 0, 1, o 2;

cada R^f es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; o cuando dos grupos R^h están presentes, entonces pueden juntarse con los áromos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocícliclo de 4-15 miembros;

cada P^7 es un anillo heterocíclico bicíclico puenteado de 5-15 miembros que está unido al resto del compuesto de formula I mediante un enlace a N y mediante un enlace a C; en donde el anilllo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{P6} y R^{P11};

cada P^8 es independientemente un anillo de la formula:



en donde:

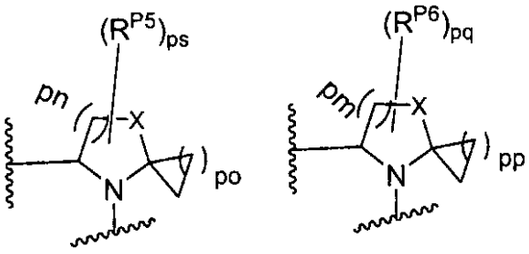
ps es 2, 3, 4, 5, o 6;

pn es 0, 1 o 2;

cada R^{P13} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquil o puede

formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; donde al menos un caso de dos grupos R^{P13} que están unidos al mismo átomo de carbono, son tomados junto con el carbono al cual están unidos, y forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

cada P^{10} es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn o pm es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

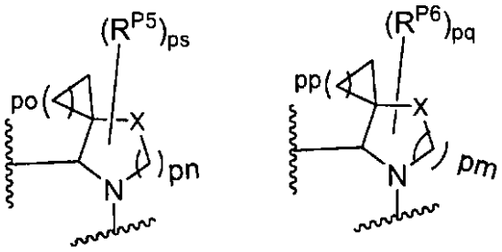
cada R^{P5} y R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq y ps son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm y pn son independientemente 0, 1, o 2;

po y pp son independientemente 1, 2, o 3;

cada P^{11} es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn o pm es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

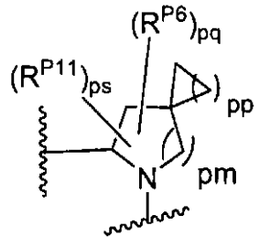
cada R^{P5} y R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq y ps son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm y pn son independientemente 0, 1, o 2;

po y pp son independientemente 1, 2, o 3;

cada P^{12} es independientemente:



en donde:

cada R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm es independientemente 0, 1, o 2;

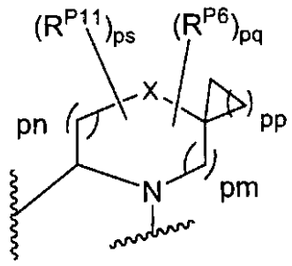
pp es independientemente 1, 2, o 3;

ps es 1, 2, 3, o 4;

R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterocicloxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$alquilo, $(NR^{hh}R^h)$carbonilo, en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, se pueden juntar con los átomos con los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros; en donde cada R^{hh} es independientemente arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi,

alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heteroarilsulfonilo, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; y el resto de R^{P11} son seleccionados independientemente de R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, se pueden juntar con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^{13} es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, o NR^h;

cada R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un

átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm y pn son independientemente 0, 1, o 2 pero la suma de pn y pm es mayor de cero;

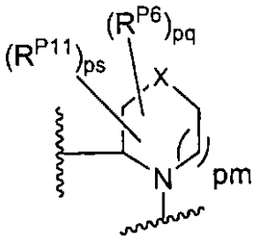
pp son independientemente 1, 2, o 3;

ps es 1, 2, 3, o 4;

cada R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterocicloxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$alquilo, $(NR^{hh}R^h)$carbonilo, en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros; en donde cada R^{hh} es independientemente arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heteroarilsulfonilo, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$, R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo,

aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar unanillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^{14} es independientemente:



en donde:

el anillo está sustituido con uno o más grupos oxo;

X es NR^f;

cada R^f es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; o cuando dos grupos R^h están presentes, pueden juntarse junto con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anilo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

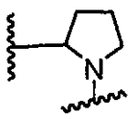
pq es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm es independientemente 0, 1, o 2;

ps es 1, 2, 3, o 4;

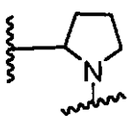
R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterocicloxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, o sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, pueden juntarse con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^{15} es:



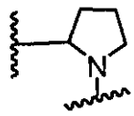
el cual está sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alquilsulfanilo, alquilsulfanilalquilo, cianoalquilo, y cicloalquilalquilo;

cada P^{16} es:



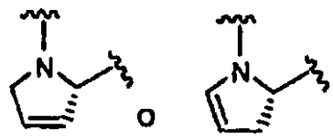
el cual está sustituido con metileno;

cada P^{17} es:



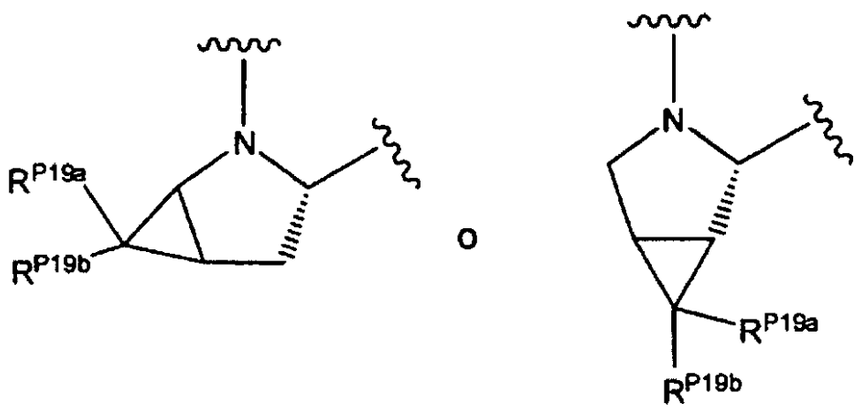
el cual está sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquenilo, y cicloalquilalquinilo;

cada P^{18} es:



el cual está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, y cicloalquilalquilo;

cada P^{19} es:



en donde cada R^{P19a} se selecciona independientemente de H y halo; y cada R^{P19b} se selecciona independientemente de halo;

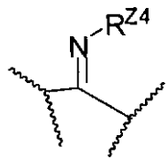
cada $-Z^0-$ es $-C(=O)-$ o $-C(=S)-$;

cada $-Z^1-$ es independientemente un enlace, o $-C(R^{Z1})_2-$; en donde cada R^{Z1} es independientemente H, alquilo, haloalquilo, o halo;

cada $-Z^2-$ es independientemente cicloalquilo(C_3-C_8) saturado o parcialmente insaturado que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

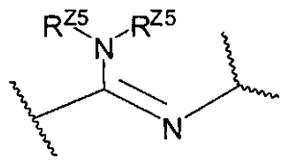
cada $-Z^3-$ es independientemente anillo heterocíclico o heteroarilo de 4-8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada $-Z^4-$ es independientemente:



en donde cada R^{Z4} es independientemente H, alquilo, ciano, arilo, o heteroarilo;

cada $-Z^5-$ es independientemente:



en donde cada R^{Z5} es independientemente H, alquilo, ciano, arilo, o heteroarilo; o dos R^{Z5}s junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-8 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más oxo y con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada $-Z^6-$ es independientemente $-C(R^{Z1})-$ y está con doble enlace a un carbocíclico P; en donde R^{Z1} es independientemente H, alquilo, haloalquilo, o halo;

cada E^0 es independientemente $-NR^{Ec}R^{Ed}$ en donde
R^{Ec} y R^{Ed} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alqueniloxicarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxicarbonilo, heterociclilo,

heterociclilalcoxicarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, (NR^eR^f)alquilo, (NR^eR^f)alquilcarbonilo, (NR^eR^f)carbonilo, (NR^eR^f)sulfonilo, -C(NCN)OR', y $-C(NCN)NR^XR^Y$, en donde R' se selecciona de alquilo y fenilo no sustituido, y en donde la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterociclilalquilo, y el heterociclilalquilcarbonilo están además opcionalmente sustituido con un grupo $-NR^eR^f$; y en donde el arilo, la parte arilo del arilalcoxicarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxicarbonilo, y el arilsulfonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalcoxicarbonilo, el heterociclilalquilo, el heterociclilalquilcarbonilo, el heterociclilcarbonilo, y el heterocicliloxicarbonilo están además opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

cada E^1 es independientemente $-OC(=O)NR^{Ee}R^{Ef}$ en donde cada R^{Ee} y R^{Ef} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alqueniloxicarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxicarbonilo, heterociclilo, heterociclilalcoxicarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, (NR^eR^f)alquilo, (NR^eR^f)alquilcarbonilo, (NR^eR^f)carbonilo, (NR^eR^f)sulfonilo, -C(NCN)OR', y - $C(NCN)NR^XR^Y$, en donde R' se selecciona de alquilo y fenilo no sustituido, y en donde la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterociclilalquilo, y el heterociclilalquilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con un grupo $-NR^eR^f$; y en donde el arilo, la parte arilo del arilalcoxicarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxicarbonilo, y el arilsulfonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del

heterociclilalcoxicarbonilo, el heterociclilalquilo, el heterociclilalquilcarbonilo, el heterociclilcarbonilo, y el heterocicliloxicarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro; o en donde R^{Ee} y R^{Ef}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo;

cada E^2 es independientemente $-NR^aR^b$, en donde R^a es haloalquilo y R^b es H, alquilo, alcoxicarbonilo o haloalquilo;

cada E^3 es independientemente $-NR^{Ec}R^{E3a}$, en donde R^{E3a} es cicloalquil(C_3-C_6)oxicarbonilo;

cada E^4 es independientemente $-OC(=O)OR^{E4a}$, en donde R^{E4a} es cicloalquilo, arilo, o alquilo;

cada E^5 es independientemente $-NR^{Ec}S(=O)_2OR^{E5a}$, en donde R^{E5a} es cicloalquilo, aril o alquilo;

cada E^6 es independientemente $-NR^{Ec}S(=O)_2R^{E6a}$, en donde R^{E6a} es cicloalquilo, arilo, o alquilo;

cada E^7 es independientemente $-NR^{Ec}OR^{E7a}$, en donde R^{E7a} es cicloalquilo, arilo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo o heteroarilo;

cada V^0 es independientemente H, alquilo, arilalquilo, alquenilo, CO, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, alcoxialquilcarbonilalquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilsulfanilalquilo, arialcoxialquilcarbonilalquilo, carboxialquilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilalquilo, hidroxialquilo,

NRRCOalquilo, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo;

y en donde en el arilalquilo, el alquilo puede estar sustituido con hasta tres grupos arilo, y la parte alquilo del arilalquilo está además opcionalmente susituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquiocarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxi;

y la parte arilo puede estar sustituida con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$alquilo, oxo, y $-P(O)OR_2$, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no están sustituidas y en donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, the heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

y el heterociclilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, (NR^XR^Y)alquilo, y oxo, en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no están sustituidas y en donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo; la parte arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente

sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

cada V^1 es independientemente cianoalquilo, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^2 es independientemente haloalquilo, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^3 es independientemente alquilo, el cual está sustituido con uno o más oxo, y el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, halo, arilo, alquenilo, y ciano;

cada V^4 es independientemente haloalcoxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; en donde R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^5 es independientemente alquilsulfonilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y

$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^6 es independientemente arilsulfonilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^7 es independientemente heterociclosulfonilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^8 es independientemente spirocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^9 es independientemente espirocicloalquilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{10} es independientemente cicloalquilo bicíclico fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo,

heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{11} es independientemente cicloalquilalquilo bicíclico fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{12} es independientemente cicloalquilo bicíclico puenteado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{13} es independientemente cicloalquilalquilo bicícliclo puenteado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{14} es independientemente ariloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{15} es independientemente arilalcoxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y

$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{16} es independientemente cicloalquiloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{17} es independientemente cicloalquilalquiloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{18} es independientemente heterocicloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{19} es independientemente heterocicloalquiloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{20} es independientemente heteroariloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y

$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{21} es independientemente heteroarilalquiloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{22} es independientemente cicloalquenilalquilo;

cada V^{23} es independientemente arilalquilo, en donde el arilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alquenilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, cicloalcoxi, hidroxialcoxi, $-C(=O)NR^XR^Y$, $S(=O)_2NR^XR^Y$, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfanilo, haloalquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfanilo, arilsulfonilo, alcoxialcoxi, alquinilo, ariloxi, heteroariloxi, alquilsulfonilamino;
R^X y R^Y son seleccionados independientemente de hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo no sustituido, arilalcoxicarbonilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, y $(NR^{X'}R^{Y'})$carbonilo, en donde $R^{X'}$ y $R^{Y'}$ son seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo;

cada V^{24} es independientemente heterocicloalquilo, en donde el heterociclo está sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alquenilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, cicloalcoxi, hidroxialcoxi, $-C(=O)NR^XR^Y$, $S(=O)_2NR^XR^Y$, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfanilo, haloalquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfanilo, arilsulfonilo, alcoxialquioxi, alquinilo, ariloxi, heteroariloxi, alquilfulfonilamino;

R^X y R^Y son seleccionados independientemente de hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo no sustituido, arilalcoxicarbonilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, y ($NR^{X'}R^{Y'}$)carbonilo, en donde $R^{X'}$ y $R^{Y'}$ son seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo;

cada T^1 es independientemente un espiro, bicicloalquilo ramificado o fusionado;
cada T^2 es independientemente arilo;
cada T^3 es independientemente heteroarilo;
cada T^4 es independientemente arilalquilo;
cada T^5 es independientemente haloalquilo;
cada T^6 es independientemente heteroarilalquilo;
cada T^7 es independientemente heterociclo; y
cada T^8 es independientemente heterocicloalquilo.

En otra realización específica, la invención provee un compuesto de formula (I):

J-Y-J (I)

en donde:

Y es –L-L-, –M-W-M- o Y^y;
J es T-P-, -P-T o $-J^m$;
W es un enlace o $–W^r$-;
L es –M-A-, -A-M-, o $–L^n$;
T es R9-Z-, -Z-R9, o $–T^p$;
R9 es E-V-, o –V-E, o $–R9^q$;
cada A se selecciona de $–A^s$;
cada M se selecciona de $–M^t$;
cada P se selecciona de $–P^u$;

cada Z se selecciona de $-Z^v$;

cada V se selecciona de $-V^w$;

cada E se selecciona de $-E^x$;

cada m es 1;

cada n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, o 10;

cada p es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8;

cada q es 0, 1, 2, o 3;

cada r es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20;

cada s es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, o 21;

cada t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o 11;

cada u es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, o 14;

cada v es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

cada w es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 21;

cada x es 0 o 1;

cada y es 0, 1, o 2;

en donde la suma de m, n, p, q, r, s, t, u, v, w, x, y y no es 0; P está conectado a M, L, o Y^y; A está conectado a A o L; M está conectado a P o J; Z está conectado a P; V está conectado a Z; y cuando W es un enlace M está conectado a M;

cada Y^1 es independientemente:

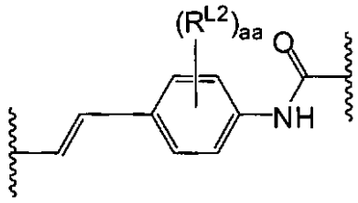
un sistema de nueve anillos fusionado con hasta treinta y cinco átomos que puede ser totalmente aromático o parcialmente saturado y contiene átomos seleccionados de C, N, O, y S, y cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de H, oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada Y^2 es independientemente:
un sistema de anillo fusionado de cinco a ocho con hasta treinta y dos átomos, que puede ser totalmente aromático o parcialmente saturado y contiene átomos seleccionados de C, N, O, y S, y cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de H, oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada J^1 es independientemente un sistema de anillo heterocíclico bicíclico fusionado, saturado, parcialmente insaturado, o aromático que está sustituido con uno o más $-N(R^{L7})C(=O)OR^{L7}$, y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, halo, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, alcoxialquilo, arilalcoxicarbonilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo;

cada R^{L7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;
R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^0 es independientemente:

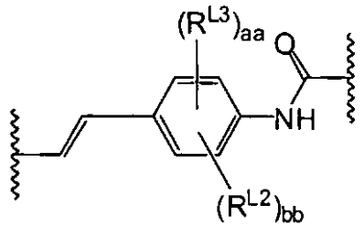


en donde:

cada R^{L2} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquenilo, alcoxi, alquilo, halo, y haloalquilo; y

cada aa es independientemente 1, 2, 3, o 4;

cada L^1 es independientemente:



en donde:

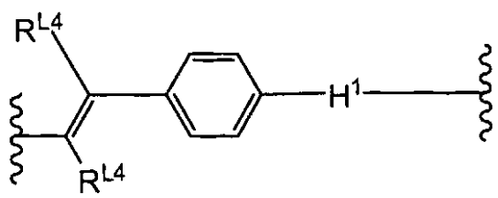
cada R^{L2} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquenilo, alcoxi, alquilo, halo, y haloalquilo;

cada R^{L3} se selecciona independientemente de ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo;

cada bb es 0, 1, 2, 3, o 4; cada aa es 1, 2, 3, o 4; y la suma de bb y aa es 1, 2, 3, o 4;

cada L^2 es independientemente:



en donde:

el anillo fenilo mostrado en L^2 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R^{L4} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo;

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo; y

cada H^1 es un anillo de 5 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático que comprende uno o más heteroátomos;

cada L^3 es independientemente un sistema de anillo heterocíclico bicíclico fusionado, saturado, parcialmente insaturado, o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo,

heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^4 es independientemente un sistema de anillo heterocíclico tricíclico fusionado, saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^5 es independientemente un –CR=CR-sistema de anillo heterocícliclo bicíclico fusionado, saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo,

-NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

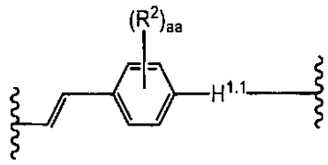
cada L^6 es independientemente un –CR=CR-sistema de anillo heterocíclico tricíclico fusionado, saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, -NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquiol está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^7 es independientemente:



en donde:

cada $H^{1.1}$ es independientemente un sistema de anillo heterocíclico bicíclico fusionado saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más R^2;

cada R^2 se selecciona independientemente de halo, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-N(R^{L7})_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, y $-S(=O)_2NR^{L7}$;

cada R^{L7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo; y

cada aa es independientemente 1, 2, 3, o 4;

cada L^9 es independientemente un sistema de anillo heterocíclico tetracíclico fusionado saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, halo, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, alcoxialquilo, arilalcoxicarbonilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo;

cada R^{L7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

R^a y R^b son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo,

arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^{10} es independientemente un sistema de anillo heterocíclico pentacíclico fusionado saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, halo, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, alcoxialquilo, arilalcoxicarbonilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo;

cada R^{L7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

R^a y R^b son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^{11} es independientemente un sistema de anillo heterocíclico de seis anillos fusionado, saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, halo, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, alcoxialquilo, arilalcoxicarbonilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo;

cada R^{L7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

R^a y R^b son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo,

arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada $R9^0$ se selecciona independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, arilo, arilalquenilo, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquenilo, (cicloalquil)alquilo, cicloalquiloxialquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalcoxi, heterociclilalquilo, heterocicliloxialquilo, hidroxialquilo, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d)alquenilo, (NR^cR^d)alquilo, y (NR^cR^d)carbonilo;

R^c y R^d son seleccionados independientemente de hidrógeno, alqueniloxicarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxicarbonilo, heterociclilo, heterociclilalcoxicarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, (NR^eR^f)alquilo, (NR^eR^f)alquilcarbonilo, (NR^eR^f)carbonilo, (NR^eR^f)sulfonilo, $-C(NCN)OR'$, y $-C(NCN)NR^XR^Y$, en donde R' se selecciona de alquilo y fenilo no sustituido, y en donde la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterociclilalquilo, y el heterociclilalquilcarbonilo está además opcionalmente sustituida con un grupo $-NR^eR^f$; y en donde el arilo, la parte arilo del arilalcoxicarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxicarbonilo, y el arilsulfonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalcoxicarbonilo, el heterociclilalquilo, el heterociclilalquilcarbonilo, el heterociclilcarbonilo, y el heterocicliloxicarbonilo está además opcionalmente sustituida con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

R^X y R^Y son seleccionados independientemente de hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo no sustituido, arilalcoxicarbonilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, y ($NR^{X'}R^{Y'}$)carbonilo, en donde $R^{X'}$ y $R^{Y'}$ son seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo;

cada $R9^1$ es independientemente $-N(R^{9a})$-NHC(=O)O-R^{9b}, en donde cada R^{9a} es independientemente arilalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalcoxi, halocicloalquilo, (cicloalquil)alquenilo, (cicloalquil)alcoxi, alquilSO_2alquilo, cicloalquilalquilSO_2alquilo, cianoalquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, alcoxialquilcarbonilalquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilsulfanilalquilo, arialcoxialquilcarbonilalquilo, carboxialquilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilalquilo, hidroxialquilo, NRRCOalquilo, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo;
y en donde en el arilalquilo, el alquilo puede estar sustituido con hasta tres grupos arilo, y la parte alquilo del arilalquilo está además opcionalmente susituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquiocarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxi;

y la parte arilo puede estar sustituida con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$alquilo, oxo, y $-P(O)OR_2$, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo están no sustituidas y en donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente

sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

y el heterociclilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, -NR^XR^Y, -(NR^XR^Y)alquilo, y oxo, en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no están sustituidas y en donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo; la parte arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro; R^{9b} es independientemente H, alquilo, arilo, haloalquilo, o arilalquilo;

cada $R9^2$ es independientemente $-N(R^{9a})$-$NHC(=O)NR^{9b}{}_2$; en donde cada R^{9a} es independientemente arilalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalcoxi, halocicloalquilo, (cicloalquil)alquenilo, (cicloalquil)alcoxi, alquilSO2alquilo, cicloalquilalquilSO2alquilo, cianoalquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, alcoxialquilcarbonilalquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilsulfanilalquilo, arialcoxialquilcarbonilalquilo, carboxialquilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilalquilo, hidroxialquilo, NRRCOalquilo, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo;
y en donde en el arilalquilo el alquilo puede estar sustituido con hasta tres grupos arilo, y la parte alquilo del arilalquilo está además opcionalmente susituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquiocarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxi;

y la parte arilo puede estar sustituida con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$alquilo, oxo, y $-P(O)OR_2$, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no están sustituidas y en donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

y el heterociclilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$alquilo, y oxo, en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no están sustituidos y en donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo; la parte arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro; R^{9b} es independientemente H, alquilo, arilo, haloalquilo, o arilalquilo;

cada $R9^3$ es independientemente $-N(R^{9a})$-$NHC(=O)R^{9b}$, en donde cada R^{9a} es independientemente arilalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalcoxi, halocicloalquilo, (cicloalquil)alquenilo, (cicloalquil)alcoxi, alquilSO_2alquilo, cicloalquilalquilSO_2alquilo, cianoalquilo, haloalquilo

cicloalquilalquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, alcoxialquilcarbonilalquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilsulfanilalquilo, arialcoxialquilcarbonilalquilo, carboxialquilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilalquilo, hidroxialquilo, NRRCOalquilo, en donde cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

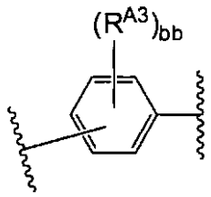
y en donde en el arilalquilo, el alquilo puede estar sustituido con hasta tres grupos arilo, y la parte alquilo del arilalquilo está además opcionalmente susituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquiocarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxi;

y la parte arilo puede estar sustituida con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$alquilo, oxo, y $-P(O)OR_2$, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no están sustituidas y en donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

y el heterociclilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$alquilo, y oxo, en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no están sustituidas y en donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo; la parte arilo del

arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están adempas opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro; R^{9b} es independientemente H, alquilo, arilo, haloalquilo, o arilalquilo;

cada A^0 es independientemente:



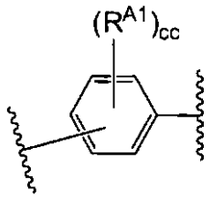
en donde:

cada R^{A3} se selecciona independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo; R^a y R^b son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo; y cada

bb es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4; o

cada A^0 es independientemente un anillo heteroaromático de seis miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{A3};

cada A^1 es independientemente:



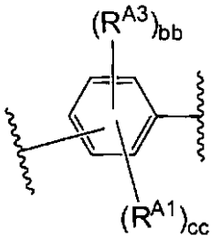
en donde:

cada R^{A1} se selecciona independientemente de ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo;

cada cc es independientemente 1, 2, 3, o 4;

cada A^2 es independientemente:



en donde:

cada R^{A1} se selecciona independientemente de ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R^{A3} se selecciona independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo,

hidroxi, hidroxialquilo, -NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo; R^a y R^b son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

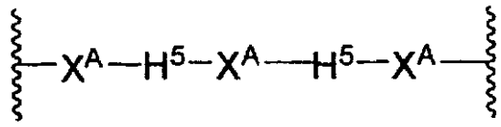
cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo;

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada bb es 0, 1, 2, 3, o 4; cada cc es 1, 2, 3, o 4; y la suma de bb y cc es 1, 2, 3, o 4;

cada A^3 es independientemente un anillo heteroaromático de seis miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, cuyo anillo está sustituido con uno o más grupos R^{A1}, y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{A3};

cada A^4 es independientemente:

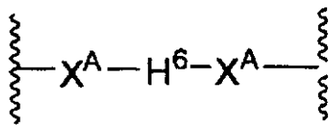


en donde:

cada H^5 es independientemente un anillo fenilo o un anillo heteroaromático de seis miembros, cuyo H^5 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR,

CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

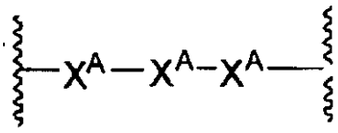
cada A^5 es independientemente:



en donde:

cada H^6 es independientemente un anillo fenilo o un anillo heteroaromático de seis miembros, cuyo H^6 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente; siempre y cuando que al menos un X^A esté presente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

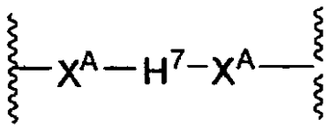
cada A^6 es independientemente:



en donde:

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, alenilo, alquinilo, o ausente; siempre y cuando que al menos un X^A esté presente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^7 es independientemente:

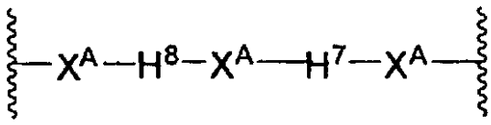


en donde:

cada H^7 es independientemente un anillo heteroaromático de cinco miembros, cuyo H^7 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^8 es independientemente:



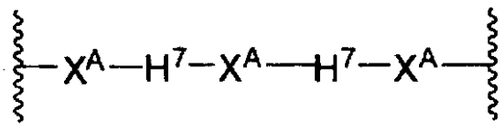
en donde:

cada H^7 es independientemente un anillo heteroaromático de cinco miembros, cuyo H^7 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada H^8 es independientemente un anillo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^9 es independientemente:

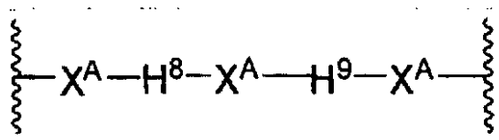


en donde:

cada H^7 es independientemente un anillo heteroaromático de cinco miembros, cuyo H^7 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{10} es independientemente:



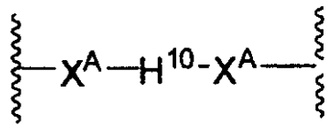
en donde:

cada H^8 es independientemente un anillo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada H^9 es independientemente un anillo heteroaromático de seis miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{11} es independientemente:



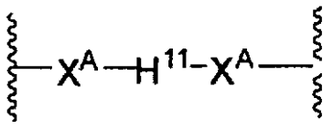
en donde:

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada H^{10} es independientemente un sistema de anillo bicíclico de 5-15 carbonos, insaturado, parcialmente insaturado o saturado que está opcionalmente fusionado a un arilo, cuyo H^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, y (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo;

cada A^{12} es independientemente:



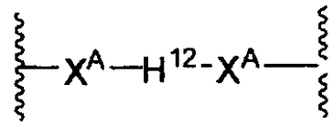
en donde:

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada H^{11} es independientemente un sistema de anillo bicíclico de 5-15 carbonos, insaturado, parcialmente insaturado o saturado que contiene uno o más heteroátomos que está opcionalmente fusionado a un arilo, cuyo H^{11} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, y (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

cada A^{13} es independientemente:



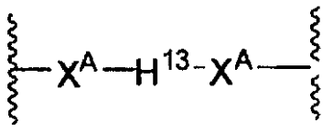
en donde:

I

cada H^{12} es independientemente un carbociclo bicíclico aromático fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{14} es independientemente:

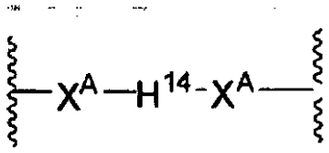


en donde:

cada H^{13} es independientemente un heterociclo bic+iclico aromático fusionado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{15} es independientemente:



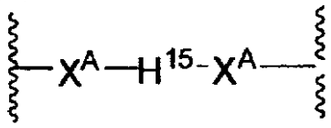
en donde:

ABB

cada H^{14} es independientemente un carbociclo tricíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{16} es independientemente:

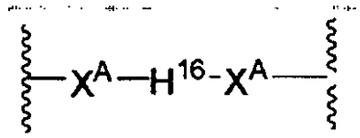


en donde:

cada H^{15} es independientemente un heterociclo tricíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{17} es independientemente:

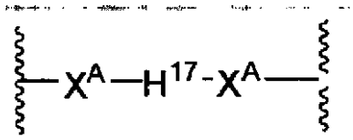


en donde:

cada H^{16} es independientemente un sistema de anillo carbocíclico bicíclico fusionado en donde un anillo es aromático y otro anillo está parcialmente o totalmente saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{18} es independientemente:

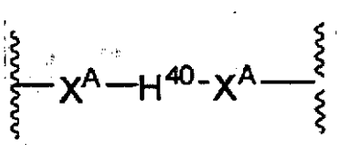


en donde:

cada H^{17} es independientemente un sistema de anillo bicíclico fusionado que comprende al menos un heteroátomo, en donde un anillo es aromático y otro anillo está parcialmente o totalmente saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{21} es independientemente:



en donde:

cada H^{40} es independientemente un sistema de anillo carbocíclico monocíclico anti-aromático o fusionado, cuyo sistema de anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

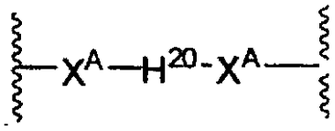
cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^1 es independientemente $-X^A-$:

en donde:

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^2 es independientemente:

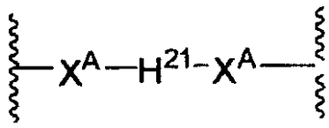


en donde:

cada H^{20} es independientemente es independientemente un carbociclo bicíclico aromático fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^3 es independientemente:

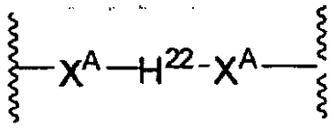


en donde:

cada H^{21} es independientemente un sistema de anillo carbocíclico bicíclico fusionado en donde un anillo es aromático y otro anillo está parcialmente o totalmente saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^4 es independientemente:



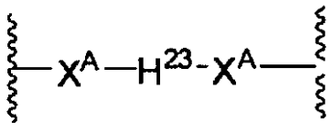
en donde:

cada H^{22} es independientemente un heterociclo bicíclico aromático fusionado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema

de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^5 es independientemente:

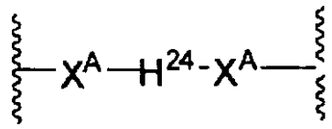


en donde:

cada H^{23} es independientemente un sistema de anillo bicíclico fusionado que comprende al menos un heteroátomo, en donde un anillo es aromático y otro anillo está parcialmente o totalmente saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^6 es independientemente:

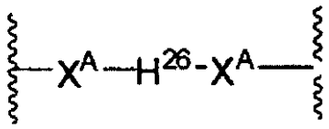


en donde:

cada H^{24} es independientemente un carbociclo tricíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^7 es independientemente:

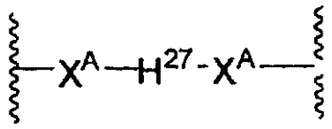


en donde:

cada H^{26} es independientemente un sistema de anillo bicíclico de 5-15 carbonos, insaturado, parcialmente insaturado o saturado cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^8 es independientemente:

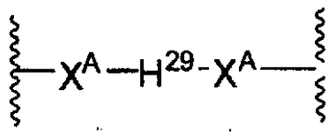


en donde:

cada H^{27} es independientemente un heterociclo tricíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^9 es independientemente:



en donde:

cada H^{29} es independientemente un sistema de anillo bicíclico de 5-15 carbonos, insaturado, parcialmente insaturado o saturado que contiene uno o más heteroátomos; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^{10} es independientemente $-H^{30}=C=H^{31}-$

en donde cada uno de $-H^{30}$ y H^{31} es independientemente un anillo heterocíclico que 6 miembros saturado que comprende uno o más heteroátomos, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con oxo;

cada W^{11} es independientemente $-H^{32}=C=H^{33}-$

en donde cada uno de $-H^{32}$ y H^{33} es independientemente un anillo heterocíclico de 5 miembros saturado que comprende uno o más heteroátomos, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con oxo;

cada W^{12} es independientemente un sistema de anillo carbocíclico monocíclico anti-aromático o fusionado, cuyo sistema de anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada W^{13} es independientemente un anillo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada W^{14} es independientemente un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada W^{15} es independientemente un anillo carbocíclico tetracíciclo fusionado, insaturado, parcialmente insaturado o saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada W^{16} es independientemente un heterociclo tetracíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada W^{17} es independientemente un sistema de anillo carbocíclico pentacíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado, cuyo

sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada W^{18} es independientemente un heterociclo pentacíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada W^{19} es independientemente un sistema de anillo carbocíclico hexacíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3};

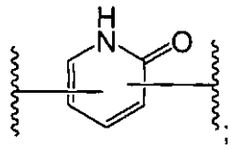
cada W^{20} es independientemente un heterociclo hexacíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada M^0 es independientemente un grupo heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido con uno o más alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, haloalquilo, (NR^aR^b)carbonilo y trialquilsililalcoxialquilo;

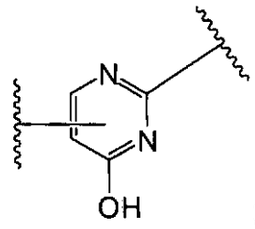
cada M^1 se selecciona independientemente de –C(=O)NH-, –C(=O)NH-$C(R^M)_2$-, -NHC(=O) -, -$C(R^M)_2$NHC(=O)-, –NHC(=O)N R^M -, –NHC(=O)O -; en donde cada R^M se selecciona independientemente de H y alquilo;

cada M^2 es independientemente un anillo heteroaromático de seis miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

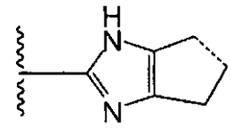
cada M^3 es independientemente:



cada M^4 es independientemente:



cada M^5 es independientemente:



en donde el enlace designado con --- está fusionado a un anillo definido para P;

cada M^6 es independientemente un sistema de anillo puenteado bicíclico que comprende 5-15 átomos, en donde al menos uno de los átomos es un heteroátomo;

cada M^7 es independientemente un pirid-di-ilo;

cada M^8 es independientemente anillo de cinco miembros parcialmente saturado o saturado que comprende uno o más heteroátomos y que está opcionalmente sustituido con uno o dos oxo;

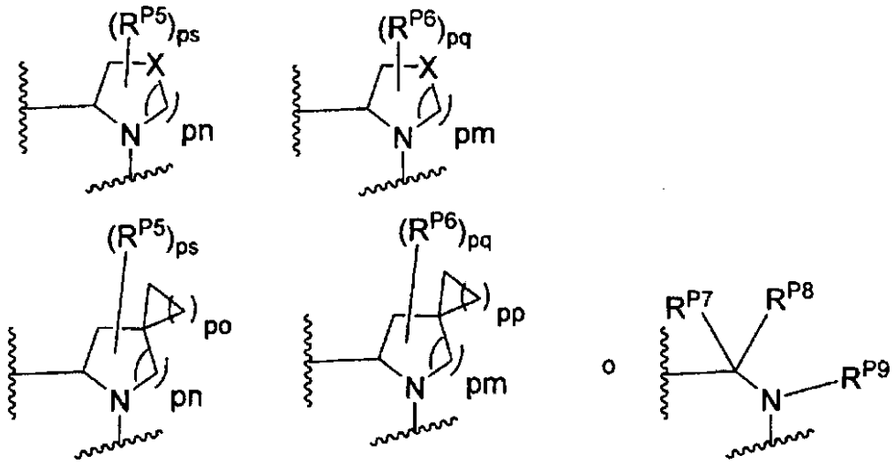
cada M^9 es independientemente un sistema de anillo heterocíclico bicíclico fusionado saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más R^{P11};

cada M^{10} es independientemente un grupo heteroarilo de cinco miembros;

cada M^{11} es independientemente un sistema de anillo heterocíclico tric+icilo fusionado saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halo, $-R^{M7}$, $-OR^{M7}$, $-SR^{M7}$, $-N(R^{M7})_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$, $-C(=O)R^{M7}$, $-OC(=O)R^{M7}$, $-C(O)OR^{M7}$, $-C(=O)NR^{M7}$, $-S(=O)R^{M7}$, $-S(=O)_2OR^{M7}$, $-S(=O)_2R^{M7}$, $-OS(=O)_2OR^{M7}$, o $-S(=O)_2NR^{M7}$;

cada R^{M7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

cada P^0 es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn o pm es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

cada R^{P5} y R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; R^{Pa} y R^{Pb} son cada uno independientemente H, alquilo, arilo, o arilalquilo; o R^{Pa} y R^{Pb} tomados junto con el átomo al cual están unidos, forman un heterociclo;

pq y ps son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

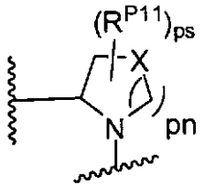
pm y pn son independientemente 0, 1, o 2;

po y pp son independientemente 1, 2, o 3;

R^{P7} y R^{P8} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, alcoxialquilo, alquilo, haloalquilo, y ($NR^{Pa}R^{Pb}$)alquilo; o R^{P7} y R^{P8}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo saturado de cinco o seis miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de NR^{Pz}, 0, y S; en donde R^{Pz} se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R^{P9} se selecciona de hidrógeno y alquilo;

cada P^1 es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

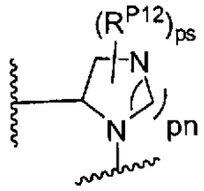
al menos un R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo, $-NR^{hh}R^h$, ($NR^{hh}R^h$)alquilo, ($NR^{hh}R^h$)carbonilo, en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo,

arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros; en donde cada R^{hh} es independientemente arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heteroarilsulfonilo, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; y el resto de R^{P11} son seleccionados independientemente de R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

ps es 1, 2, 3, o 4;

pn es 0, 1, o 2;

cada P^2 es independientemente:



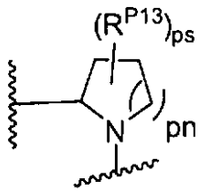
en donde:

cada R^{P12} se selecciona independientemente de R^{P5}, R^{P11},-C(=O)OR^h, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

ps es 1, 2, 3, o 4;

pn es 0, 1, o 2;

cada P^3 es independientemente un anillo de la formula:



en donde:

el anillo está sustituido con uno o más grupos oxo;

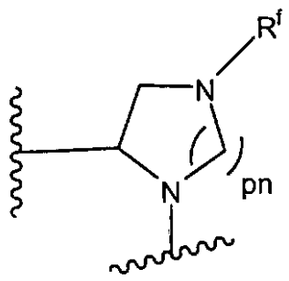
cada R^{P13} se selecciona independientemente de R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi,

heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

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

pn es 0, 1, o 2;

cada P^4 es independientemente un ring de la formula:



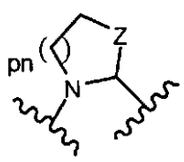
en donde:

el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{P14} que son seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; y cuando dos grupos R^{P14} que están unidos al mismo carbono, cuando son tomados junto con el carbono al cual están unidos, pueden forman un anillo monocíclico o heterocíclico de 3-6 miembros;

pn es 0, 1, o 2;

cada R^f es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; o cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíciclo de 4-15 miembros;

cada P^5 es independientemente un anillo de la formula:



en donde:

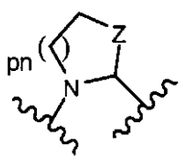
el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{P15} que son seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; y cuando dos grupos R^{P15} que están unidos al mismo carbono, cuando son tomados junto con el carbono al cual están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-6 miembros;

pn es 0, 1, o 2;

Z es O, S, S(=O), $S(=O)_2$, o NR^f;

cada R^f es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; o cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^6 es independientemente un anillo de la formula:



en donde:

el anillo está sustituido con uno o más oxo y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{P16} que son seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

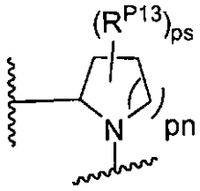
Z es O, S, S(=O), $S(=O)_2$, o NR^f ;

pn es 0, 1, o 2;

cada R^f es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; o cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^7 es un anillo heterocíclico bicíclico de 5-15 miembros puenteado que está unido al resto del compuesto de formula I mediante un enlace a N y mediante un enlace a C; en donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{P6} y R^{P11};

cada P^8 es independientemente un anillo de la formula:



en donde:

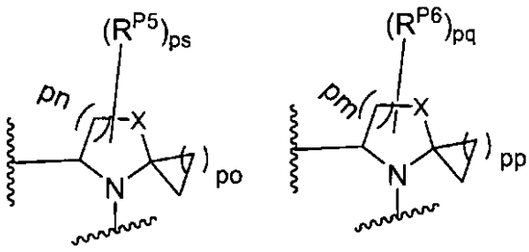
ps es 2, 3, 4, 5, o 6;

pn es 0, 1, o 2;

cada R^{P13} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un

átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; en donde en al menos un caso de dos grupos R^{P13} que están unidos al mismo carbono, son tomados junto con el carbono al cual están unidos y formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

cada P^{10} es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn o pm es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

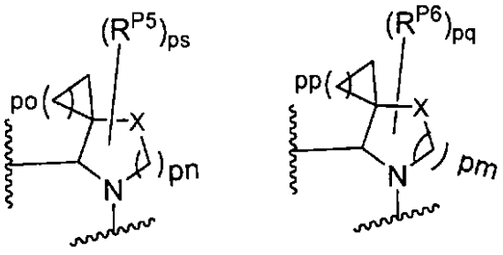
cada R^{P5} y R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq y ps son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm y pn son independientemente 0, 1, o 2;

po y pp son independientemente 1, 2, o 3;

cada P^{11} es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn o pm es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

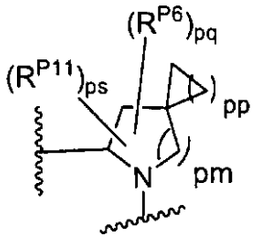
cada R^{P5} y R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq y ps son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm y pn son independientemente 0, 1, o 2;

po y pp son independientemente 1, 2, o 3;

cada P^{12} es independientemente:



en donde:

cada R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm es independientemente 0, 1, o 2;

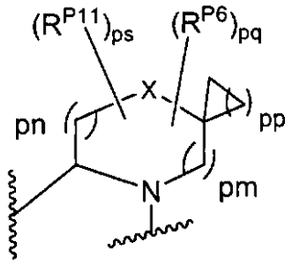
pp es independientemente 1, 2, o 3;

ps es 1, 2, 3, o 4;

R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$alquilo, $(NR^{hh}R^h)$carbonilo, en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíciclo de 4-15 miembros; en donde cada R^{hh} es independientemente arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo,

aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, NR^hR^hsulfonilo, heteroarilsulfonilo, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; y el resto de R^{P11} son seleccionados independientemente de R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^{13} es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, o NR^h;

cada R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un

átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm y pn son independientemente 0, 1, o 2 pero la suma de pn y pm es mayor que cero;

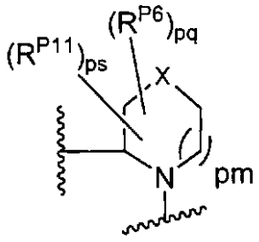
pp son independientemente 1, 2, o 3;

ps es 1, 2, 3, o 4;

cada R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$alquilo, $(NR^{hh}R^h)$carbonilo, en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros; en donde cada R^{hh} es independientemente arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heteroarilsulfonilo, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$, R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclil; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo,

aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^{14} es independientemente:



en donde:

el anillo está sustituido con uno o más grupos oxo;

X es NR^f;

cada R^f es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; o cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un

átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm es independientemente 0, 1, o 2;

ps es 1, 2, 3, o 4;

R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclil; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, o sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada $-Z^0-$ es $-C(=O)-$ o $-C(=S)-$;

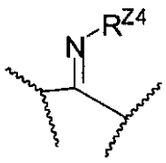
cada $-Z^1-$ es independientemente un enlace, o $-C(R^{Z1})_2-$; en donde cada R^{Z1} es independientemente H, alquilo, haloalquilo, o halo;

cada $-Z^2-$ es independientemente cicloalquilo(C_3-C_8) saturado o parcialmente insaturado que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada $-Z^3-$ es independientemente anillo heterocíciclo o heteroarilo de 4-8 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático que está

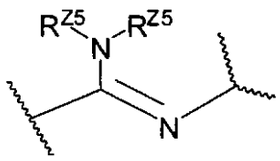
opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada $-Z^4-$ es independientemente:



en donde cada R^{Z4} es independientemente H, alquilo, ciano, arilo, o heteroarilo;

cada $-Z^5-$ es independientemente:



en donde cada R^{Z5} es independientemente H, alquilo, ciano, arilo, o heteroarilo; o dos R^{Z5}s junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíciclo de 4-8 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más oxo y con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada $-Z^6-$ es independientemente $-C(R^{Z1})-$ y está con doble enlace a un carbocíclico P; en donde R^{Z1} es independientemente H, alquilo, haloalquilo, o halo;

cada E^0 es independientemente $-NR^{Ec}R^{Ed}$ en donde

R^{Ec} y R^{Ed} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alqueniloxicarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxicarbonilo, heterociclilo, heterociclilalcoxicarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, (NR^eR^f)alquilo, (NR^eR^f)alquilcarbonilo, (NR^eR^f)carbonilo, (NR^eR^f)sulfonilo, -C(NCN)OR', y - $C(NCN)NR^XR^Y$, en donde R' se selecciona de alquilo y fenilo no sustituido, y en donde la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterociclilalquilo, y el heterociclilalquilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con un grupo $-NR^eR^f$; y en donde el arilo, la parte arilo del arilalcoxicarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxicarbonilo, y el arilsulfonilo, el heterociclilo, la parte heterociclilo del heterociclilalcoxicarbonilo, el heterociclilalquilo, el heterociclilalquilcarbonilo, el heterociclilcarbonilo, y el heterocicliloxicarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

cada E^1 es independientemente $-OC(=O)NR^{Ee}R^{Ef}$ en donde cada R^{Ee} y R^{Ef} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alqueniloxicarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxicarbonilo, heterociclilo, heterociclilalcoxicarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, (NR^eR^f)alquilo, (NR^eR^f)alquilcarbonilo, (NR^eR^f)carbonilo, (NR^eR^f)sulfonilo,

-C(NCN)OR', y - C(NCN)NR^XR^Y, en donde R' se selecciona de alquilo y fenilo no sustituido, y en donde la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterociclilalquilo, y el heterociclilalquilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con un grupo -NR^eR^f; y en donde el arilo, la parte arilo del arilalcoxicarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxicarbonilo, y el arilsulfonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalcoxicarbonilo, el heterociclilalquilo, el heterociclilalquilcarbonilo, el heterociclilcarbonilo, y el heterocicliloxicarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro; o en donde R^{Ee} y R^{Ef}, junto con el átomo de nitrógeno al cual estánunidos, forman un heterociclo;

cada V^0 es independientemente H, alquilo, arilalquilo, alquenilo, CO, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, alcoxialquilcarbonilalquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilsulfanilalquilo, arialcoxialquilcarbonilalquilo, carboxialquilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilalquilo, hidroxialquilo, NRRCOalquilo, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo;

y en donde en el arilalquilo, el alquilo puede estar sustituido con hasta tres grupos arilo, y la parte alquilo del arilalquilo está además opcionalmente susituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquiocarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxi;

y la parte arilo puede estar sustituida con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, -NR^XR^Y, -(NR^XR^Y)alquilo, oxo, y -$P(O)OR_2$, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno

y alquilo; y en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no están sustituidas y en donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

y el heterociclilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, (NR^XR^Y)alquilo, y oxo, en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no están sustituidas y en donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo; la parte arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

cada V^1 es independientemente cianoalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^2 es independientemente haloalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y

$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^3 es independientemente alquilo, que está sustituido con uno o más oxo, y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, halo, arilo, alquenilo, y ciano;

cada V^4 es independientemente haloalcoxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^5 es independientemente alquilsulfonilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^6 es independientemente arilsulfonilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^7 es independientemente heterociclosulfonilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^8 es independientemente espirocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^9 es independientemente espirocicloalquilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{10} es independientemente cicloalquilo bicíclico fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{11} es independientemente cicloalquilalquilo bicíclico fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{12} es independientemente cicloalquilo bicíclico puenteado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{13} es independientemente cicloalquilalquilo bicíclico puenteado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{14} es independientemente ariloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{15} es independientemente arilalcoxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{16} es independientemente cicloalquiloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{17} es independientemente cicloalquilalquiloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{18} es independientemente heterocicloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{19} es independientemente heterocicloalquiloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{20} es independientemente heteroariloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{21} es independientemente heteroarilalquilalcoxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada T^1 es independientemente un bicicloalquilo espiro, ramificado o fusionado;
cada T^2 es independientemente arilp;
cada T^3 es independientemente heteroarilo;
cada T^4 es independientemente arilalquilo;

cada T^5 es independientemente haloalquilo;
cada T^6 es independientemente heteroarilalquilo;
cada T^7 es independientemente heterociclo; y
cada T^8 es independientemente heterocicloalquilo.

En otra realización específica, la invención provee un compuesto de formula (I) que comprende M^0-W-M^0, M^0-W-M^9, M^9-W-M^0, o M^9-W-M^9, M^{10}-W-M^0, M^0-W-M^{10}, M^{10}-W-M^9, M^9-W-M^{10}, o M^{10}-W-M^{10}.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W es W^2.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W es W^8.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W es W^{15}.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W es W^{16}.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W es W^{18}.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) que comprende M^0-A-A-M^0, M^0-A-A-M^9, M^9-A-A-M^0, o M^9-A-A-M^9, M^{10}-A-A-M^0, M^0-A-A-M^{10}, M^{10}-A-A-M^9, M^9-A-A-M^{10}, o M^{10}-A-A-M^{10}.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde –A-A- es –A^0-A^0-.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde –A-A- es –A^0-A^5-.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde –A-A- es –A^0-A^{13}-.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde –A-A- es –A^{13}-A^{13}-.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde –A-A- es $-A^{0}-A^{11}-$.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde –A-A- es $-A^{13}-A^{6}-$.

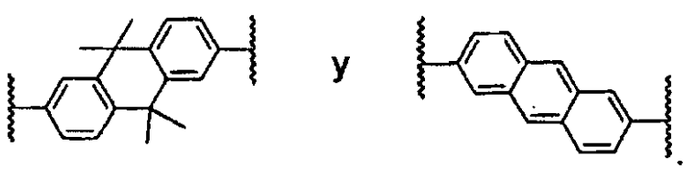
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W es W^{6}.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde cada X^{A} está, donde está permitido estar ausente.

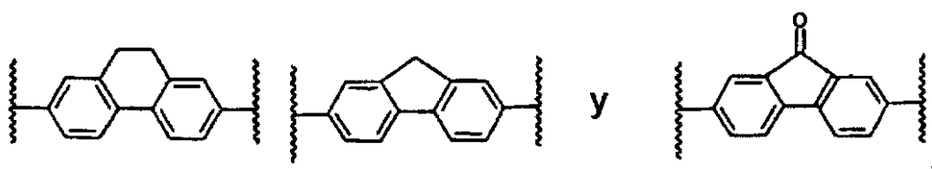
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde uno o dos X^{A} están presentes y X^{A} es alquinilo.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde uno o dos X^{A} están presentes y X^{A} es alquenilo.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W^{6} se selecciona de:

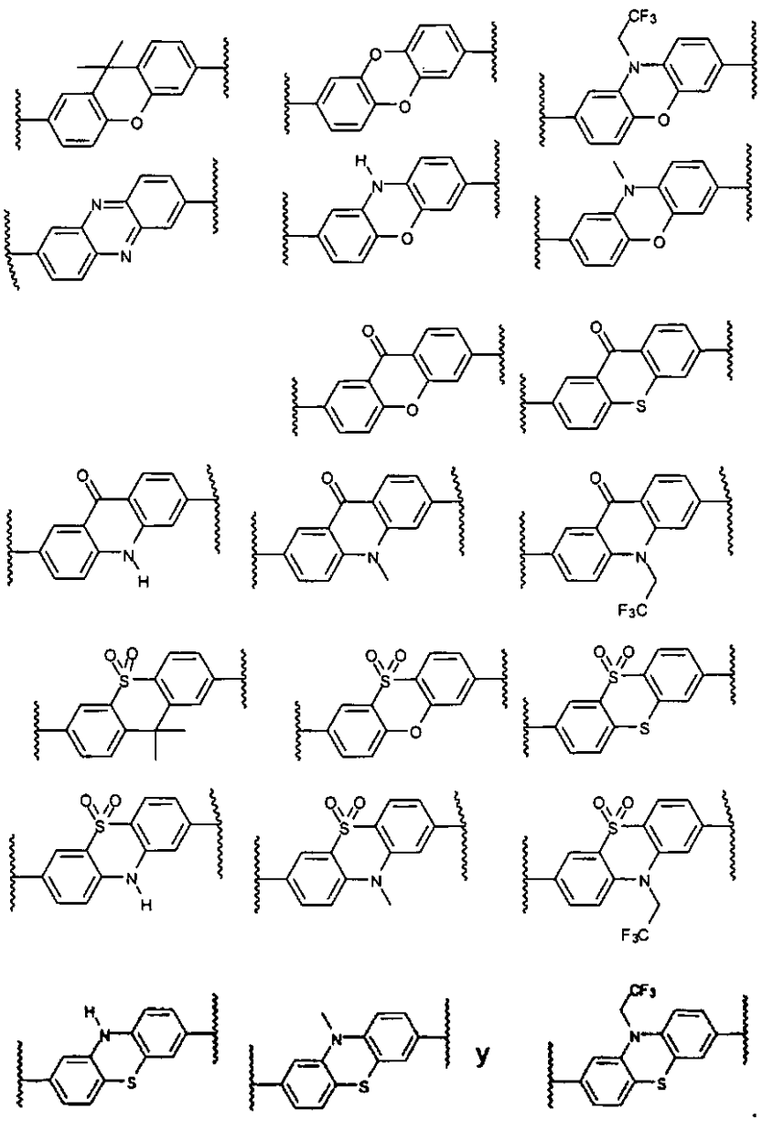


En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W^{6} se selecciona de:

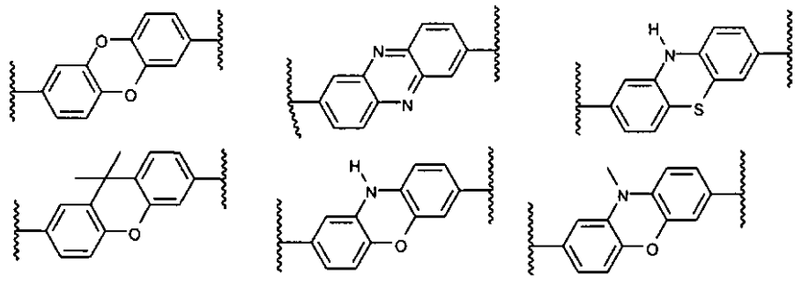


En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W es W^8.

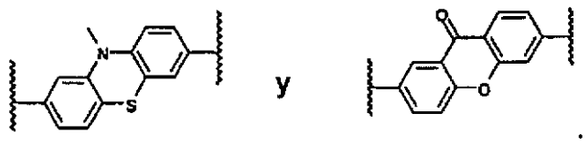
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W^8 se selecciona de:



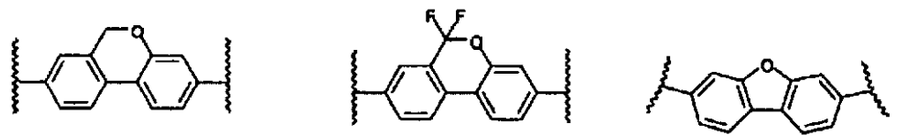
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W^8 se selecciona de:



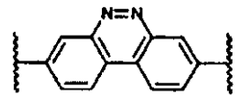
y



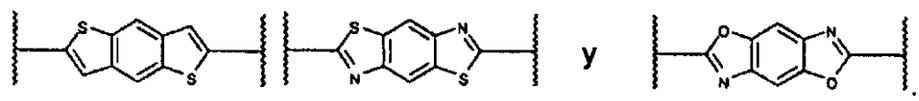
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) W^8 se selecciona de:



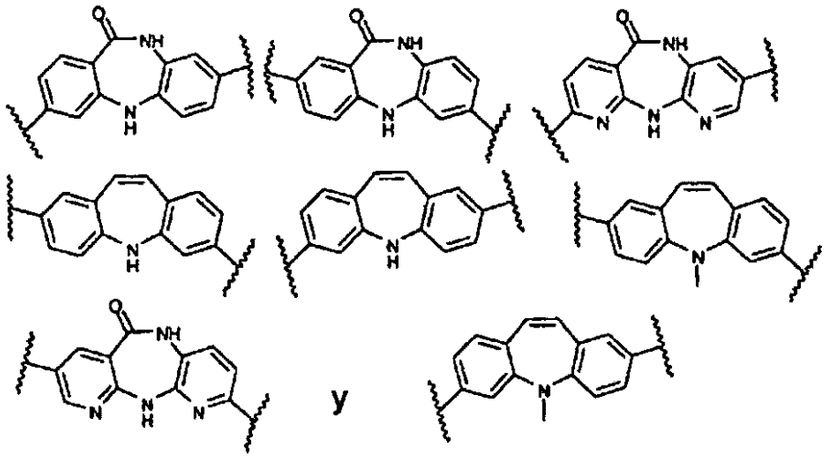
y



En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) W^8 se selecciona de:



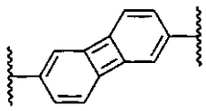
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W^8 se selecciona de:



y

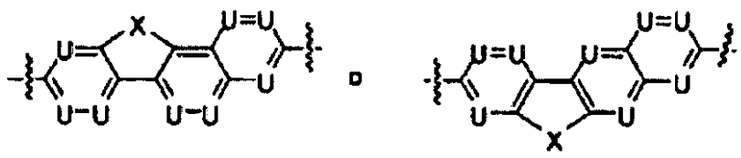
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W es W^8 que no está sustituido.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W^{12} es:



En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W es W^{15} o W^{16}.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W es un sistema de anillo de formula:



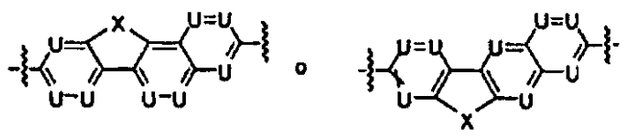
en donde :

U es CH o N; y

X es $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, o $-CH=CH-$;

en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{A1} o R^{A3}.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W es un sistema de anillo de formula:



en donde :

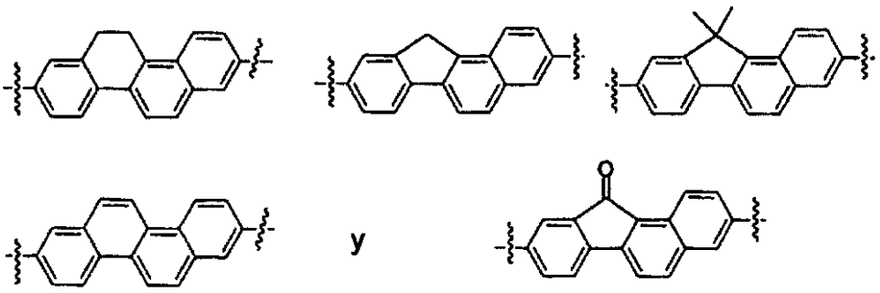
U es CH o N; y

X es $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$, o CF_2;

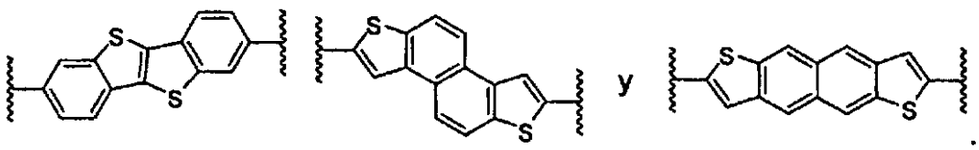
en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{A1} o R^{A3}.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W es W^{15}.

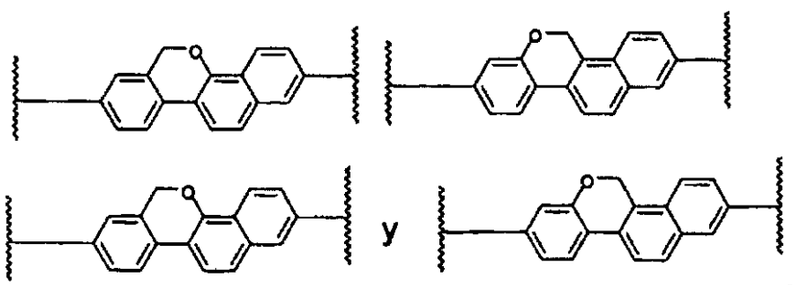
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W se selecciona de:



En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W se selecciona de:

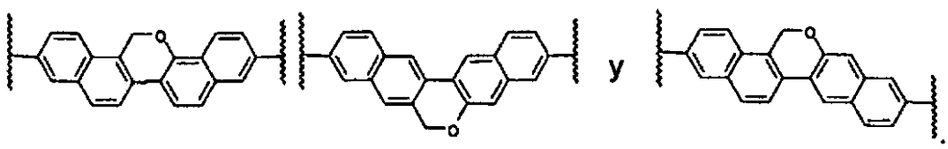


En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W se selecciona de:

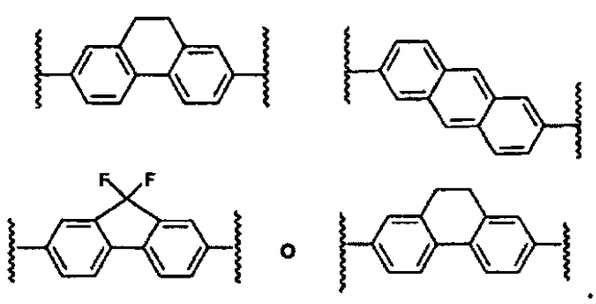


En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W es W^{18}.

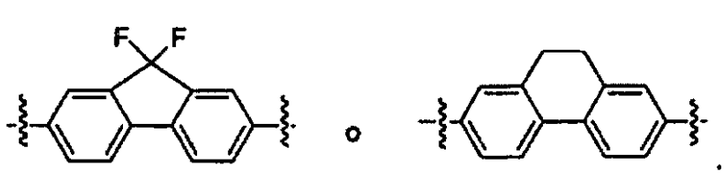
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W se selecciona de:



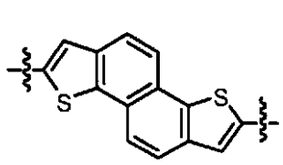
En otra realización específica de la invención W es



En otra realización específica de la invención W es

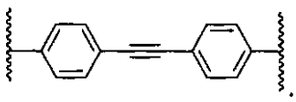


En otra realización específica de la invención W es



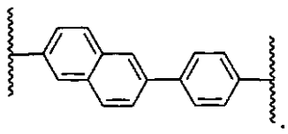
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde un A es A^0 y un A es A^5, en donde un X^A en el A^5 está ausente y el otro X^A en el A^5 es alquinilo.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde $-A^0-A^5-$ tiene la siguiente estructura:



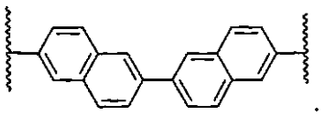
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde un A es A^0 y un A es A^{13}, en donde ambos X^A en el A^{13} están ausentes.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde $-A^0-A^{13}-$ tiene la siguiente estructura:



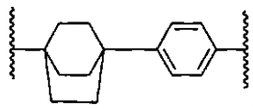
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) que comprende A^{13}- A^{13}, en donde todos los X^A en ambos A^{13} están ausentes.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde $-A^{13}-A^{13}-$ tiene la siguiente estructura:



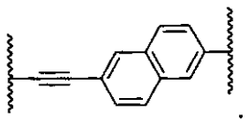
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) que comprende A^0- A^{11} en donde todos los X^A tanto en A^0 como en el A^{11}, están ausentes o son alquinilo.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde $-A^0-A^{11}-$ tiene la siguiente estructura:



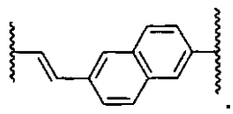
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) que comprende un A^{13} y un A^6 en donde todos los X^A en el A^{13} son enlaces.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde $-A^{13}-A^6-$ tiene la siguiente estructura:



En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W es W^2 y dentro del W^2 un X^A está ausente y un X^A es RC=CR y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo.

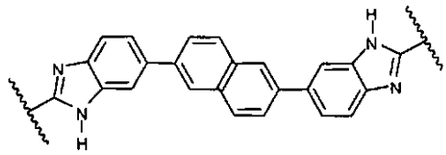
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W^2 tiene la siguiente estructura:



En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W es W^2 y dentro del W^2 un X^A está ausente y un X^A se selecciona de ausente, alquinilo, o RC=CR y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo; y M se selecciona de M^0 o M^9.

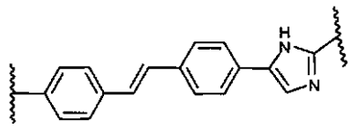
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde M^0 es imidazolilo y M^9 es bencimidazolilo.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) que comprende un grupo M^9-W^2-M^9. En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde el grupo M^9- W^2-M^9 tiene la siguiente estructura:



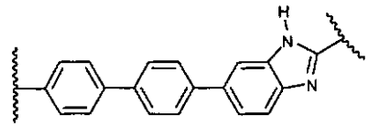
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde A es A^0 y L es L^2.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde A^0-L^2 tiene la siguiente estructura:

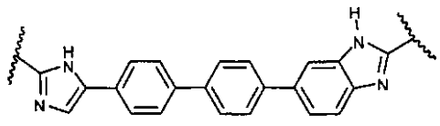


En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) que comprende dos A^0 y un M es M^9.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) que comprende dos A^0 y un M es M^0 y otro M es M^9. En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde A^0-A^0-M^9 tiene la siguiente estructura:

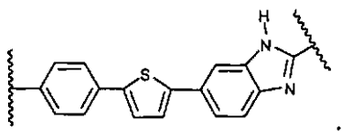


En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) que comprende M^0-A^0-A^0-M^9. En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde M^0-A^0-A^0-M^9 tiene la siguiente estructura:



En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) que comprende A^0-A^7-M^9. En otra realización específica la

invención provee un compuesto de formula (I) en donde A^0-A^7-M^9 tiene la siguiente estructura:



En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) que comprende uno o dos M y cada M es M^0.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) que comprende uno o dos M y cada M es imidazolilo.

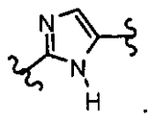
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) que comprende uno o dos M y cada M es M^9.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) que comprende uno o dos M y cada M es bencimidazolilo.

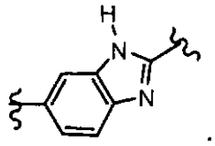
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) que comprende dos M en donde un M es M^0 y un M es M^9.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) que comprende dos M en donde un M es imidazolilo y un M es bencimidazolilo.

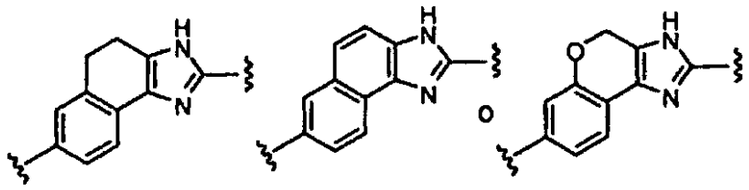
En otra realización específica de la invención M^0 es:



En otra realización específica de la invención M^9 es:



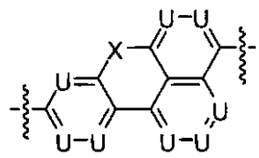
En otra realización específica de la invención M es M^{11} y es:



En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) que comprende uno o dos L en donde cada L es L^3.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) que comprende uno o dos L en donde cada L es bencimidazolilo.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W es un sistema de anillo de formula:



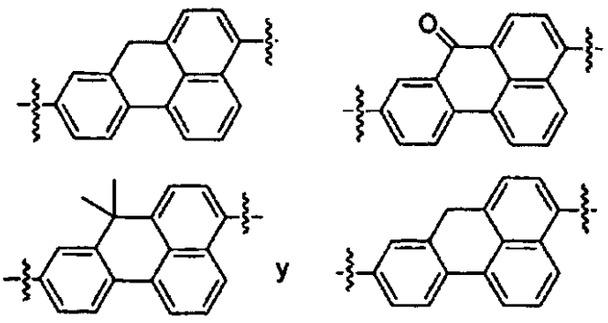
en donde :

U es CH o N; y

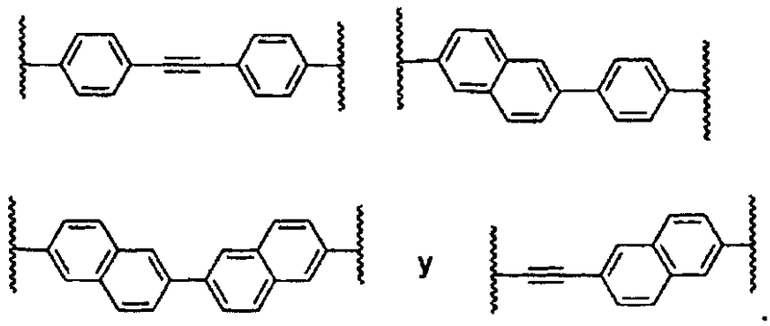
X es $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, o $-CH=CH-$;

en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{A1} o R^{A3}.

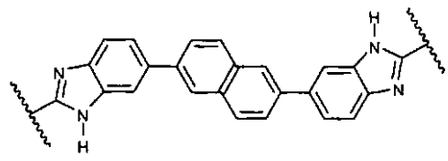
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W se selecciona de:



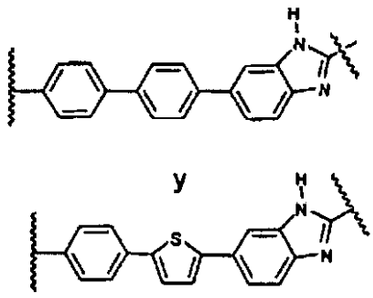
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde A-A se selecciona de:



En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde M-W-M es:



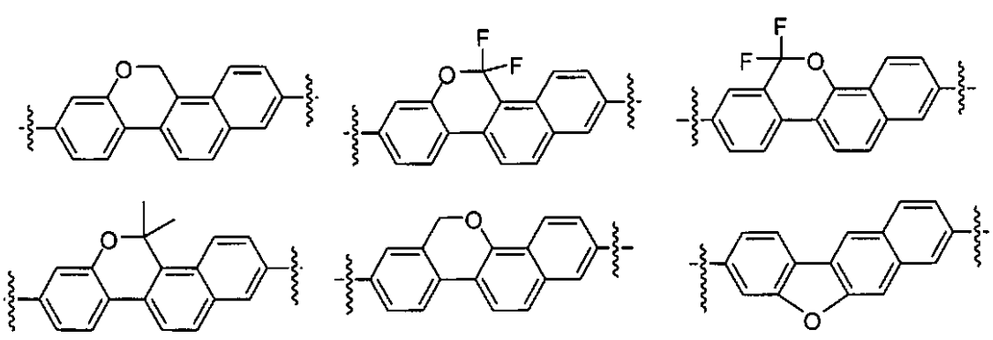
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde -A-L- se selecciona de:

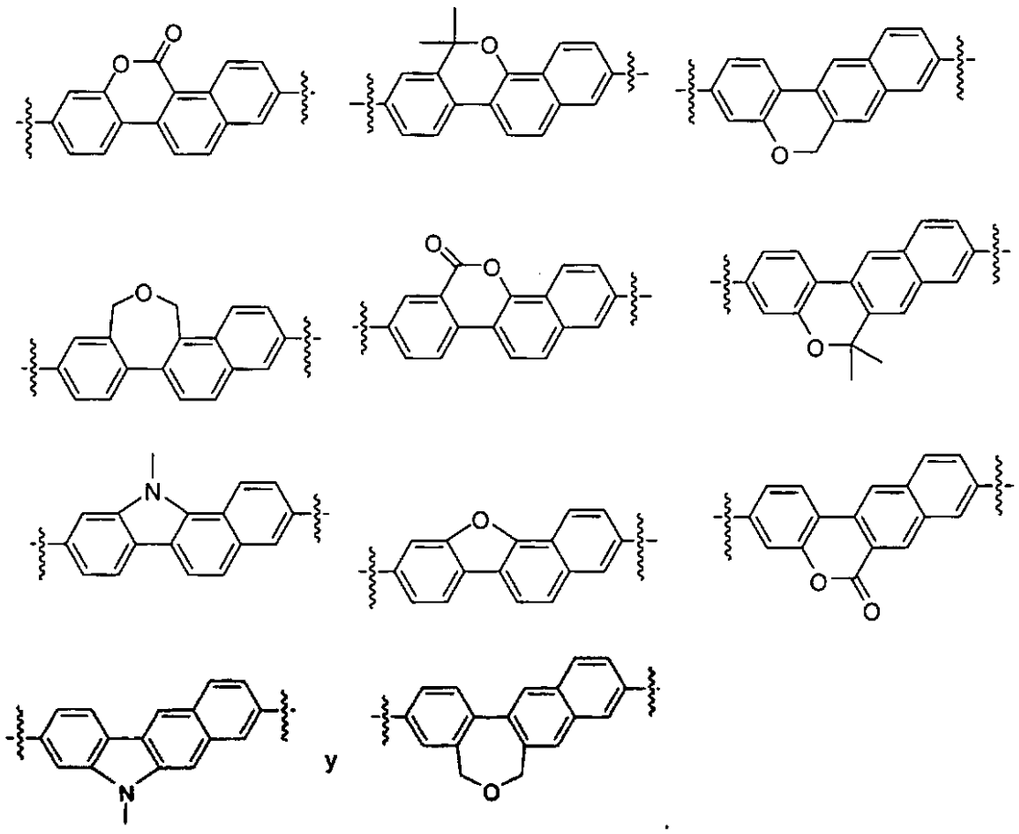


En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) que tiene la formula E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) que tiene la formula E-V-Z-P-M-A-L^n-P-Z-V-E.

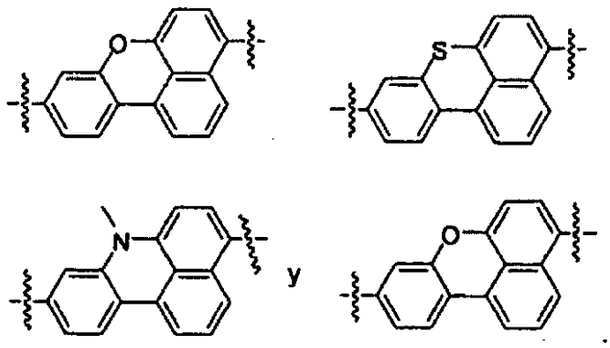
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W se selecciona de:





En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W es W^{17}.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W se selecciona de:



En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) que tiene la formula J-M-W-M-J.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) que tiene la formula E-V-Z-P-M-W-M- P-Z-V-E.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) que tiene la formula E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) que tiene la formula E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) que tiene la formula E-V-Z-P-M-A-L^n-P-Z-V-E.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde –M-W-M- se selecciona de M^0-W-M^0, M^0-W-M^9, M^9-W-M^0, y M^9-W-M^9.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde –M-W-M- se selecciona de M^{10}-W-M^0, M^0-W-M^{10}, M^{10}-W-M^9, M^9-W-M^{10}, y M^{10}-W-M^{10}.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde –M-A-A-M- se selecciona de M^0-A-A-M^0, M^0-A-A-M^9, M^9-A-A-M^0, y M^9-A-A-M^9.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde –M-W-M- se selecciona de M^{10}-A-A-M^{0}, M^{0}-A-A-M^{10}, M^{10}-A-A-M^{9}, M^{9}-A-A-M^{10}, y M^{10}-A-A-M^{10}.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde cada E es E^{0}.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde cada E es -NHC(=O)Oalquilo.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde cada E es metoxicarbonilamino.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde cada V es V^{0}.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde cada V es alquilo.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde cada V es isopropilo.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde cada V es V^{2}.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde cada V es haloalquilo.

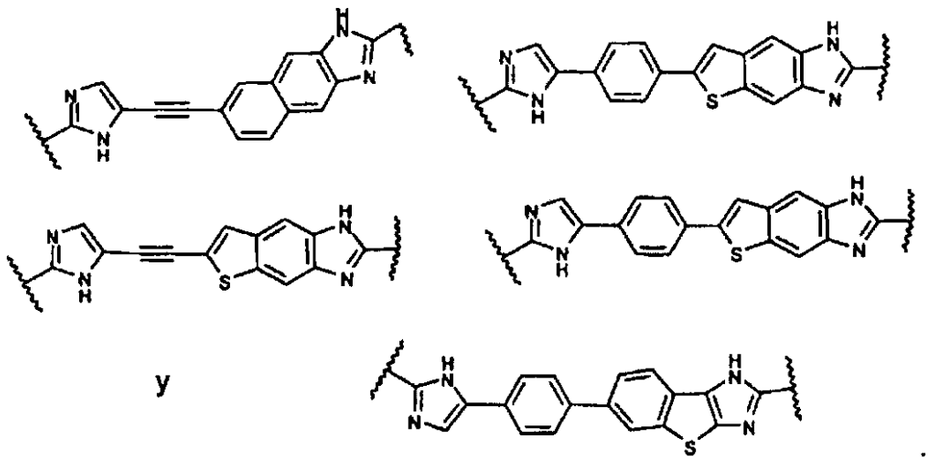
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde cada Z es Z^{0}.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde cada Z es –C(=O)-.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde cada M es independientemente un anillo heteroarilo de 5 miembros.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde cada M es 2,4-imidazoldiilo.

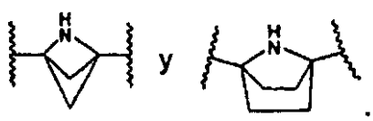
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde -M-A-L- se selecciona de:



y

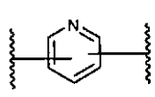
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde M es M^6.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde M se selecciona de:



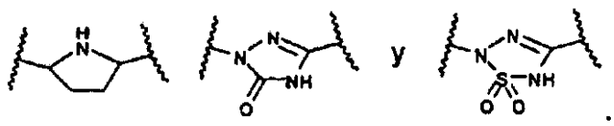
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde M es M^7.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde M es:



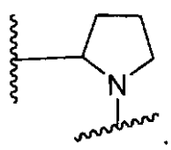
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde M es M^8.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde M es:

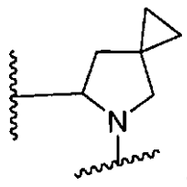


En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es P^0.

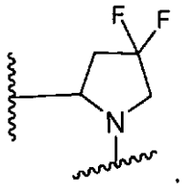
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es



En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es:



En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es



En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es P^1.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es P^2.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es P^2; y pn es 1.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es P^2; pn es 1; y R^{P12} se selecciona independientemente de alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; $-C(=O)OR^h$, y haloalquilo.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es P^3; pn es 1 y ps es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es P^5.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es P^5; pn es 1; y Z es O, S, S(=O), $S(=O)_2$, o NR^f.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es P^5; pn es 1; y Z es O, o S.

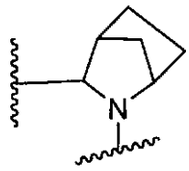
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es P^6.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es P^6; pn es 1; y Z es O, S, S(=O), $S(=O)_2$, o NR^f.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es P^7 en donde P^7 es un sistema de anillo [2.2.1] o [2.2.2].

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es P^7 en donde P^7 es un sistema de anillo [2.2.1].

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es

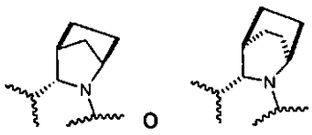


opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{P6} y R^{P11}.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es

opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{P6} y R^{P11}.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es



opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{P6} y R^{P11}.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es P^8.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es P^8; y pn es 1.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es P^8; pn es 1; y ps es 2.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es P^{10}.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es P^{10}; pn es 1; y X es O, S, S(=O), $S(=O)_2$, CHR^{P10}, o $CH(R^{P10})_2$.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es P^{10}; pn es 1; po es 1; y X es O, S, S(=O), $S(=O)_2$, CHR^{P10}, o $CH(R^{P10})_2$.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es P^{10}; pn es 1; po es 1; ps es 0; y X es O, S, S(=O), $S(=O)_2$, CHR^{P10}, o $CH(R^{P10})_2$.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es P^{11}.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es P^{11}; pn es 1; po es 1; ps es 0; y X es O, S, S(=O), $S(=O)_2$, CHR^{P10}, o $CH(R^{P10})_2$.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es P^{12}.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es P^{12}; pm es 1; y pp es 1.

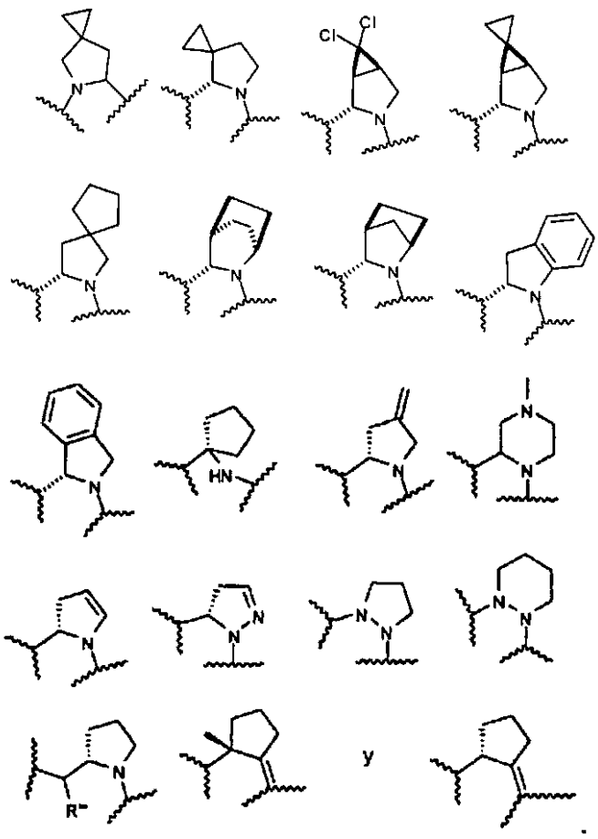
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es P^{13}.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es P^{13}; pm es 1; pn es 0; ps es 0; pp es 1; pq es 0; y X es O, S, o $S(=O)_2$.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es P^{14}.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P es P^{14}; pm es 0; y pq es 0.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde P se selecciona de:



En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) que tiene una formula seleccionada de:

T-P-Y-P-T; T-P-Y-J; J-Y-J; T-P-Y- P-Z- R9; R9-Z-P-Y- P-Z- R9; J-Y- P-Z- R9; T-P-Y-P-Z-V-E; E-V-Z-P-Y-P-Z-V-E; J-Y-P-Z-V-E; T-P-L-L-P-T; T-P-L-L-J; J-L-L-J; T-P-L-L- P-Z- R9; R9-Z-P-L-L- P-Z- R9; J-L-L- P-Z- R9; T-P-L-L-P-Z-V-E; E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E; J-L-L-P-Z-V-E; T-P-M-A-L-P-T; T-P-M-A -L-J; J-M-A -L-J; T-P-M-A-L- P-Z- R9; R9-Z-P-M-A-L- P-Z- R9; J-M-A-L-P-Z-R9; L-P-M-A-L-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E; J-M-A-L-P-Z-V-E; T-B-A-L-P-T; T-B-A-L-J; T-B-A-L-P-Z- R9; R9-Z-B-A-L- P-Z- R9; T-B-A-L-P-Z-V-E; E-V-Z-B-A-L-P-Z-V-E; T-P-M-A-A-M-P-T; T-P-M-A-A-M –J; J-M-A-A-M –J; T-P-M-A-A-M -P-Z- R9; R9-Z-P-M-A-A-M-P-Z-R9 ; J-M-A-A-M -P-Z-R9; T-P-M-A-A-M-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E; J-M-A-A-M-P-Z-V-E; T-B-A-A-M-P-T; T-B-A-A-M-J; T-B-A-A-M-P-Z- R9;

R9-Z-B-A-A-M-P-Z- R9; T-B-A-A-M-P-Z-V-E; E-V-Z-B-A-A-M-P-Z-V-E; T-P-M-A-A-B-T; T-P-M-A-A-B-Z- R9; R9-Z-P-M-A- A-B-Z-R9 J-M-A- A-B-Z-R9; T-P-M-A-A-B-Z-V-E; E-V-Z-P-M-A- A-B-Z-V-E; J-M-A-A-B-Z-V-E; T-B-A-A-B-T; T-B-A-A-B-Z-R9; R9-Z-B-A-A-B-Z- R9; T-B-A-A-B-Z-V-E; E-V-Z-B-A-A-B-Z-V-E; T-P-M-W-M-P-T; T-P-M-W-M –J; J-M-W-M –J; T-P-M-W-M -P-Z- R9; R9-Z-P-M-W-M-P-Z-R9; J-M-W-M -P-Z-R9; T-P-M-W-M-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E; J-M-W-M-P-Z-V-E; T-B-W-M-P-T; T-B-W-M –J; T-B-W-M-P-Z- R9; R9-Z-B-W-M-P-Z- R9; T-B-W-M-P-Z-V-E; E-V-Z-B-W-M-P-Z-V-E; T-P-M-W-B-T; T-P-M-W-B-Z- R9; R9-Z-P-M-W-B-Z-R9; J-M-W-B-Z-R9; T-P-M-W-B-Z-V-E; E-V-Z-P-M-W-B-Z-V-E J-M-W-B-Z-V-E; T-B-W-B-T; T-B-W-B-Z-R9; R9-Z-B-W-B-Z-R9; T-B-W-B-Z-V-E; E-V-Z-B-W-B-Z-V-E; T-P-M-M-P-T; T-P-M-M –J; J-M-M –J; T-P-M-M -P-Z- R9; R9-Z-P-M-M-P-Z-R9; J-M-M -P-Z-R9; T-P-M-M-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-M-P-Z-V-E; J-M-M-P-Z-V-E; T-B-M-P-T; T-B-M –J; T-B-M-P-Z- R9; R9-Z-B-M-P-Z- R9; T-B-M-P-Z-V-E; E-V-Z-B-M-P-Z-V-E; T-P-M-B-T; T-P-M-B-Z-R9; R9-Z-P-M-B-Z-R9; J-M-B-Z-R9; T-P-M-B-Z-V-E; E-V-Z-P-M-B-Z-V-E; J-M-B-Z-V-E; T-B-B-T; T-B-B-Z-R9; R9-Z-B-B-Z-R9; y T-B-B-Z-V-E; E-V-Z-B-B-Z-V-E; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) que tiene una formula seleccionada de:

T-P-Y-P-T; T-P-Y-J; J-Y-J; T-P-Y-P-Z-R9; R9-Z-P-Y-P-Z-R9; J-Y-P-Z-R9; T-P-Y-P-Z-V-E; E-V-Z-P-Y-P-Z-V-E; J-Y-P-Z-V-E; R9-Z-P-Y-P-Z-V-E; T-P-L-L-P-T; T-P-L-L-J; J-L-L-J; T-P-L-L- P-Z-R9; R9-Z-P-L-L-P-Z-R9; J-L-L-P-Z-R9; T-P-L-L-P-Z-V-E; E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E; J-L-L-P-Z-V-E; R9-Z-P-L-L-P-Z-V-E; T-P-M-A-L-P-T; T-P-M-A-L-J; J-M-A-L-J; T-P-M-A-L-P-Z-R9; R9-Z-P-M-A-L-P-Z-R9; J-M-A-L-P-Z-R9; T-P-M-A-L-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E; J-M-A-L-P-Z-V-E; J-M-A-L-P-T; R9-Z-P-M-A-L-J; R9-Z-P-M-A-L-P-T; R9-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-A-L-J; E-V-Z-P-M-A-L-P-T; E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-R9; T-P-M-A-A-M-P-T; T-P-M-A-A-M-J; J-M-A-A-M-J; T-P-M-A-A-M-P-Z-R9; R9-Z-P-M-A-A-M-P-Z-R9 ; J-M-A-A-M-P-Z-R9; T-P-M-A-A-M-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E; J-M-A-A-M-P-Z-V-E; R9-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E; T-P-M-W-M-P-T; T-P-M-W-M-J; J-M-

W-M-J; T-P-M-W-M-P-Z-R9; R9-Z-P-M-W-M-P-Z-R9; J-M-W-M-P-Z-R9; T-P-M-W-M-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E; J-M-W-M-P-Z-V-E; R9-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E; T-P-M-M-P-T; T-P-M-M-J; J-M-M-J; T-P-M-M-P-Z-R9; R9-Z-P-M-M-P-Z-R9; J-M-M-P-Z-R9; T-P-M-M-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-M-P-Z-V-E; J-M-M-P-Z-V-E; R9-Z-P-M-M-P-Z-V-E; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) que tiene una formula seleccionada de:

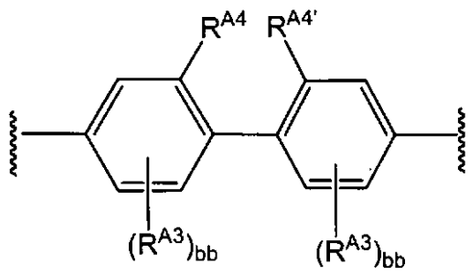
T^{p}-P^{u}-Y^{y}-P^{u}-T^{p}; T^{p}-P^{u}-Y^{y}-J^{m}; J^{m}-Y^{y}-J^{m}; T^{p}-P^{u}-Y^{y}-P^{u}-Z^{v}-$R9^{q}$; $R9^{q}$-Z^{v}-P^{u}-Y^{y}-P^{u}-Z^{v}-$R9^{q}$; J^{m}-Y^{y}-P^{u}-Z^{v}-$R9^{q}$; T^{p}-P^{u}-Y^{y}-P^{u}-Z^{v}-V^{w}-E^{x}; E^{x}-V^{w}-Z^{v}-P^{u}-Y^{y}-P^{u}-Z^{v}-V^{w}-E^{x}; J^{m}-Y^{y}-P^{u}-Z^{v}-V^{w}-E^{x}; $R9^{q}$-Z^{v}-P^{u}-Y^{y}-P^{u}-Z^{v}-V^{w}-E^{x}; T^{p}-P^{u}-L^{n}-L^{n}-P^{u}-T^{p}; T^{p}-P^{u}-L^{n}-L^{n}-J^{m}; J^{m}-L^{n}-L^{n}-J^{m}; T^{p}-P^{u}-L^{n}-L^{n}-P^{u}-Z^{v}-$R9^{q}$; $R9^{q}$-Z^{v}-P^{u}-L^{n}-L^{n}-P^{u}-Z^{v}-$R9^{q}$; J^{m}-L^{n}-L^{n}-P^{u}-Z^{v}-$R9^{q}$; T^{p}-P^{u}-L^{n}-L^{n}-P^{u}-Z^{v}-V^{w}-E^{x}; E^{x}-V^{w}-Z^{v}-P^{u}-L^{n}-L^{n}-P^{u}-Z^{v}-V^{w}-E^{x}; J^{m}-L^{n}-L^{n}-P^{u}-Z^{v}-V^{w}-E^{x}; $R9^{q}$-Z^{v}-P^{u}-L^{n}-L^{n}-P^{u}-Z^{v}-V^{w}-E^{x}; T^{p}-P^{u}-M^{t}-A^{s}-L^{n}-P^{u}-T^{p}; T^{p}-P^{u}-M^{t}-A^{s}-L^{n}-J^{m}; J^{m}-M^{t}-A^{s}-L^{n}-J^{m}; T^{p}-P^{u}-M^{t}-A^{s}-L^{n}-P^{u}-Z^{v}-$R9^{q}$; $R9^{q}$-Z^{v}-P^{u}-M^{t}-A^{s}-L^{n}-P^{u}-Z^{v}-$R9^{q}$; J^{m}-M^{t}-A^{s}-L^{n}-P^{u}-Z^{v}-$R9^{q}$; T^{p}-P^{u}-M^{t}-A^{s}-L^{n}-P^{u}-Z^{v}-V^{w}-E^{x}; E^{x}-V^{w}-Z^{v}-P^{u}-M^{t}-A^{s}-L^{n}-P^{u}-Z^{v}-V^{w}-E^{x}; J^{m}-M^{t}-A^{s}-L^{n}-P^{u}-Z^{v}-V^{w}-E^{x}; J^{m}-M^{t}-A^{s}-L^{n}-P^{u}-T^{p}; $R9^{q}$-Z^{v}-P^{u}-M^{t}-A^{s}-L^{n}-J^{m}; $R9^{q}$-Z^{v}-P^{u}-M^{t}-A^{s}-L^{n}-P^{u}-T^{p}; $R9^{q}$-Z^{v}-P^{u}-M^{t}-A^{s}-L^{n}-P^{u}-Z^{v}-V^{w}-E^{x}; E^{x}-V^{w}-Z^{v}-P^{u}-M^{t}-A^{s}-L^{n}-J^{m}; E^{x}-V^{w}-Z^{v}-P^{u}-M^{t}-A^{s}-L^{n}-P^{u}-T^{p}; E^{x}-V^{w}-Z^{v}-P^{u}-M^{t}-A^{s}-L^{n}-P^{u}-Z^{v}-$R9^{q}$; T^{p}-P^{u}-M^{t}-A^{s}-A^{s}-M^{t}-P^{u}-T^{p}; T^{p}-P^{u}-M^{t}-A^{s}-A^{s}-M^{t}-J^{m}; J^{m}-M^{t}-A^{s}-A^{s}-M^{t}-J^{m}; T-P^{u}-M^{t}-A^{s}-A^{s}-M^{t}-P^{u}-Z^{v}-$R9^{q}$; $R9^{q}$-Z^{v}-P^{u}-M^{t}-A^{s}-A^{s}-M^{t}-P^{u}-Z^{v}-$R9^{q}$; J^{m}-M^{t}-A^{s}-A^{s}-M^{t}-P^{u}-Z^{v}-$R9^{q}$; T^{p}-P^{u}-M^{t}-A^{s}-A^{s}-M^{t}-P^{u}-Z^{v}-V^{w}-E^{x}; E^{x}-V^{w}-Z^{v}-P^{u}-M^{t}-A^{s}-A^{s}-M^{t}-P^{u}-Z^{v}-V^{w}-E^{x}; J^{m}-M^{t}-A^{s}-A^{s}-M^{t}-P^{u}-Z^{v}-V^{w}-E^{x}; $R9^{q}$-Z^{v}-P^{u}-M^{t}-A^{s}-A^{s}-M^{t}-P^{u}-Z^{v}-V^{w}-E^{x}; T^{p}-P^{u}-M^{t}-W^{r}-M^{t}-P^{u}-T^{p}; T^{p}-P^{u}-M^{t}-W^{r}-M^{t}-J^{m}; J^{m}-M^{t}-W^{r}-M^{t}-J^{m}; T^{p}-P^{u}-M^{t}-W^{r}-M^{t}-P^{u}-Z^{v}-$R9^{q}$; $R9^{q}$-Z^{v}-P^{u}-M^{t}-W^{r}-M^{t}-P^{u}-Z^{v}-$R9^{q}$; J^{m}-M^{t}-W^{r}-M^{t}-P^{u}-Z^{v}-$R9^{q}$; T^{p}-P^{u}-M^{t}-W^{r}-M^{t}-P^{u}-Z^{v}-V^{w}-E^{x}; E^{x}-V^{w}-Z^{v}-P^{u}-M^{t}-W^{r}-M^{t}-P^{u}-Z^{v}-V^{w}-E^{x}; J^{m}-M^{t}-W^{r}-M^{t}-P^{u}-Z^{v}-V^{w}-E^{x}; $R9^{q}$-Z^{v}-P^{u}-M^{t}-W^{r}-M^{t}-P^{u}-Z^{v}-V^{w}-E^{x}; T^{p}-P^{u}-M^{t}-M^{t}-P^{u}-T^{p}; T^{p}-P^{u}-M^{t}-M^{t}-J^{m}; J^{m}-M^{t}-M^{t}-J^{m}; T^{p}-P^{u}-M^{t}-M^{t}-P^{u}-Z^{v}-$R9^{q}$; $R9^{q}$-Z^{v}-P^{u}-M^{t}-M^{t}-P^{u}-Z^{v}-$R9^{q}$; J^{m}-M^{t}-M^{t}-P^{u}-Z^{v}-$R9^{q}$; T^{p}-P^{u}-M^{t}-M^{t}-P^{u}-Z^{v}-V^{w}-E^{x}; E^{x}-V^{w}-Z^{v}-P^{u}-M^{t}-M^{t}-P^{u}-Z^{v}-V^{w}-E^{x}; J^{m}-M^{t}-M^{t}-P^{u}-Z^{v}-V^{w}-E^{x}; $R9^{q}$-Z^{v}-P^{u}-M^{t}-M^{t}-P^{u}-Z^{v}-V^{w}-E^{x} o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización específica de la invención s es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 21.

En otra realización específica de la invención r es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20.

En otra realización específica la invención provee un compuesto que es un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de formula (I).

En una realización específica la invención provee un compuesto de formula (I) en donde W no es un grupo de la siguiente following:



en donde:

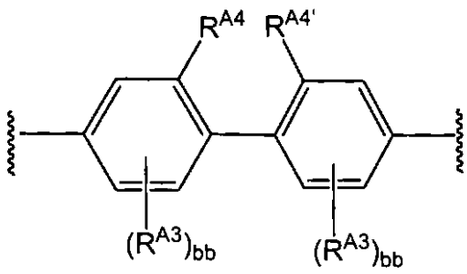
cada R^{A3} se selecciona independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, -NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo;

R^a y R^b son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada bb es independientemente 0, 1, 2, o 3; y

R^{A4} y $R^{A4'}$, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo insaturado de cinco a ocho miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde el anillo insaturado de cinco a ocho miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^{A3}, oxo y un espirociclo.

En una realización específica de la invención, la suma de m, n, p, q, s, t, u, v, w, x, y y no es 0 cuando W es un grupo de la siguiente formula:



en donde:

cada R^{A3} se selecciona independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo;

R^a y R^b son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada bb es independientemente 0, 1, 2, o 3; y

R^{A4} y $R^{A4'}$, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo insaturado de cinco a ocho miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde el anillo insaturado de cinco a ocho miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^{A3}, oxo y un espirociclo.

En una realización cuando M comprende un anillo imidazol, este está conectado a P mediante la posición 2.

En una realización cuando M o L comprende un bencimidazol , este está conectado a P mediante la posición 2.

Compuestos de formula (Ia)

En una realización de la invención, el compuesto de formula (I) es un compuesto de formula (Ia):

E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E (Ia)

en donde:

W es un enlace o $-W^r-$;

cada M se selecciona de $-M^t$;

cada P se selecciona de $-P^u$;

cada Z se selecciona de $-Z^v$;

cada V se selecciona de $-V^w$;

cada E se selecciona de $-E^x$;

cada r es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20;

cada t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o 11;

cada u es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, o 14;

cada v es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

cada w es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21;

cada x es 0 o 1 ;

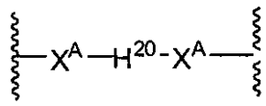
en donde la suma de r, t, u, v, w, y x no es 0;

cada W^1 es independientemente $-X^A-$:

en donde:

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^2 es independientemente:

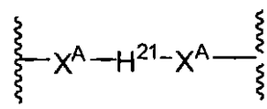


en donde:

cada H^{20} es independientemente es independientemente un carbociclo bicíclico aromático fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^3 es independientemente:

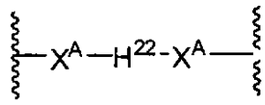


en donde:

cada H^{21} es independientemente un sistema de anillo carbocíclico bicíclico fusionado en donde un anillo es aromático y otro anillo está parcialmente o totalmente saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^4 es independientemente:

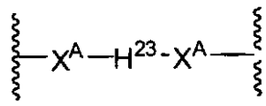


en donde:

cada H^{22} es independientemente un heterociclo bicíclico aromático fusionado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^5 es independientemente:

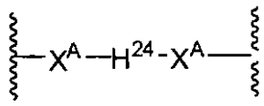


en donde:

cada H^{23} es independientemente un sistema de anillo bicíclico fusionado que comprende al menos un heteroátomo, en donde un anillo es aromático y otro anillo está parcialmente o totalmente saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^6 es independientemente:

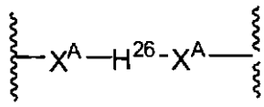


en donde:

cada H^{24} es independientemente un carbociclo tricíclico fusionado, insaturado, parcialmente insaturado o saturado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^7 es independientemente:

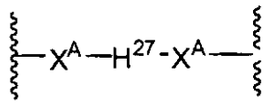


en donde:

cada H^{26} es independientemente un sistema de anillo bicíclico de 5-15 carbonos, insaturado, parcialmente insaturado o saturado cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^8 es independientemente:

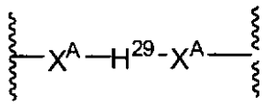


en donde:

cada H^{27} es independientemente un heterociclo tricíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^9 es independientemente:



en donde:

cada H^{29} es independientemente un sistema de anillo bicíclico de 5-15 carbonos, insaturado, parcialmente insaturado o saturado que contiene uno o más heteroátomos; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^{10} es independientemente $-H^{30}=C=H^{31}-$

en donde cada uno de $-H^{30}$ y H^{31} es independientemente un anillo heterocíclico saturado de 6 miembros que comprende uno o más heteroátomos, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con oxo;

cada W^{11} es independientemente $-H^{32}=C=H^{33}-$

en donde cada uno de $-H^{32}$ y H^{33} es independientemente un anillo heterocíclico saturado de 5 miembros que comprende uno o más heteroátomos, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con oxo;

cada W^{12} es independientemente un sistema de anillo carbocícicIo monocíclico anti-aromático o fusionado, cuyo sistema de anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada W^{13} es independientemente un anillo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada W^{14} es independientemente un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada W^{15} es independientemente un anillo carbocíclico tetracíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado, cuyo sistema de anillo está

opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada W^{16} es independientemente un heterociclo tetracíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada W^{17} es independientemente un sistema de anillo carbocíclico pensacíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada W^{18} es independientemente un heterociclo pentacíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada W^{19} es independientemente un sistema de anillo carbocíclico hexacíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3};

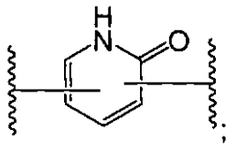
cada W^{20} es independientemente un heterociclo hexacíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada M^0 es independientemente un grupo heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido con uno o más alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, haloalquilo, (NR^aR^b)carbonilo y trialquilsililalcoxialquilo;

cada M^1 se selecciona independientemente de –C(=O)NH-, –C(=O)NH-$C(R^M)_2$-, -NHC(=O)-, -$C(R^M)_2$NHC(=O)-, –NHC(=O)N R^M -, –NHC(=O)O -; en donde cada R^M se selecciona independientemente de H y alquilo;

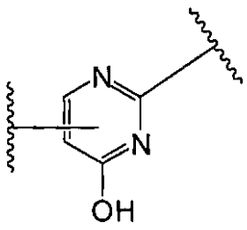
cada M^2 es independientemente un anillo heteroaromático de seis miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada M^3 es independientemente:



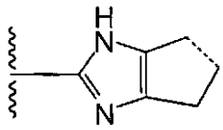
;

cada M^4 es independientemente:



;

cada M^5 es independientemente:



en donde el enlace designado con --- está fusionado a un anillo definida para P;

cada M^6 es independientemente un sistema de anillo puenteado bicíclico que comprende 5-15 átomos, en donde al menos uno de los átomos es un heteroátomo;

cada M^7 es independientemente un pirid-di-ilo;

cada M^8 es independientemente anillo de cinco miembros parcialmente saturado o saturated que comprende uno o más heteroátomos y que está opcionalmente sustituido con uno o dos oxo;

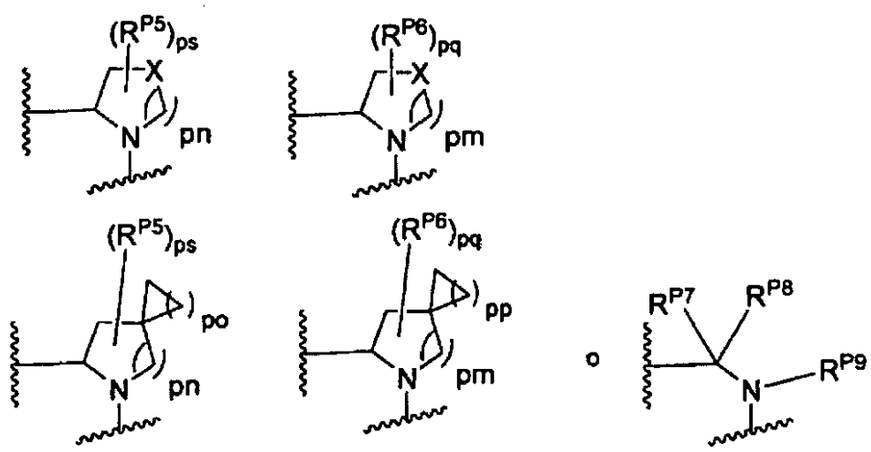
cada M^9 es independientemente un sistema de anillo heterocíclico bicíclico fusionado saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más R^{P11};

cada M^{10} es independientemente un grupo heteroarilo de cinco miembros;

cada M^{11} es independientemente un sistema de anillo tricíclico fusionado saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más oxo halo, $-R^{M7}$, $-OR^{M7}$, $-SR^{M7}$, $-N(R^{M7})_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$, $-C(=O)R^{M7}$, $-OC(=O)R^{M7}$, $-C(O)OR^{M7}$, $-C(=O)NR^{M7}$, $-S(=O)R^{M7}$, $-S(=O)_2OR^{M7}$, $-S(=O)_2R^{M7}$, $-OS(=O)_2OR^{M7}$, o $-S(=O)_2NR^{M7}$;

cada R^{M7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

cada P^0 es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn o pm es O, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

cada R^{P5} y R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; R^{Pa} y R^{Pb} son cada uno independientemente H, alquilo, arilo, o arilalquilo; o R^{Pa} y R^{Pb} tomados junto con el átomo al cual están unidos forman un heterociclo;

pq y ps son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

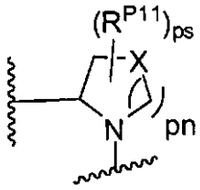
pm y pn son independientemente 0, 1, o 2;

po y pp son independientemente 1, 2, o 3;

R^{P7} y R^{P8} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, alcoxialquilo, alquilo, haloalquilo, y ($NR^{Pa}R^{Pb}$)alquilo; o R^{P7} y R^{P8}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo saturado de cinco o seis miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de NR^{Pz}, 0, y S; en donde R^{Pz} se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R^{P9} se selecciona de hidrógeno y alquilo;

cada P^1 es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

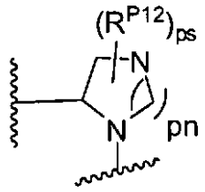
al menos un R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi,

heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo, -$NR^{hh}R^h$, ($NR^{hh}R^h$)alquilo, ($NR^{hh}R^h$)carbonilo, en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros; en donde cada R^{hh} es independientemente arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heteroarilsulfonilo, -$S(=O)_2R^h$, -$C(=O)R^h$, -$C(=O)NR^hR^h$; y el resto de R^{P11} son seleccionados independientemente de R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclil; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

ps es 1, 2, 3, o 4;

pn es 0, 1, o 2;

cada P^2 es independientemente:



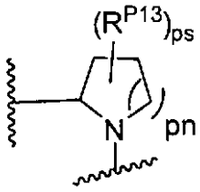
en donde:

cada R^{P12} se selecciona independientemente de R^{P5}, R^{P11},-C(=O)OR^h, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

ps es 1, 2, 3, o 4;

pn es 0, 1, o 2;

cada P^3 es independientemente un anillo de la formula:



en donde:

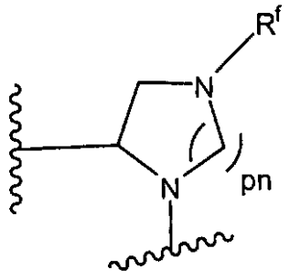
el anillo está sustituido con uno o más grupos oxo;

cada R^{P13} se selecciona independientemente de R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterocicloxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

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

pn es 0, 1, o 2;

cada P^4 es independientemente un anillo de la formula:



en donde:

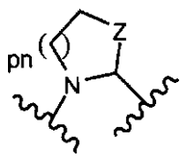
el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{P14} que son seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está

opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; y donde dos grupos R^{P14} que están unidos al mismo carbono, cuando son tomados junto con el carbono al cual están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-6 miembros;

pn es 0, 1, o 2;

cada R^f es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; o cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^5 es independientemente un anillo de la formula:



en donde:

el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{P15} que son seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; y donde dos grupos R^{P15} que están unidos al mismo carbono, cuando son tomados junto con el

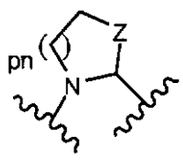
carbono al cual están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-6 miembros;

pn es 0, 1, o 2;

Z es O, S, S(=O), $S(=O)_2$, o NR^f;

cada R^f es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; o cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^6 es independientemente un anillo de la formula:



en donde:

el anillo está sustituido con uno o más oxo y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{P16} que son seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

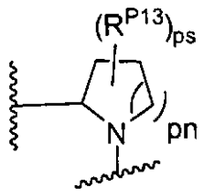
Z es O, S, S(=O), $S(=O)_2$, o NR^f ;

pn es 0, 1, o 2;

cada R^f es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; o cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^7 es un anillo heterocíclico bicíclico puenteado de 5-15 miembros que está unido al resto del compuesto de formula I mediante un enlace a N y mediante un elace a C; en donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{P6} y R^{P11};

cada P^8 es independientemente un anillo de la formula:



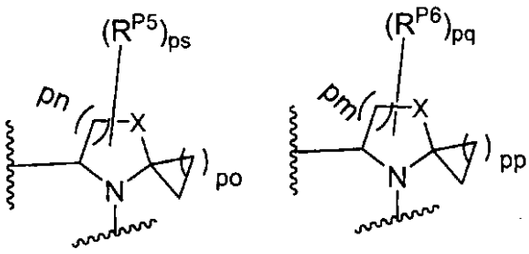
en donde:

ps es 2, 3, 4, 5, o 6;

cada R^{P13} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un

átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; en donde al menos un caso de dos grupos R^{P13} que estánunidos al mismo carbono, son tomados junto con el carbono al cual están unidos y forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

cada P^{10} es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn o pm es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

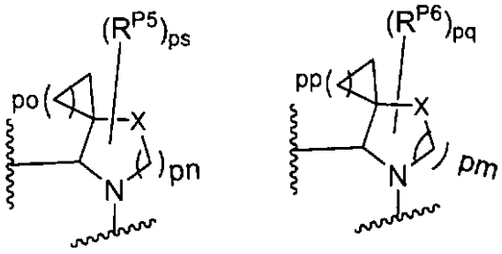
cada R^{P5} y R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq y ps son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm y pn son independientemente 0, 1, o 2;

po y pp son independientemente 1, 2, o 3;

cada P^{11} es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn o pm es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

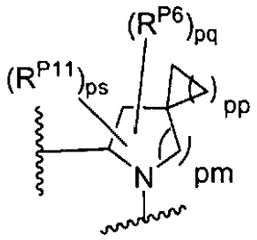
cada R^{P5} y R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq y ps son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm y pn son independientemente 0, 1, o 2;

po y pp son independientemente 1, 2, o 3;

cada P^{12} es independientemente:



en donde:

cada R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm es independientemente 0, 1, o 2;

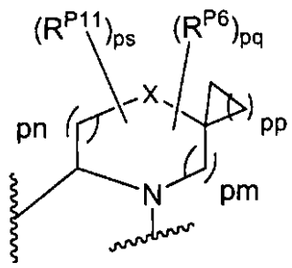
pp es independientemente 1, 2, o 3;

ps es 1, 2, 3, o 4;

R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$alquilo, $(NR^{hh}R^h)$carbonilo, en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros; en donde cada R^{hh} es independientemente arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo,

aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heteroarilsulfonilo, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; y el resto de R^{P11} son seleccionados independientemente de R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^{13} es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, o NR^h;

cada R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un

átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm y pn son independientemente 0, 1, o 2 pero la suma de pn y pm es mayor que cero;

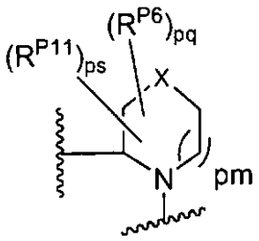
pp son independientemente 1, 2, o 3;

ps es 1, 2, 3, o 4;

cada R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$alquilo, $(NR^{hh}R^h)$carbonilo, en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros; en donde cada R^{hh} es independientemente arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heteroarilsulfonilo, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$, R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterocicloxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo,

alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^{14} es independientemente:



en donde:

el anillo está sustituido con uno o más grupos oxo;

X es NR^f;

cada R^f es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; o cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm es independientemente 0, 1, o 2;

ps es 1, 2, 3, o 4;

R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, o sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

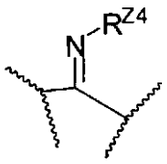
cada $-Z^0-$ es –C(=O)- o –C(=S)-;

cada $-Z^1-$ es independientemente un enlace, o $-C(R^{Z1})_2-$; en donde cada R^{Z1} es independientemente H, alquilo, haloalquilo, o halo;

cada $-Z^2-$ es independientemente cicloalquilo(C_3-C_8) saturado o parcialmente insaturado que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

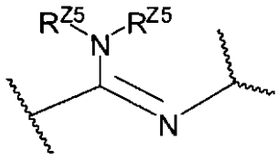
cada $-Z^3-$ es independientemente anillo heterocíciclo o heteroarilo de 4-8 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada -Z^4- es independientemente:



en donde cada R^{Z4} es independientemente H, alquilo, ciano, arilo, o heteroarilo;

cada –Z^5- es independientemente:



en donde cada R^{Z5} es independientemente H, alquilo, ciano, arilo, o heteroaril; o dos R^{Z5}s junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-8 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más oxo y con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada –Z^6- es independientemente -C(R^{Z1})- y está con doble enlace a P; en donde R^{Z1} es independientemente H, alquilo, haloalquilo, o halo;

cada E^0 es independientemente -$NR^{Ec}R^{Ed}$ en donde

R^{Ec} y R^{Ed} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alqueniloxicarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo,

cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxicarbonilo, heterociclilo, heterociclilalcoxicarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, (NR^eR^f)alquilo, (NR^eR^f)alquilcarbonilo, (NR^eR^f)carbonilo, (NR^eR^f)sulfonilo, -C(NCN)OR', y - $C(NCN)NR^XR^Y$, en donde R' se selecciona de alquilo y fenilo no sustituido, y en donde la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterociclilalquilo, y el heterociclilalquilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con un grupo $-NR^eR^f$; y en donde el arilo, la parte arilo del arilalcoxicarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxicarbonilo, y el arilsulfonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalcoxicarbonilo, el heterociclilalquilo, el heterociclilalquilcarbonilo, el heterociclilcarbonilo, y el heterocicliloxicarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

cada E^1 es independientemente $-OC(=O)NR^{Ee}R^{Ef}$ en donde cada R^{Ee} y R^{Ef} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alqueniloxicarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxicarbonilo, heterociclilo, heterociclilalcoxicarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, (NR^eR^f)alquilo, (NR^eR^f)alquilcarbonilo, (NR^eR^f)carbonilo, (NR^eR^f)sulfonilo, -C(NCN)OR', y - $C(NCN)NR^XR^Y$, en donde R' se selecciona de alquilo y fenilo no sustituido, y en donde la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterociclilalquilo, y el heterociclilalquilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con un grupo $-NR^eR^f$; y en donde el arilo, la parte arilo del arilalcoxicarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el

ariloxicarbonilo, y el arilsulfonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalcoxicarbonilo, el heterociclilalquilo, el heterociclilalquilcarbonilo, el heterociclilcarbonilo, y el heterocicliloxicarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro; o en donde R^{Ee} y R^{Ef}, junto con el átomo de nitrógeno al cual estánunidos, forman un heterociclo;

cada V^0 es independientemente H, alquilo, arilalquilo, alquenilo, CO, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, alcoxialquilcarbonilalquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilsulfanilalquilo, arialcoxialquilcarbonilalquilo, carboxialquilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilalquilo, hidroxialquilo, NRRCOalquilo;

y en donde en el arilalquilo, el alquilo puede estar sustituido con hasta tres grupos arilo, y la parte alquilo del arilalquilo está además opcionalmente susituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquiocarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxi;

y la parte arilo puede estar sustituida con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$alquilo, oxo, y $-P(O)OR_2$, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no están sustituidas y en donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados

independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

y el heterociclilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, (NR^XR^Y)alquilo, y oxo, en donde la parte alquilo del arilalquil y el heterociclilalquilo no están sustituidos y en donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo; la parte arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

cada V^1 es independientemente cianoalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^2 es independientemente haloalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^3 es independientemente alquilo, el cual está sustituido con uno o más oxo, y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, halo, arilo, alquenilo, y ciano;

cada V^4 es independientemente haloalcoxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}$ C(=O)O-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^5 es independientemente alquilsulfonilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^6 es independientemente arilsulfonilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^7 es independientemente heterociclosulfonilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^8 es independientemente espirocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^9 es independientemente espirocicloalquilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{10} es independientemente cicloalquilo bicíclico fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{11} es independientemente cicloalquilalquilo bicíclico fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{12} es independientemente cicloalquilo bicíclico puenteado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{13} es independientemente cicloalquilalquilo bicíclico puenteado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{14} es independientemente ariloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{15} es independientemente arilalcoxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{16} es independientemente cicloalquiloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{17} es independientemente cicloalquilalquiloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{18} es independientemente heterociclooxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{19} es independientemente heterocicloalquiloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{20} es independientemente heteroariloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo; y

cada V^{21} es independientemente heteroarilalquilalcoxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En otra realización específica de la invención r es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20.

En otra realización específica de la invención W es W^2.

En otra realización específica la invención W es W^4.

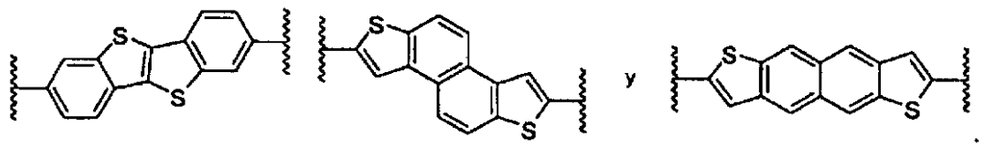
En otra realización específica de la invención W es W^8.

En otra realización específica de la invención W es W^6.

En otra realización específica de la invención W es W^{15}.

En otra realización específica de la invención W es W^{16}.

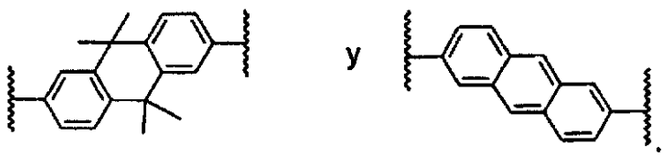
En otra realización específica de la invención W^{16} se selecciona de:



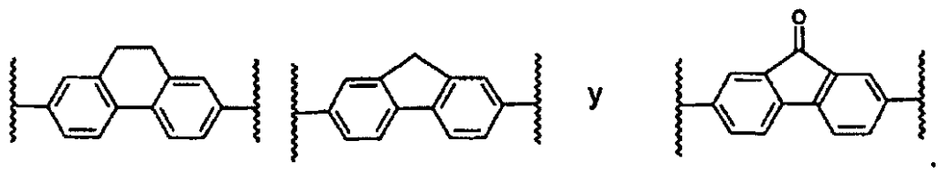
En otra realización específica de la invención W es W^{17}.

En otra realización específica de la invención W es W^{18}.

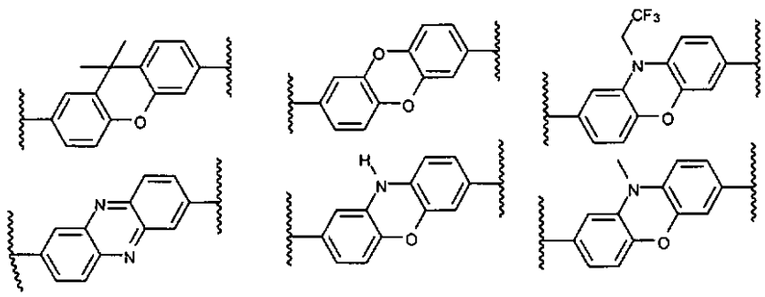
En otra realización específica de la invención W^6 se selecciona de:

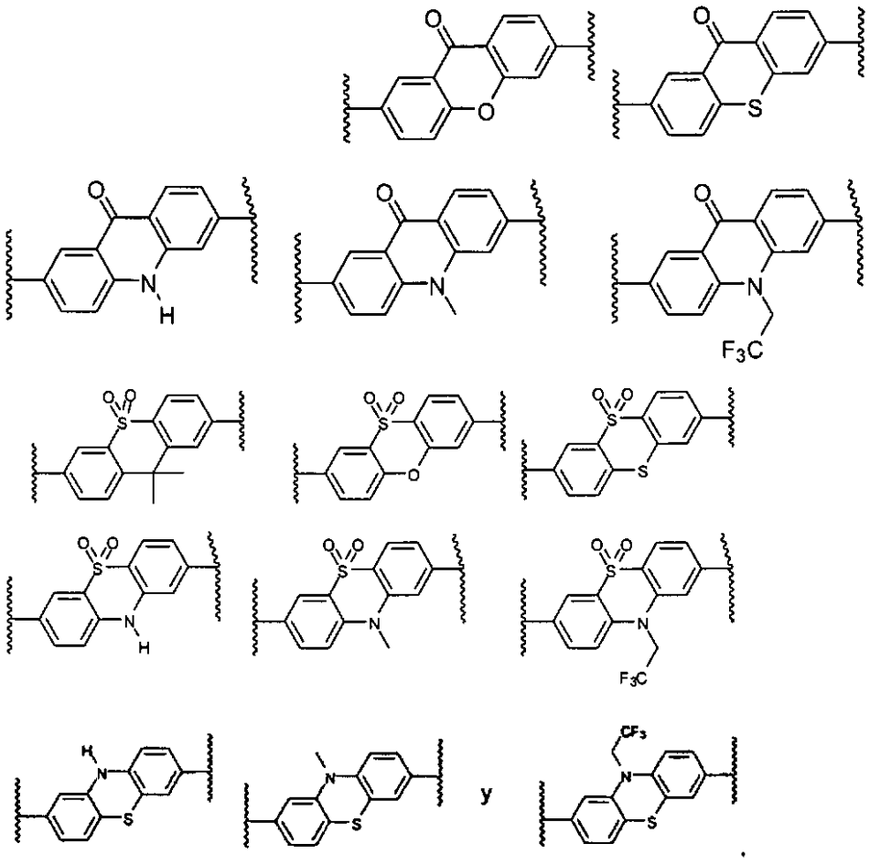


En otra realización específica de la invención W^6 se selecciona de:

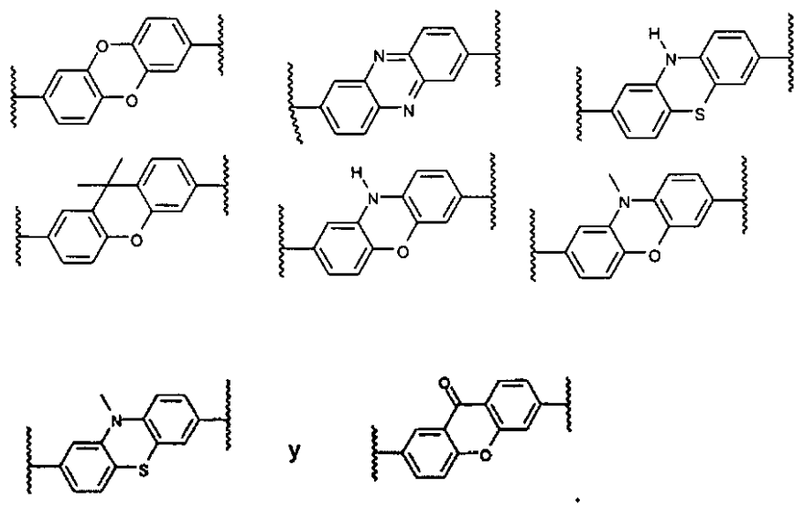


En otra realización específica de la invención W^8 se selecciona de:

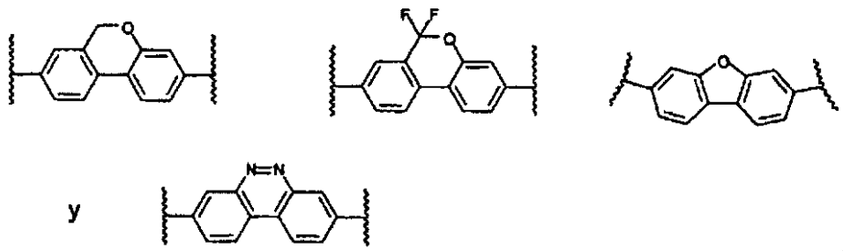




En otra realización específica de la invención W^8 se selecciona de:

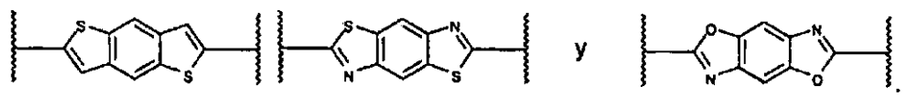


En otra realización específica de la invención W^8 se selecciona de:

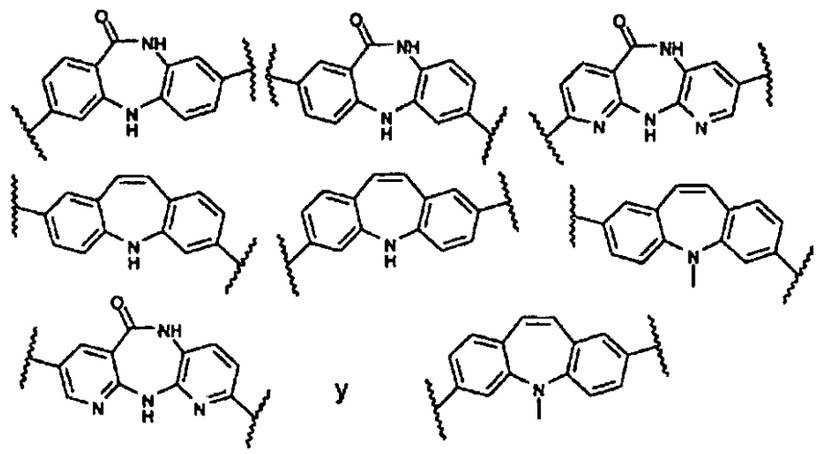


y

En otra realización específica de la invención W^8 se selecciona de:

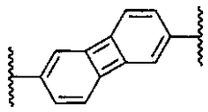


En otra realización específica de la invención W^8 se selecciona de:



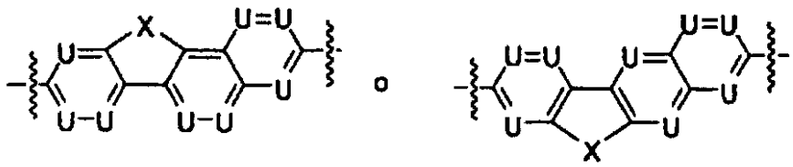
En otra realización específica de la invención W es W^8 que no está sustituido.

En otra realización específica de la invención W^{12} es:



En otra realización específica de la invención W es W^{15} o W^{16}.

En otra realización específica de la invención W es un sistema de anillo de formula:



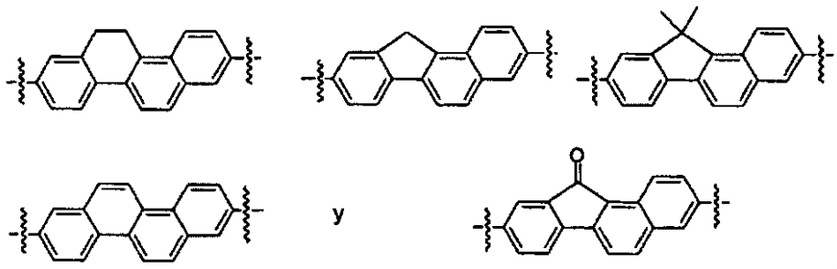
en donde:

U es CH o N; y

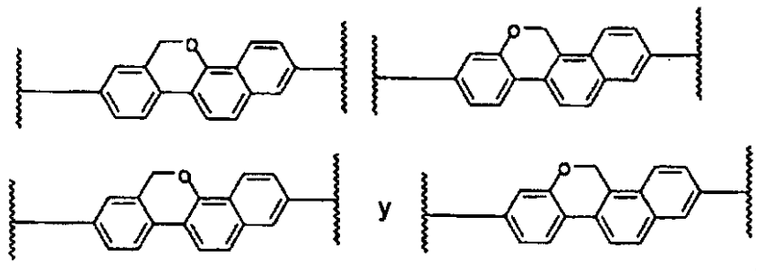
X es $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, o $-CH=CH-$;

en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{A1} o R^{A3}.

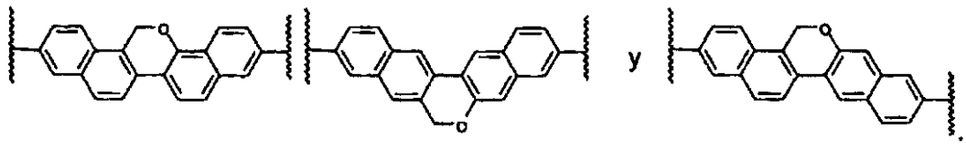
En otra realización específica de la invención W se selecciona de:



En otra realización específica de la invención W se selecciona de:

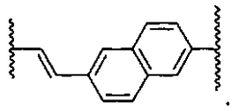


En otra realización específica de la invención W se selecciona de:



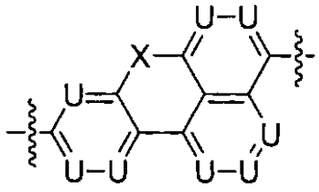
En otra realización específica de la invención W es W^2 y dentro del W^2 un X^A está ausente y un X^A es RC=CR y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo.

En otra realización específica de la invención W^2 tiene la siguiente estructura:



En otra realización específica de la invención W es W^2 y dentro del W^2 un X^A está ausente y un X^A se selecciona de ausente, alquinilo, o RC=CR y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo; y M se selecciona de M^0 o M^9.

En otra realización específica de la invención W es un sistema de anillo de formula:



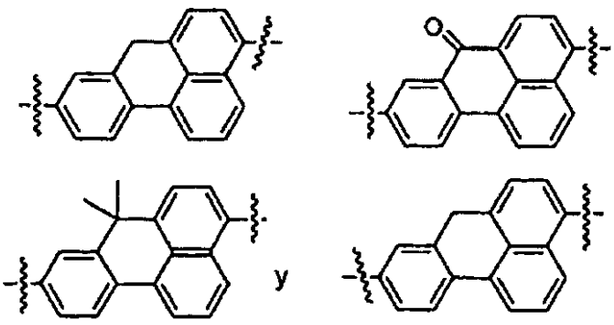
en donde :

U es CH o N; y

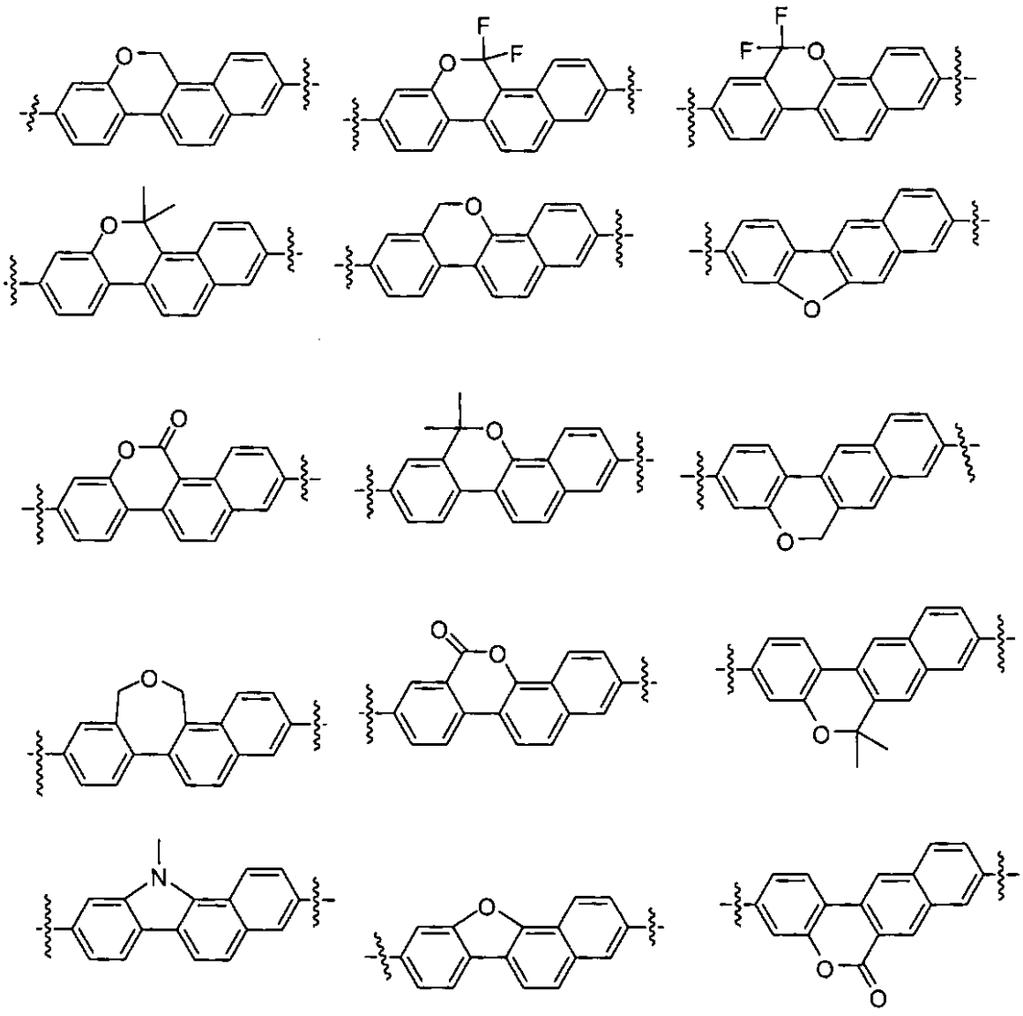
X es $-CH_2-$, -C(=O)-, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, o -CH=CH-;

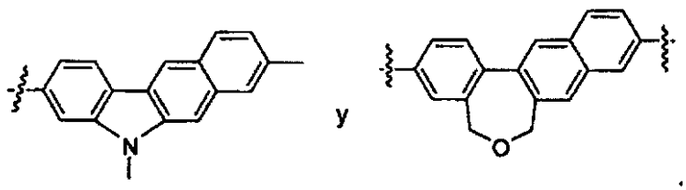
en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{A1} o R^{A3}.

En otra realización específica de la invención W se selecciona de:

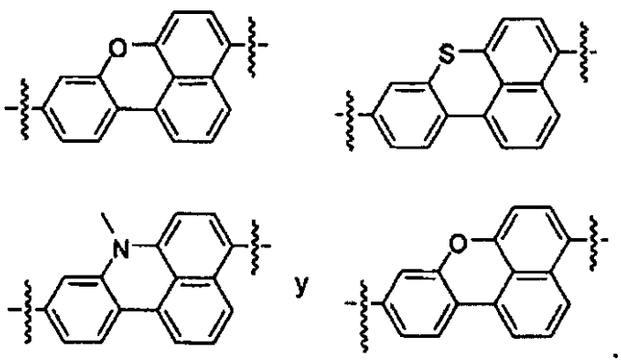


En otra realización específica de la invención W se selecciona de:

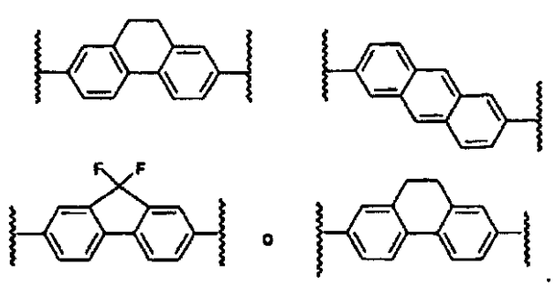




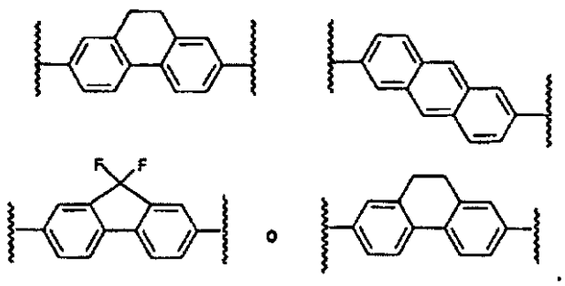
En otra realización específica de la invención W se selecciona de:



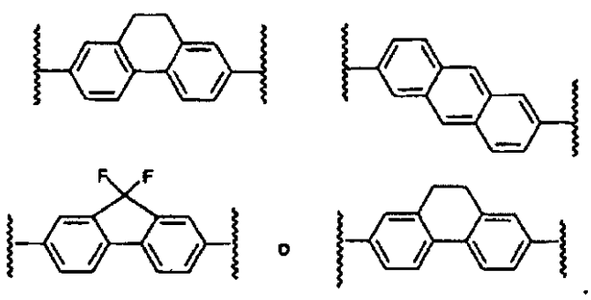
En otra realización específica de la invención W es



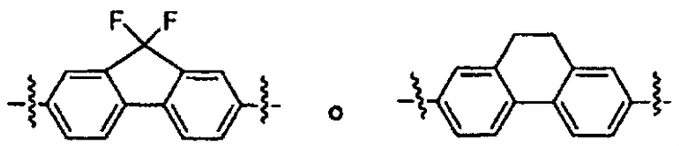
En otra realización específica de la invención W es



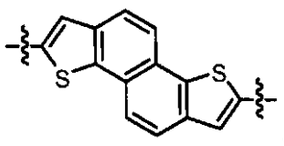
En otra realización específica de la invención W es



En otra realización específica de la invención W es



En otra realización específica de la invención W es



En otra realización específica de la invención cada X^A dentro de W está ausente.

En otra realización específica de la invención t es 0, 9, 10, o 11.

En otra realización específica de la invención M^0 es imidazolilo y M^9 es bencimidazolilo.

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ia) comprende un grupo M^9-W^2-M^9.

En otra realización específica de la invención M es M^0.

En otra realización específica de la invención M es imidazolilo.

En otra realización específica de la invención M es M^9.

En otra realización específica de la invención cada M es bencimidazolilo.

En otra realización específica de la invención un M es M^0 y un M es M^9.

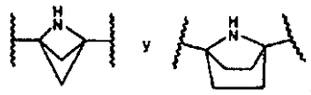
En otra realización específica de la invención un M es imidazolilo y un M es bencimidazolilo.

En otra realización específica de la invención cada M es independientemente un anillo heteroarilo de 5 miembros.

En otra realización específica de la invención cada M es 2,4-imidazoldiilo.

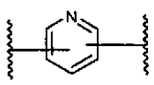
En otra realización específica de la invención M es M^6.

En otra realización específica de la invención M se selecciona de:



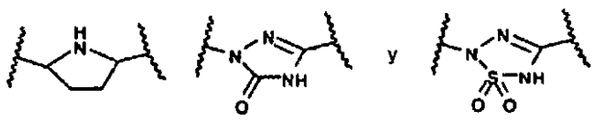
En otra realización específica de la invención M es M^7.

En otra realización específica de la invención M es:

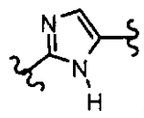


En otra realización específica de la invención M es M^8.

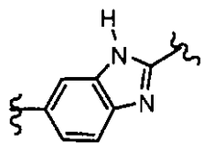
En otra realización específica de la invención M es:



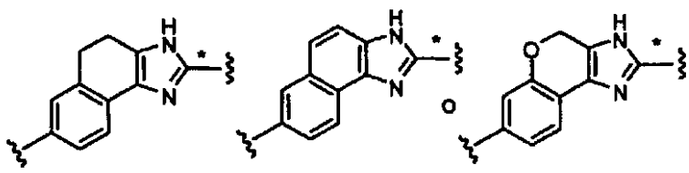
En otra realización específica de la invención M^0 es :



En otra realización específica de la invención M^9 es:



En otra realización específica de la invención M es M^{11} y es:



en donde * designa el sitio de conexión a P.

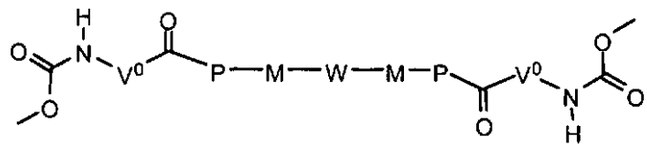
En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia1): E-V-Z-P-M^0-W^6-M^9-P-Z-V-E (Ia1).

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia2): E^0-V^0-Z^0-P-M^0-W^6-M^9-P-Z^0-V^0-E^0 (Ia2)

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia3): E-V-Z-P^0-M^0-W^6-M^9-P^7-Z-V-E (Ia3).

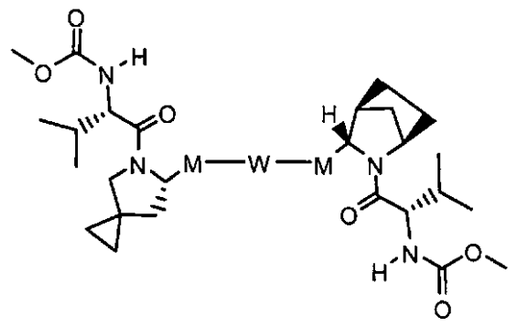
En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia4): E^0-V^0-Z^0-P^0-M^0-W^6-M^9-P^7-Z^0-V^0-E^0 (Ia4).

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia5):



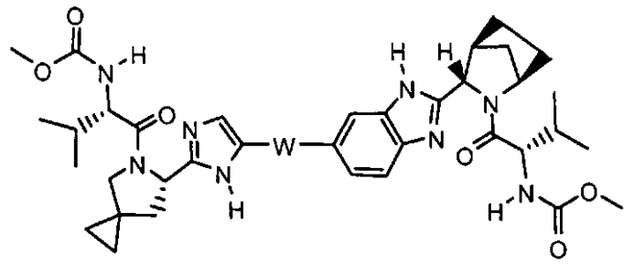
(Ia5)

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia6):



(Ia6)

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia7):



(Ia7)

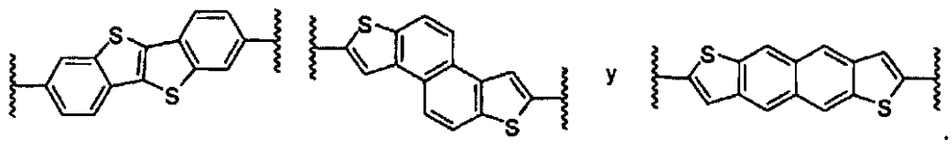
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia5), (Ia6) o (Ia7), en donde W es W^2.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia5), (Ia6) o (Ia7), en donde W es W^6.

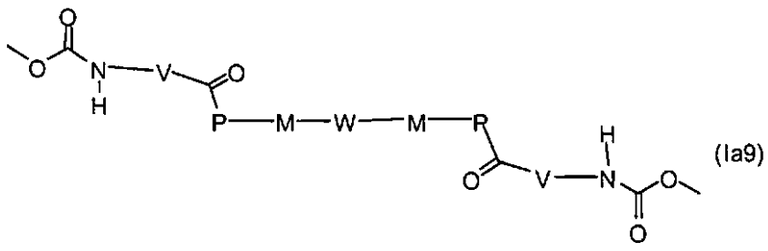
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia5), (Ia6) o (Ia7), en donde W es W^8.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia5), (Ia6) o (Ia7), en donde W es W^{16}.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia5), (Ia6) o (Ia7), en donde W^{16} se selecciona de:

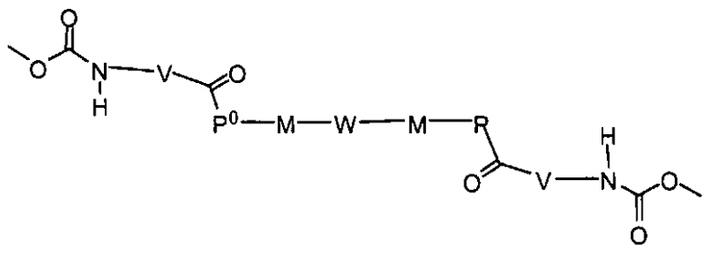


En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia9):



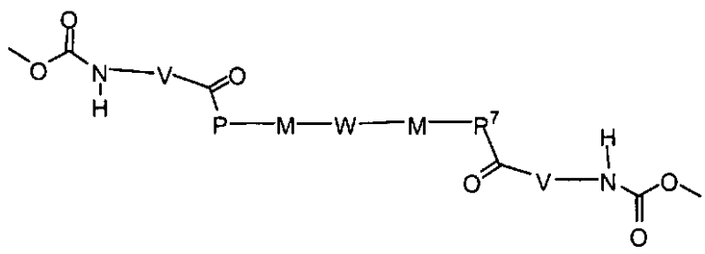
(Ia9)

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia10):



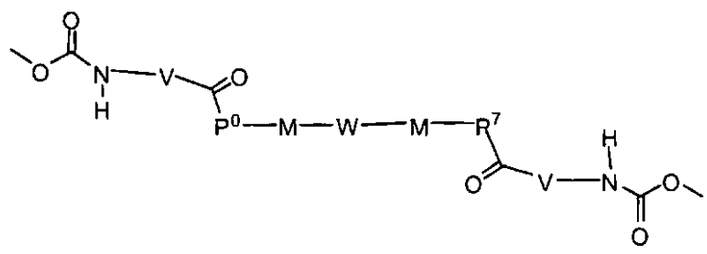
(Ia10)

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia11):



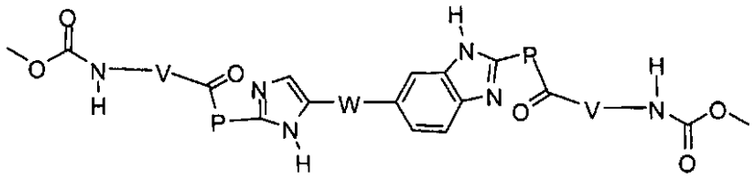
(Ia11)

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia12):



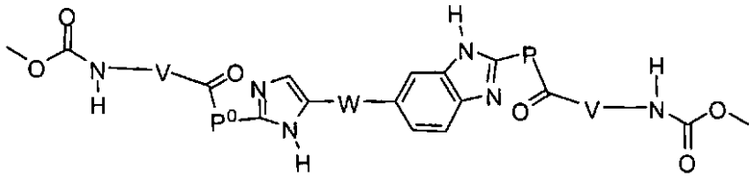
(Ia12)

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia13):



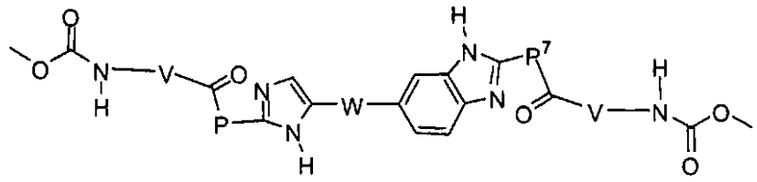
(Ia13)

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia14):



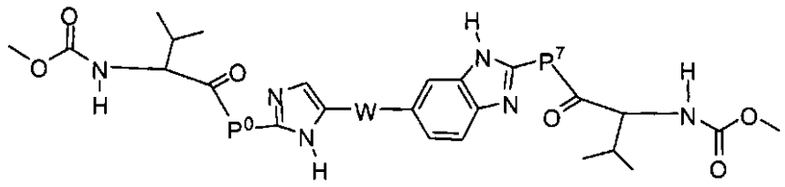
(Ia14)

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia15):



(Ia15)

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia16):



(Ia16)

En una realización de la invención, el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia8):

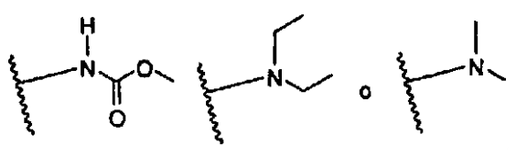
$$E^{x}\text{-}V^{w}\text{-}Z^{v}\text{-}P^{u}\text{-}M^{t}\text{-}W^{r}\text{-}M^{t1}\text{-}P^{u1}\text{-}Z^{v1}\text{-}V^{w1}\text{-}E^{x1} \quad \text{(Ia8)}$$

en donde:

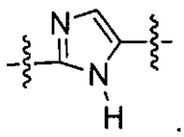
r es 2, 4, 6, 8, o 16; t es 0 o 10; u es 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11; v es 0; w es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; x es 0; t1 es 9; u1 es 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11; v1 es 0; w1 es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y x1 es 0.

En una realización de la invención, el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia8) en donde: r es 6; t es 0 o 10; u es 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11; v es 0; w es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; x es 0; t1 es 9; u1 es 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11; v1 es 0; w1 es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y x1 es 0.

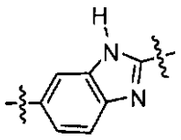
En una realización de la invención, el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia8) en donde E^{0} es:



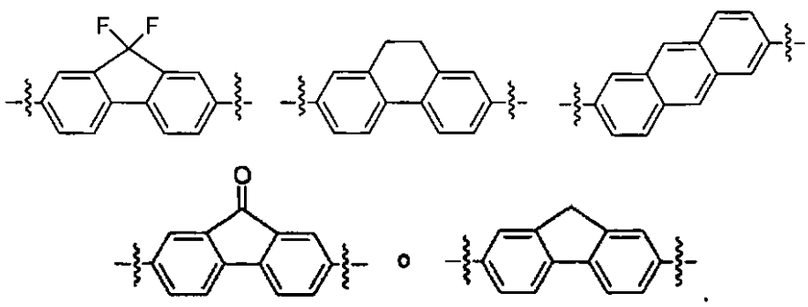
En una realización de la invención, el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia8) en donde M^0 es:



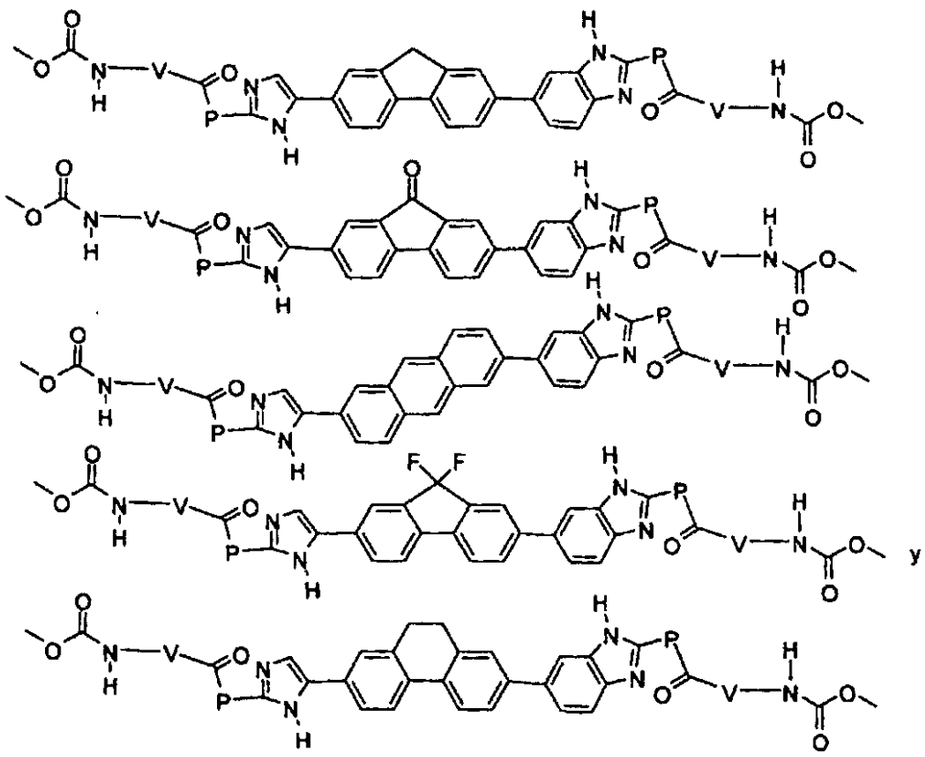
En una realización de la invención, el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia8) en donde M^9 es:



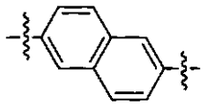
En una realización de la invención, el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia8) en donde r es 6 y W^6 es:



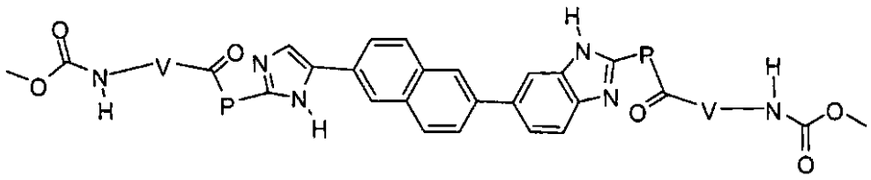
En una realización de la invención, el compuesto de formula (Ia) que se selecciona de:



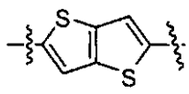
En una realización de la invención, el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia8) en donde r es 2 y W^2 es:



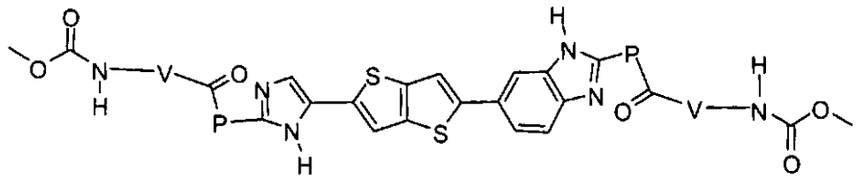
En una realización de la invención, el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia8) que es:



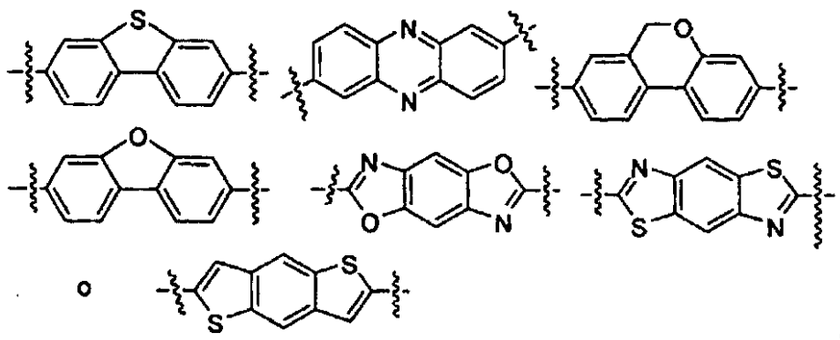
En una realización de la invención, el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia8) en donde r es 4 y W^4 es:



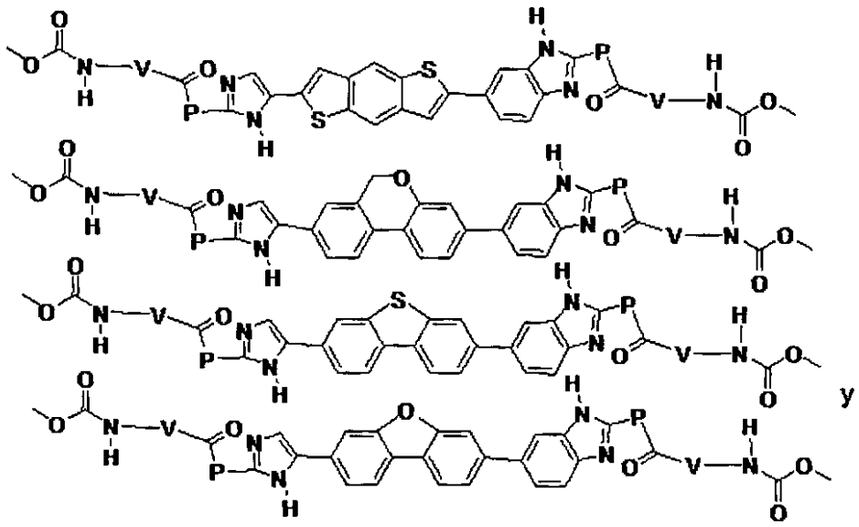
En una realización de la invención, el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia8) que es:



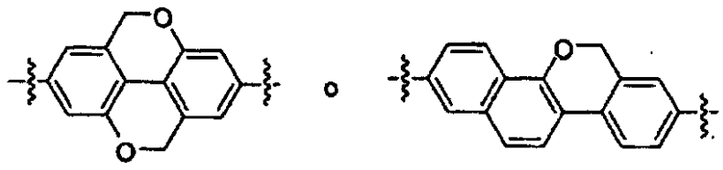
En una realización de la invención, el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia8) en donde r es 8 y W^8 es:



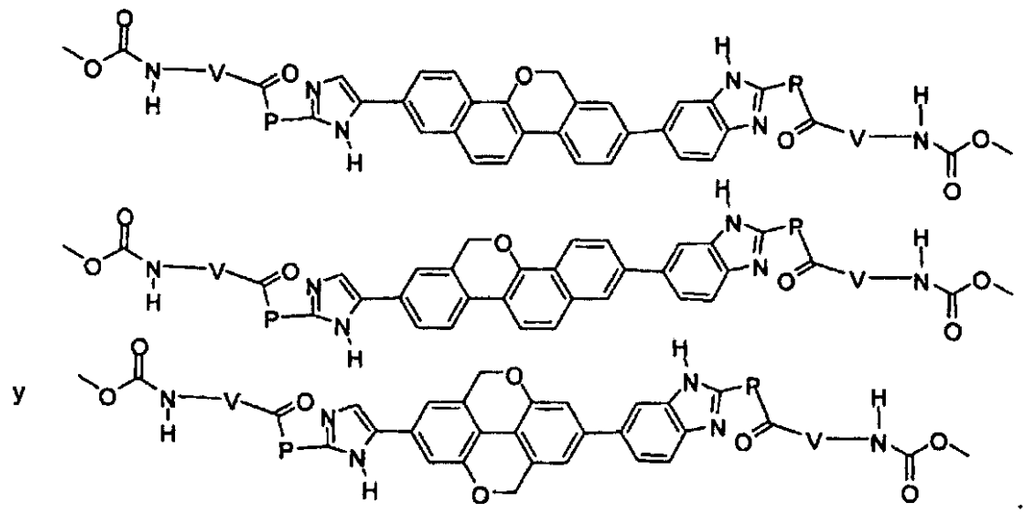
En una realización de la invención, el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia8) que se selecciona de:



En una realización de la invención, el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia8) en donde r es 16 y W^{16} es:



En una realización de la invención, el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia8) que se selecciona de:



y

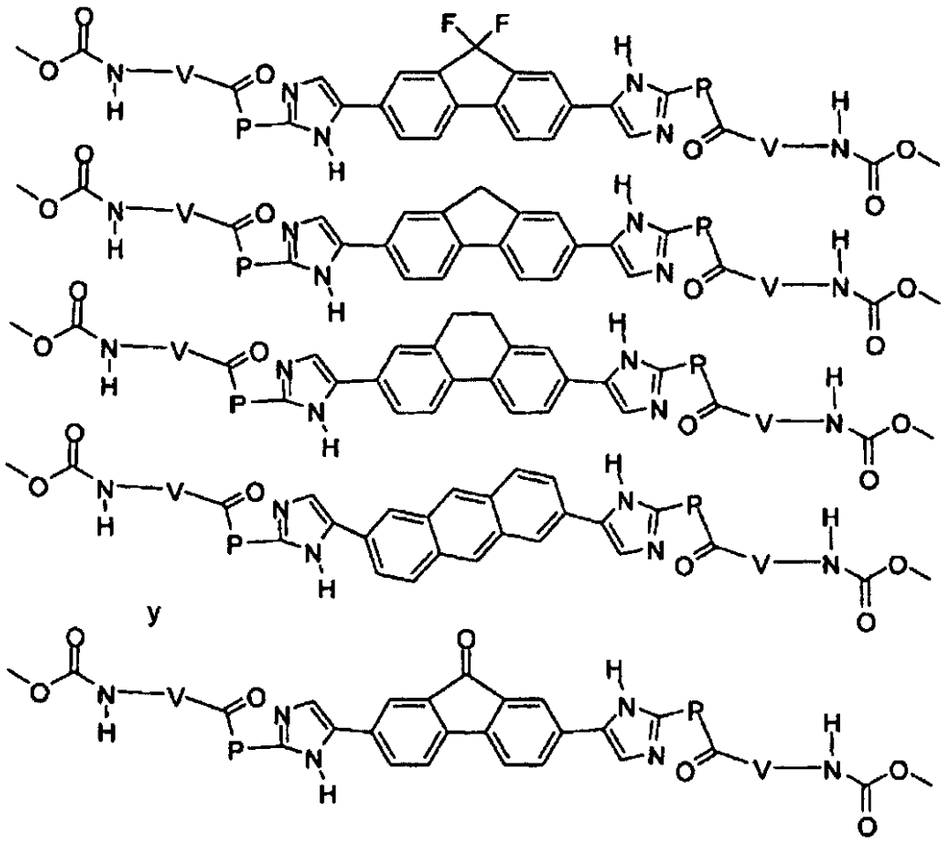
En una realización de la invención, el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia8) en donde: r es 6, o 8; t es 0 o 10; u es 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11; v es 0; w es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; x es 0; t1 es 9; u1 es 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11; v1 es 0; w1 es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y x1 es 0.

En una realización de la invención, el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia8) en donde: r es 6, o 8; t es 0 o 10; u es 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11; v es 0; w es 1, 2, 3, 4, o 5; x es 0; t1 es 9; u1 es 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11; v1 es 0; w1 es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y x1 es 0.

En una realización de la invención, el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia8) en donde: r es 6, o 8; t es 0 o 10; u es 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11; v es 0; w es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; x es 0; t1 es 9; u1 es 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11; v1 es 0; w1 es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y x1 es 0.

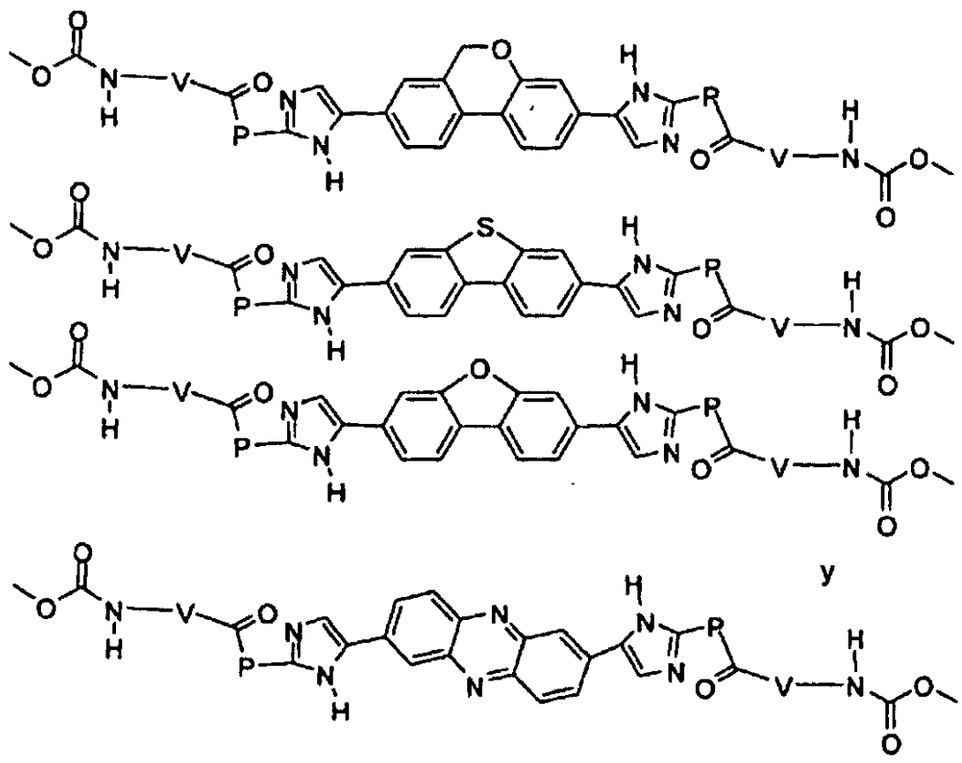
En una realización de la invención, el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia8) en donde: r es 6, o 8; t es 0 o 10; u es 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11; v es 0; w es 1, 2, 3, 4, o 5; x es 0; t1 es 9; u1 es 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11; v1 es 0; w1 es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y x1 es 0.

En una realización de la invención, el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia8) que se selecciona de:



y

En una realización de la invención, el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia8) que se selecciona de:

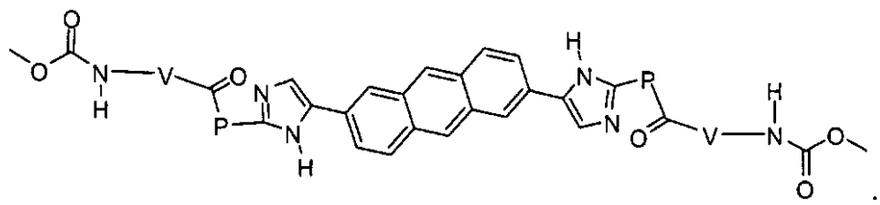


y

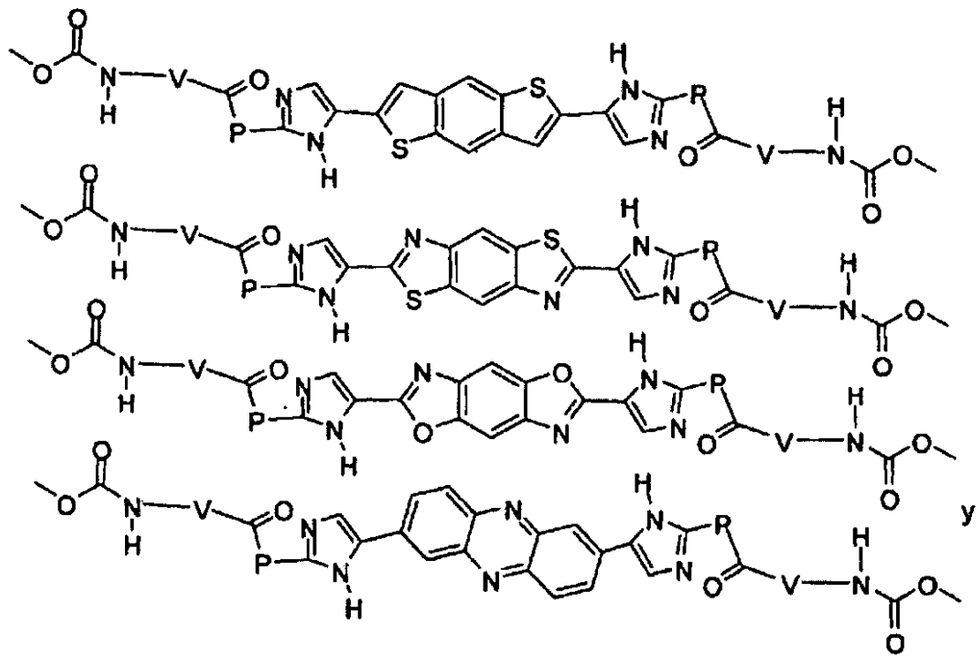
En una realización de la invención, el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia8) en donde: r es 6, o 8; t es 0 o 10; u es 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11; v es 0; w es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; x es 0; t1 es 0 o 10; u1 es 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11; v1 es 0; w1 es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y

x1 es 0.

En una realización de la invención, el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia8) que tiene la formula:

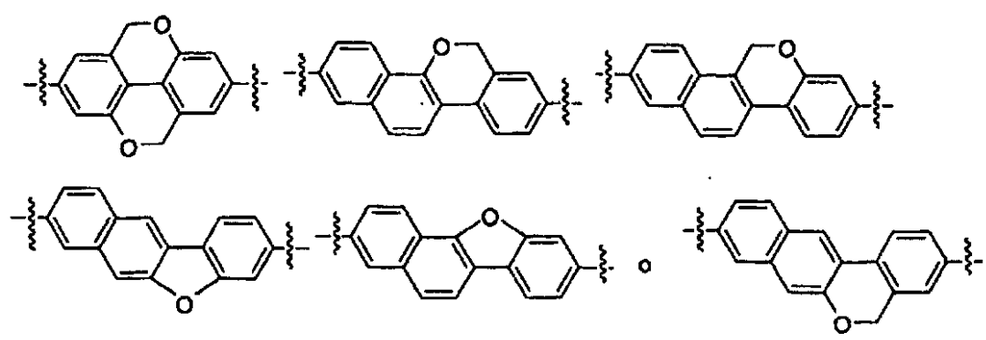


En una realización de la invención, el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia8) que se selecciona de:

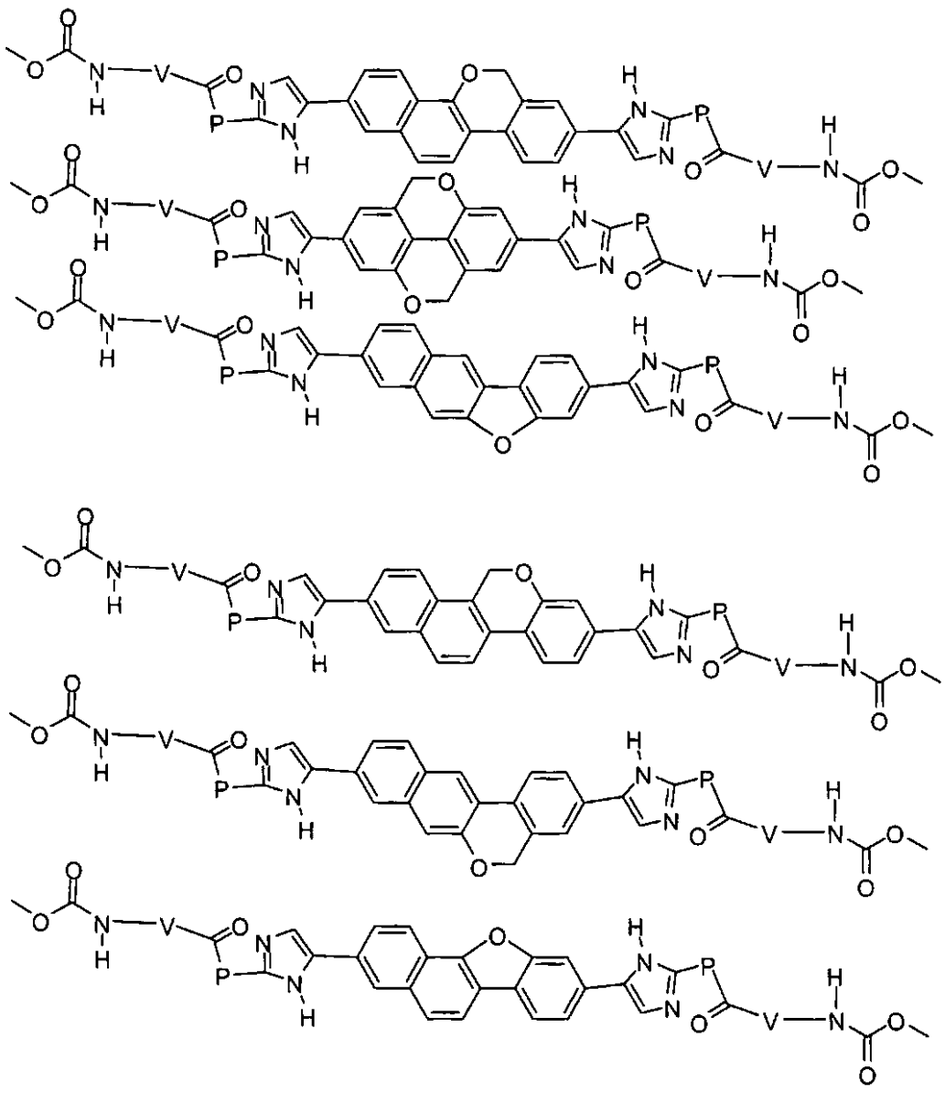


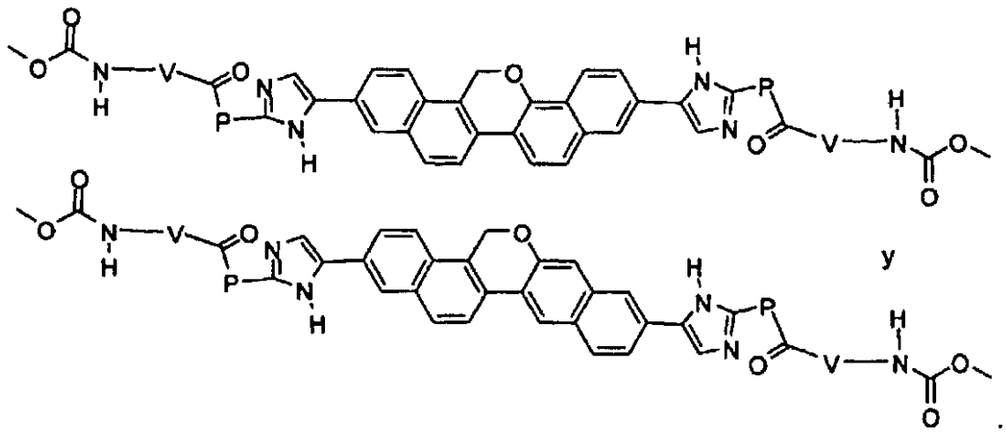
En una realización de la invención, el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia8) en donde: r es 16 o 18; t es 0 o 10; u es 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11; v es 0; w es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; x es 0; t1 es 0 o 10; u1 es 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11; v1 es 0; w1 es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y x1 es 0.

En una realización de la invención, el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia8) en donde r es 16 y W^{16} es:



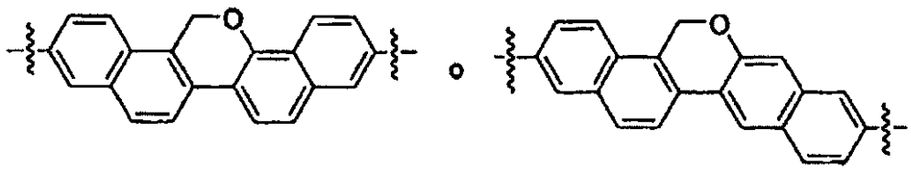
En una realización de la invención, el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia8) que se selecciona de:





y

En una realización de la invención, el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia8) en donde r es 18 y W^{18} es:



o

En una realización de la invención, el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula (Ia17):

$$E^0\text{-}V^w\text{-}Z^0\text{-}P^u\text{-}M^t\text{-}W^1\text{-}M^{12}\text{-}P^u\text{-}Z^0\text{-}V^w\text{-}E^0 \quad \text{(Ia17)}$$

en donde:

cada u es independientemente 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11;

cada w es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

t es 0, 9, 10, o 11;

W^1 es un enlace;

M^{12} es un heterociclo hexacíclico fusioando insaturado, parcialmente insaturado o saturado que comprende al menos un heteroátomo en el

sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3};

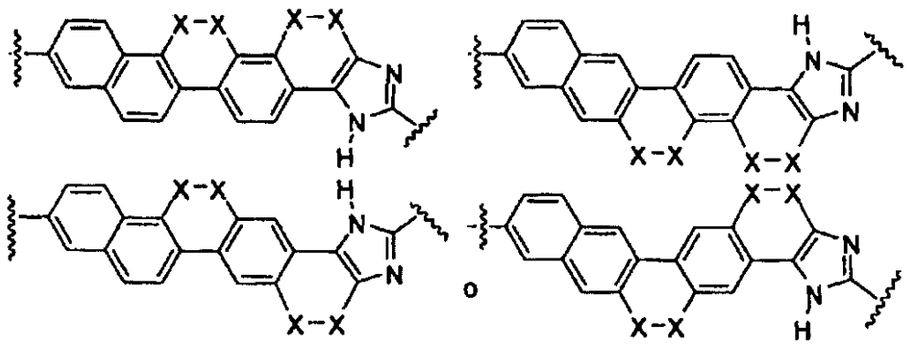
cada R^{A1} se selecciona independientemente de ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R^{A3} se selecciona independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, -NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo; R^a y R^b son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

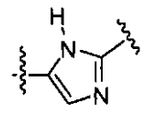
R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ia17) en donde M^{12} es:

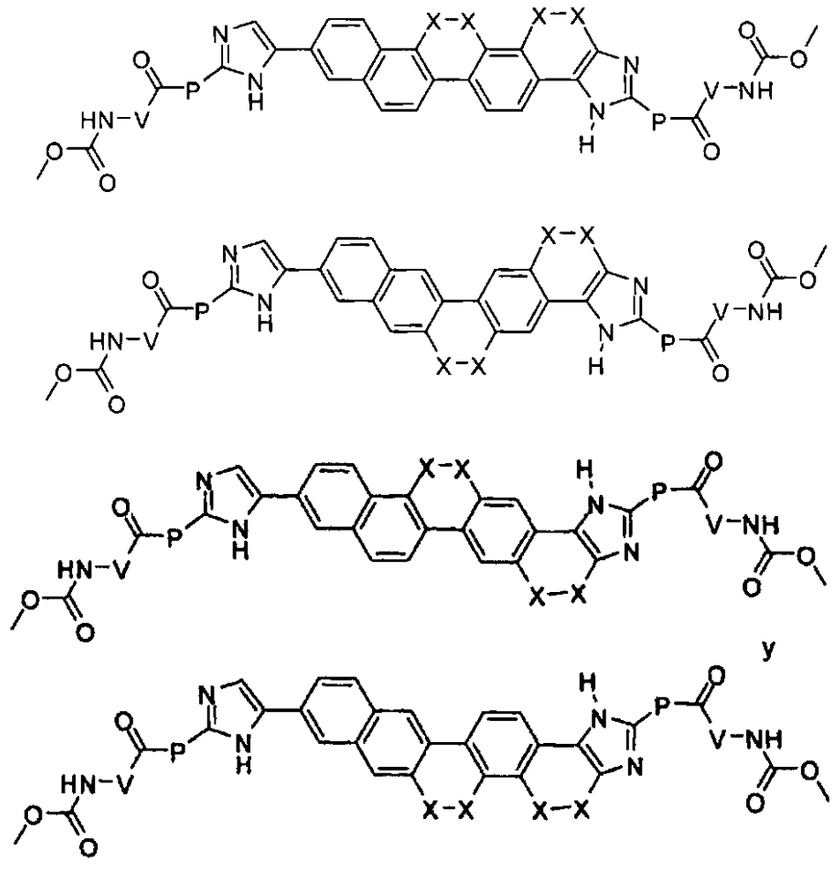


en donde X-X se selecciona de O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2, y CH_2-O-CH_2.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ia17) en donde M^0 es:



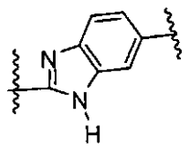
En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ia17) que se selecciona de:



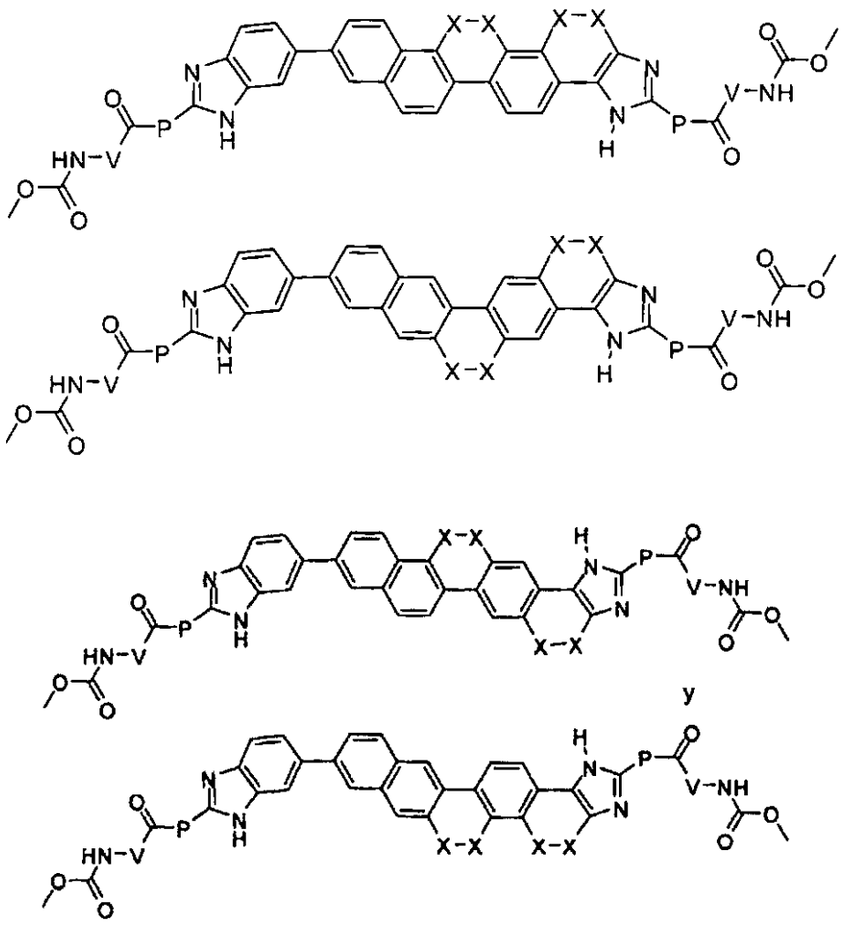
y

en donde X-X se selecciona de O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2, y CH_2-O-CH_2; o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ia17) en donde M^9 es:



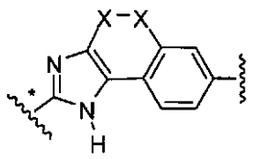
En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ia17) que se selecciona de:



y

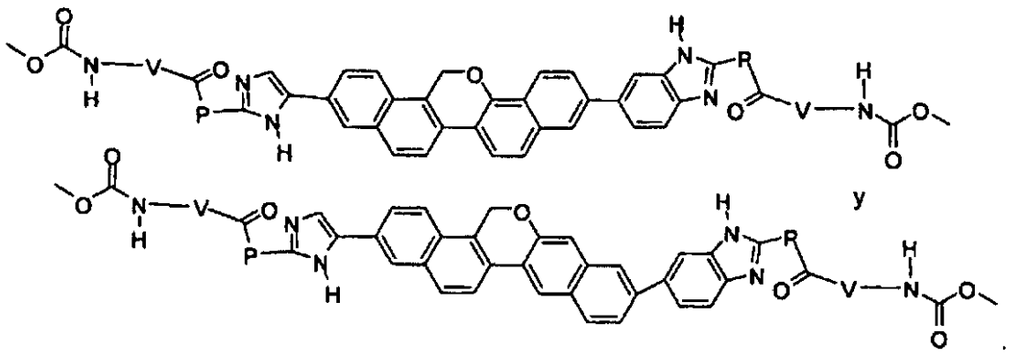
en donde X-X se selecciona de O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2, y CH_2-O-CH_2; o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ia17) en donde M^{11} es:



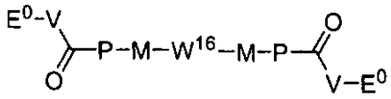
en donde X-X se selecciona de O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2, y CH_2-O-CH_2; y en donde * designa el sitio de conexión a P.

En una realización de la invención, el compuesto de formula (Ia) se selecciona de:



y

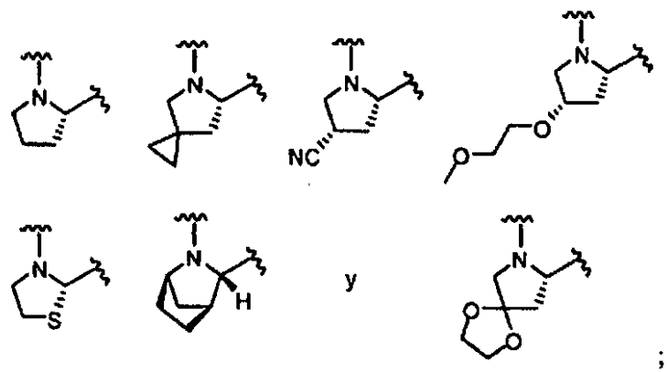
En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ia18):



(Ia18)

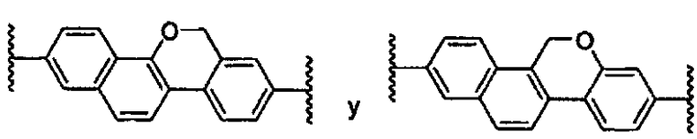
en donde:

cada P se selecciona independientemente de:



cada M es independientemente M^0, M^9, o M^{10}; y

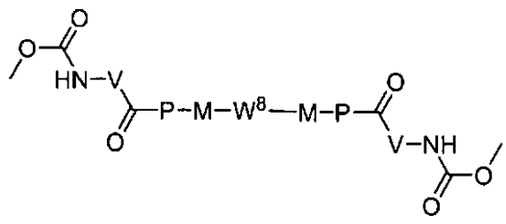
W^{16} se selecciona de:



;

o una sal farmacéuticamente aceptables o profármaco del mismo.

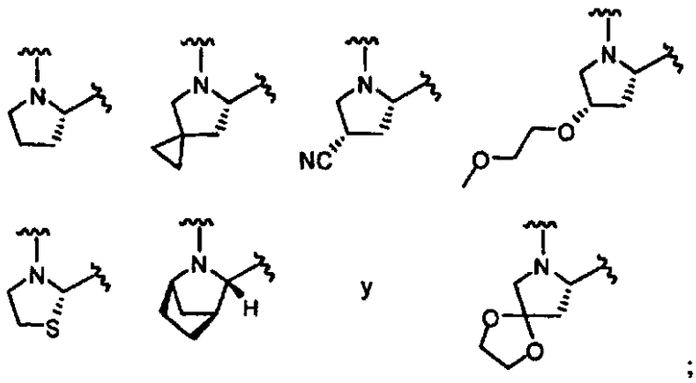
En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ia19):



(Ia19)

en donde:

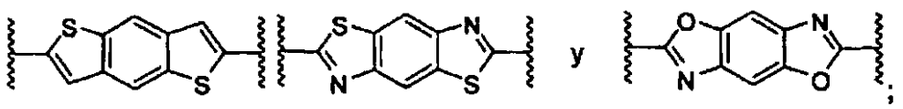
cada P se selecciona independientemente de:



;

cada M es independientemente M^0, M^9, o M^{10}; y

W^8 se selecciona de:

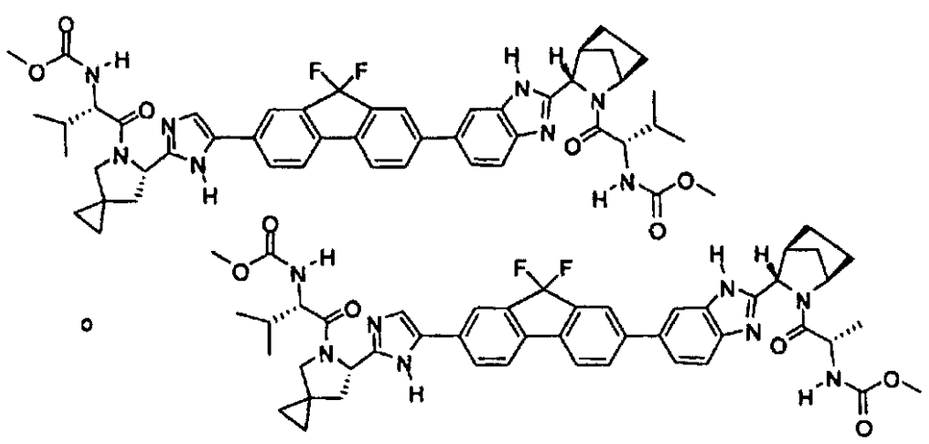


;

o una sal farmacéuticamente aceptables o profármaco del mismo.

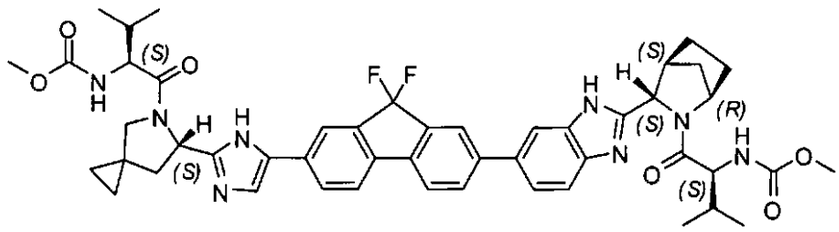
En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ia18) o (Ia19) en donde cada E^0 es metoxicarbonilamino.

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ia) es:



o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ia) es:



o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula: R9-Z-P-M-W-M-P-Z-R9.

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula: R9-Z-P-M^0-W^6-M^9-P-Z-R9.

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ia) es un compuesto de formula: R9-Z-P^0-M^0-W^6-M^9-P^7-Z-R9.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde la suma de t, u, v, w, y x no es 0.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos dos de r, t, u, v, w, y x son diferentes de 0.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos tres de r, t, u, v, w, y x son diferentes de 0.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos cuatro de r, t, u, v, w, y x son diferentes de 0.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos cinco de r, t, u, v, w, y x son diferentes de 0.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos dos de r, t, u, v, w o x no son cero y al menos un t se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, y 11.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos dos de r, t, u, v, w y x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no son la misma letra (por ejemplo, un w y

dos u no pueden ser cero, pero tan solo teniendo dos u que no son cero y no es aceptable que el resto de valores de r, t, v, w, y x sean cero).

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos tres de r, t, u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes de cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos tres de r, t, u, v, w o x no son cero y al menos tres de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos cuatro de r, t, u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos cuatro de r, t, u, v, w o x no son cero y al menos tres de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos cuatro de r, t, u, v, w o x no son cero y al menos cuatro de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde la suma de t, u, v, w o x no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde la suma de r, u, v, w o x no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde r es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, y al menos un t no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos un u no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde r, y al menos un t y al menos un u son todos diferentes a cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos dos de u, w y t no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos dos de r, u, y w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos dos de r, u, y w no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos r y ambos u no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos dos de u, v, w y x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos uno de u y o w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos dos de u y o w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos un u no es cero, y al menos un w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menso dos u no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos un w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos dos w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde ambos u no son cero, y al menos un w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde ambos t son 9 y r es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 19, o 20.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde r es 1, 13, o 14; un t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o 11; y el otro t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, o 11.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde un t es 0; el otro t es 11; y r es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde r es 13; un t es 0; y el otro t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde r es 13; un t es 11; y el otro t es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o 11.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde ambos t son 11; y W no es un enlace, o r es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde, cuando W es un enlace o W^1 está ausente, entonces un t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o 11 y el otro t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde, cuando W es W^r y r es 6 o 8 entonces al menos un t no es 0.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde, cuando ambos t son 0, entonces r es 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos uno de t, u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos uno de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos dos de r, t, u, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos tres de r, t, u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos cuatro de r, t, u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos dos de r, t, u, w o x no son cero y al menos un t se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos dos de r, t, u, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no están en la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos tres de r, t, u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no están en la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos tres de r, t, u, v, w o x no son cero y al menos tres de los grupos diferentes a cero no están en la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos cuatro de r, t, u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no están en la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde la suma de t, u, v, w o x no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde la suma de r, u, v, w o x no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde r es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y al menos un t no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos un u no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde r, y al menos un t, y al menos un u son diferentes a cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos dos de u, w y t no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos dos de r, u, y w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos dos de r, u, y w no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos r y ambos u no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos dos de u, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde la suma de u, v, w y x no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos uno de u, o w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos dos de u, o w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos un u no es cero, y al menos un w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde ambos u no son cero, y al menos un w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos un u no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde ambos u no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde al menos uno de w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde ambos w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la siguiente formula (Ia35): E^x-V^w-Z^v-P^u- M^9-W^r-M^9-P^u-Z^v-V^w-E^x (Ia35) en donde r es 1, 13, o 14.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ia) en donde for a compuesto de formula (Ia35) al menos uno de u, w o x no son cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia35) al menos dos de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia35) al menos tres de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia35) al menos cuatro de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia35) al menos dos u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia35) al menos tres de u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no están en la misma letra.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia35) al menos tres de u, v, w o x no son cero y al menos tres de los grupos diferentes a cero no están en la misma letra.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia35) al menos cuatro de u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no están en la misma letra.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia35) la suma de u, v, w y x no es cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia35) al menos uno de u, o w no son cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia35) al menos dos de u, o w no son cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia35) al menos un u no es cero, y al menos un w no es cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia35) ambos u no son cero, y al menos un w no es cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia35) al menos un u no es cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia35) ambos u no son cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia35) al menos uno de w no es cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia35) ambos w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la siguiente formula (Ia36): E^x-V^w-Z^v-P^u- M^0-W^{13}-M^{11}-P^u-Z^v-V^w-E^x (Ia36).

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia36) al menos uno de u, w o x no son cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia36) al menos dos de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia36) al menos tres de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia36) al menos cuatro de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia36) al menos dos u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia36) al menos tres de u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no están en la misma letra.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia36) al menos tres de u, v, w o x no son cero y al menos tres de los grupos diferentes a cero no están en la misma letra.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia36) al menos cuatro de u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no están en la misma letra.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia36) la suma de u, v, w y x no es cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia36) al menos uno de u o w no son cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia36) al menos dos de u o w no son cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia36) al menos un u no es cero, y al menos un w no es cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia36) ambos u no son cero, y al menos un w no es cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia36) al menos un u no es cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia36) ambos u no son cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia36) al menos uno de w no es cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia36) ambos w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la siguiente formula (Ia37): E^x-V^w-Z^v-P^u- M^{11}-M^{11}-P^u-Z^v-V^w-E^x (Ia37).

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia37) al menos uno de u, w o x no son cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia37) al menos dos de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia37) al menos tres de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia37) al menos cuatro de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia37) al menos dos u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia37) al menos tres de u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no están en la misma letra.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia37) al menos tres de u, v, w o x no son cero y al menos tres de los grupos diferentes a cero no están en la misma letra.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia37) al menos cuatro de u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no están en la misma letra.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia37) la suma de u, v, w y x no es cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia37) al menos uno de u, o w no son cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia37) al menos dos de u, o w no son cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia37) al menos un u no es cero, y al menos un w no es cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia37) ambos u no son cero, y al menos un w no es cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia37) al menos un u no es cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia37) ambos u no son cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia37) al menos uno de w no es cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia37) ambos w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la siguiente formula (Ia38): E^x-V^w-Z^v-P^u- M^0-W^r-M^0-P^u-Z^v-V^w-E^x (Ia38) en donde r es 6 o 8.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia38) al menos uno de u, w o x no son cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia38) al menos dos de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia38) al menos tres de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia38) al menos cuatro de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia38) al menos dos u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia38) al menos tres de u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no están en la misma letra.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia38) al menos tres de u, v, w o x no son cero y al menos tres de los grupos diferentes a cero no están en la misma letra.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia38) al menos cuatro de u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no están en la misma letra.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia38) la suma de u, v, w y x no es cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia38) al menos uno de u, o w no son cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia38) al menos dos de u o w no son cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia38) al menos un u no es cero, y al menos un w no es cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia38) ambos u no son cero, y al menos un w no es cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia38) al menos un u no es cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia38) ambos u no son cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia38) al menos uno de w no es cero.

En otra realización específica de la invención para un compuesto de formula (Ia38) ambos w no son cero.

Compuestos de formula (Ib)

En una realización de la invención, el compuesto de formula (I) es un compuesto de formula (Ib):

E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E (Ib)

en donde:

L is–L^n;

cada A se selecciona de –A^s;

cada M se selecciona de –M^t;

cada P se selecciona de –P^u;

cada Z se selecciona de –Z^v;

cada V se selecciona de –V^w;

cada E se selecciona de –E^x;

cada n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, o 10;

cada s es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 o 21;

cada t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o 11;

cada u es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, o 14;

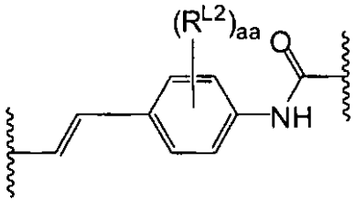
cada v es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

cada w es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21;

cada x es 0 o 1 ;

en donde la suma de n, s, t, u, v, w, y x no es 0;

cada L^0 es independientemente:

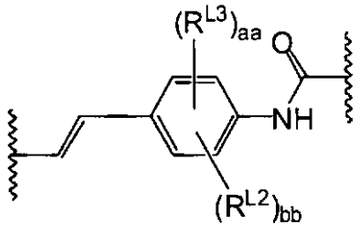


en donde:

cada R^{L2} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquenilo, alcoxi, alquilo, halo, y haloalquilo; y

cada aa es independientemente 1, 2, 3, o 4;

cada L^1 es independientemente:



en donde:

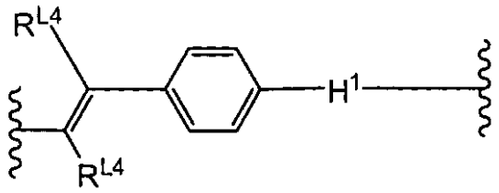
cada R^{L2} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquenilo, alcoxi, alquilo, halo, y haloalquilo;

cada R^{L3} se selecciona independientemente de ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo;

cada bb es 0, 1, 2, 3, o 4; cada aa es 1, 2, 3, o 4; y la suma de bb y aa es 1, 2, 3, o 4;

cada L^2 es independientemente:



en donde:

el anillo fenilo mostrado en L^2 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, -NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde

cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R^{L4} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo;

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo; y

cada H^1 es un anillo de 5 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático que comprende uno o más heteroátomos;

cada L^3 es independientemente un sistema de anillo heterocíclico bicíclico fusionado saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^4 es independientemente un sistema de anillo heterocíclico tricíclico fusionado saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^5 es independientemente un –CR=CR-sistema de anillo heterocíclico bicíclico fusionado saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo,

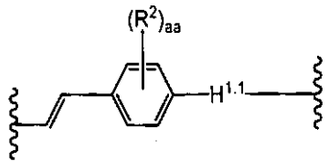
arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^6 es independientemente un–CR=CR- sistema de anillo heterocíclico tricíclico fusionado saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^7 es independientemente:



en donde:

cada $H^{1.1}$ es independientemente un sistema de anillo heterocíclico bicíclico fusionado saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más R^2;

cada R^2 se selecciona independientemente de halo, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-N(R^{L7})_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, y $-S(=O)_2NR^{L7}$;

cada R^{L7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo; y

cada aa es independientemente 1, 2, 3, o 4;

cada L^9 es independientemente un sistema de anillo heterocíclico tetracíclico fusionado saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, halo, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, alcoxialquilo, arilalcoxicarbonilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo;

cada R^{L7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

R^a y R^b son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^{10} es independientemente un sistema de anillo heterocíclico pentacíclico fusionado saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados

independientemente de oxo, halo, -R^{L7}, -OR^{L7}, -SR^{L7}, -CF_3, -CCl_3, -OCF_3,-CN, -NO_2, -$N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, -$C(=O)R^{L7}$, -$OC(=O)R^{L7}$, -$C(O)OR^{L7}$, -$C(=O)NR^{L7}$, -$S(=O)R^{L7}$, -$S(=O)_2OR^{L7}$, -$S(=O)_2R^{L7}$, -$OS(=O)_2OR^{L7}$, -$S(=O)_2NR^{L7}$, alcoxialquilo, arilalcoxicarbonilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, -NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo;

cada R^{L7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

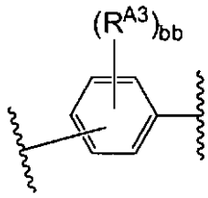
R^a y R^b son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^{11} es independientemente un sistema de anillo heterocíclico de seis anillos fusionado, saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, halo, -R^{L7}, -OR^{L7}, -SR^{L7}, -CF_3, -CCl_3, -OCF_3,-CN, -NO_2, -$N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, -$C(=O)R^{L7}$, -$OC(=O)R^{L7}$, -$C(O)OR^{L7}$, -$C(=O)NR^{L7}$, -$S(=O)R^{L7}$, -$S(=O)_2OR^{L7}$, -$S(=O)_2R^{L7}$, -$OS(=O)_2OR^{L7}$, -$S(=O)_2NR^{L7}$, alcoxialquilo, arilalcoxicarbonilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, -NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo;

cada R^{L7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

R^a y R^b son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada A^0 es independientemente:



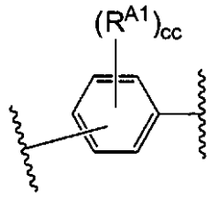
en donde:

cada R^{A3} se selecciona independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo; R^a y R^b son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo; y cada

bb es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4; o

cada A^0 es independientemente un anillo heteroaromático de seis miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{A3};

cada A^1 es independientemente:



en donde:

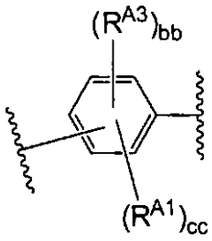
cada R^{A1} se selecciona independientemente de ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, $-alquilSO_2R^4$, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo,

(halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo;

cada cc es independientemente 1, 2, 3, o 4

cada A^2 es independientemente:



en donde:

cada R^{A1} se selecciona independientemente de ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R^{A3} se selecciona independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo; R^a y R^b son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

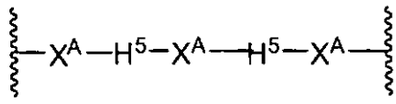
cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo;

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada bb es 0, 1, 2, 3, o 4; cada cc es 1, 2, 3, o 4; y la suma de bb y cc es 1, 2, 3, o 4;

cada A^3 es independientemente un anillo heteroaromático de seis miembros containing uno, dos o tres átomos de nitrógeno, cuyo anillo está sustituido con uno o más grupos R^{A1}, y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{A3};

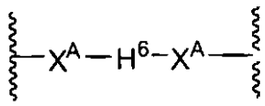
cada A^4 es independientemente:



en donde:

cada H^5 es independientemente un anillo fenilo o un anillo heteroaromático de seis miembros, cuyo H^5 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

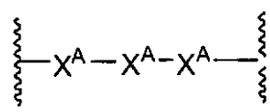
cada A^5 es independientemente:



en donde:

cada H^6 es independientemente un anillo fenilo o un anillo heteroaromático de seis miembros, cuyo H^6 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente; siempre y cuando que al menos un X^A esté presente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

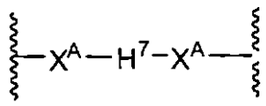
cada A^6 es independientemente:



en donde:

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, alenilo, alquinilo, o ausente; siempre y cuando que al menos un X^A esté presente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^7 es independientemente:

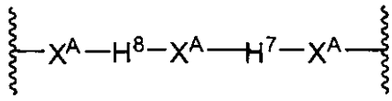


en donde:

cada H^7 es independientemente un anillo heteroaromático de cinco miembros, cuyo H^7 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^8 es independientemente:



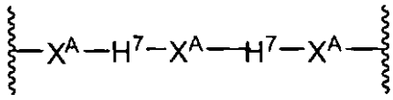
en donde:

cada H^7 es independientemente un anillo heteroaromático de cinco miembros, cuyo H^7 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada H^8 es independientemente un anillo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^9 es independientemente:

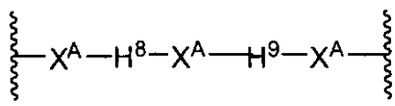


en donde:

cada H^7 es independientemente un anillo heteroaromático de cinco miembros, cuyo H^7 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{10} es independientemente:



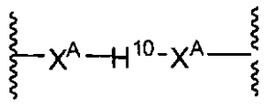
en donde:

cada H^8 es independientemente un anillo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada H^9 es independientemente un anillo heteroaromático de seis miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{11} es independientemente:



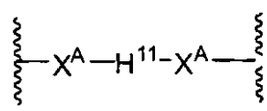
en donde:

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada H^{10} es independientemente un sistema de anillo bicíclico de 5-15 carbonos, insaturado, parcialmente insaturado o saturado que está opcionalmente fusionado a un arilo, cuyo H^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, y (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquil está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo

cada A^{12} es independientemente:



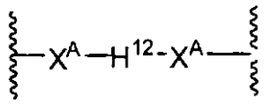
en donde:

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada H^{11} es independientemente un sistema de anillo bicíclico de 5-15 carbonos, insaturado, parcialmente insaturado o saturado que contiene uno o más heteroátomos, que está opcionalmente fusionado a un arilo, cuyo H^{11} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, y (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

cada A^{13} es independientemente:

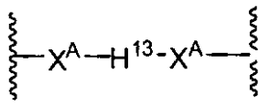


en donde:

cada H^{12} es independientemente un carbociclo bicíclico aromático fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^1 y R^3; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{14} es independientemente:

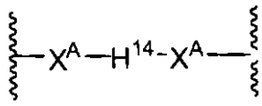


en donde:

cada H^{13} es independientemente un heterociclo bicíclico aromático fusionado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{15} es independientemente:

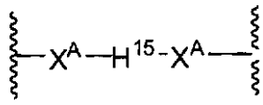


en donde:

cada H^{14} es independientemente un carbociclo tricíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{16} es independientemente:

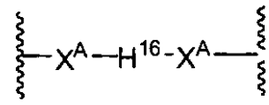


en donde:

cada H^{15} es independientemente un heterociclo tricíclico fusionado, insaturado, parcialmente insaturado o saturado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{17} es independientemente:



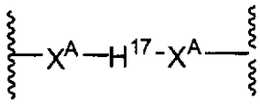
en donde:

cada H^{16} es independientemente un sistema de anillo carbociclobicíclico fusionado en donde un anillo es aromático y otro anillo es parcialmente o totalmente saturado, cuyo sistema de anillo está

opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{18} es independientemente:

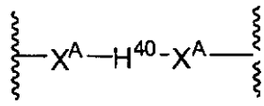


en donde:

cada H^{17} es independientemente un sistema de anillo bicíclico fusionado que comprende al menos un heteroátomo, en donde un anillo es aromático y otro anillo está parcialmente o totalmente saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{21} es independientemente:



en donde:

cada H^{40} es independientemente un sistema de anillo carbocíclico monocíclico anti-aromático o fusionado, cuyo sistema de anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

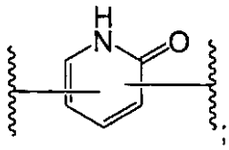
cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada M^0 es independientemente un grupo heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido con uno o más alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, haloalquilo, (NR^aR^b)carbonilo y trialquilsililalcoxialquilo;

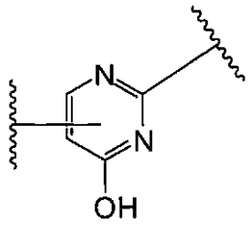
cada M^1 se selecciona independientemente de –C(=O)NH-, –C(=O)NH-$C(R^M)_2$-, -NHC(=O)-, -$C(R^M)_2$NHC(=O)-, –NHC(=O)N R^M -, –NHC(=O)O -; en donde cada R^M se selecciona independientemente de H y alquilo;

cada M^2 es independientemente un anillo heteroaromático de seis miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada M^3 es independientemente:

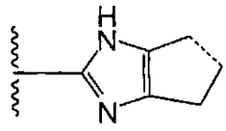


cada M^4 es independientemente:



;

cada M^5 es independientemente:



en donde el enlace designado con --- está fusionado a un anillo definido para P;

cada M^6 es independientemente un sistema de anillo puenteado bicíclico que comprende 5-15 átomos, en donde al menos uno de los átomos es un heteroátomo;

cada M^7 es independientemente un pirid-di-ilo;

cada M^8 es independientemente anillo de cinco miembros parcialmente saturado o saturado que comprende uno o más heteroátomos y que está opcionalmente sustituido con uno o dos oxo;

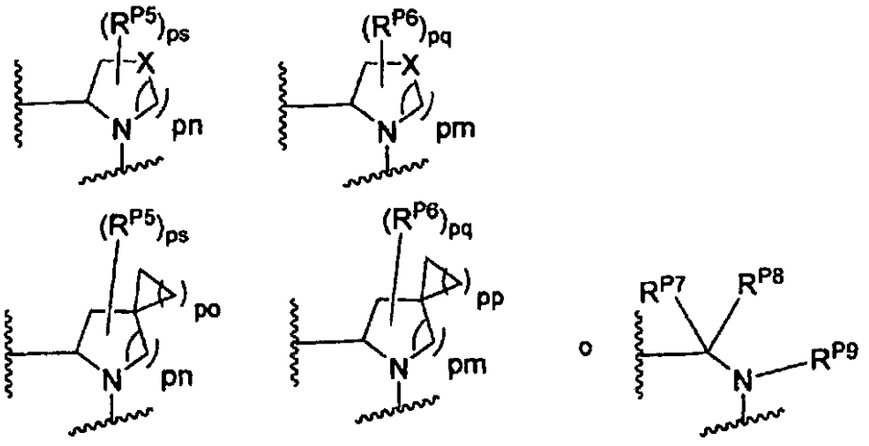
cada M^9 es independientemente un sistema de anillo heterocíclico bicíclico fusionado, saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más R^{P11};

cada M^{10} es independientemente un grupo heteroarilo de cinco miembros;

cada M^{11} es independientemente un sistema de anillo heterocíclico tricíclico fusionado saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más oxo halo, $-R^{M7}$, $-OR^{M7}$, $-SR^{M7}$, $-N(R^{M7})_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$, $-C(=O)R^{M7}$, $-OC(=O)R^{M7}$, $-C(O)OR^{M7}$, $-C(=O)NR^{M7}$, $-S(=O)R^{M7}$, $-S(=O)_2OR^{M7}$, $-S(=O)_2R^{M7}$, $-OS(=O)_2OR^{M7}$, o $-S(=O)_2NR^{M7}$;

cada R^{M7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

cada P^0 es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn o pm es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un

átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

cada R^{P5} y R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; R^{Pa} y R^{Pb} son cada uno independientemente H, alquilo, arilo, o arilalquilo; o R^{Pa} y R^{Pb} tomados junto con el átomo al cual están unidos, forman un heterociclo;

pq y ps son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

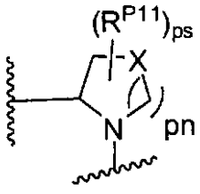
pm y pn son independientemente 0, 1, o 2;

po y pp son independientemente 1, 2, o 3;

R^{P7} y R^{P8} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, alcoxialquilo, alquilo, haloalquilo, y $(NR^{Pa}R^{Pb})$alquilo; o R^{P7} y R^{P8}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo saturado de cino o seis miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de NR^{Pz}, 0, y S; en donde R^{Pz} se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R^{P9} se selecciona de hidrógeno y alquilo;

cada P^1 es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

siempre que cuando pn es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede

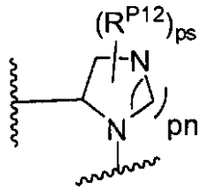
formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

al menos un R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$alquilo, $(NR^{hh}R^h)$carbonilo, en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros; en donde cada R^{hh} es independientemente arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heteroarilsulfonilo, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; y el resto de R^{P11} son seleccionados independientemente de R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

ps es 1, 2, 3, o 4;

pn es 0, 1, o 2;

cada P^2 es independientemente:



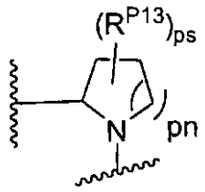
en donde:

cada R^{P12} se selecciona independientemente de R^{P5}, R^{P11},-C(=O)OR^h, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

ps es 1, 2, 3, o 4;

pn es 0, 1, o 2;

cada P^3 es independientemente un anillo de la formula:



en donde:

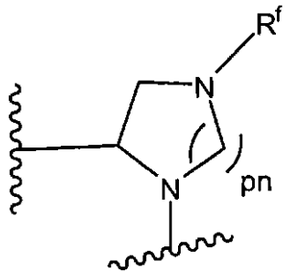
el anillo está sustituido con uno o más grupos oxo;

cada R^{P13} se selecciona independientemente de R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

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

pn es 0, 1, o 2;

cada P^4 es independientemente un anillo de la formula:



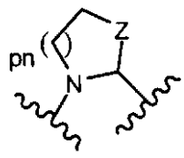
en donde:

el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{P14} que son seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; y en donde dos grupos R^{P14} que están unidos al mismo carbono, cuando seon tomados junto con el carbono al cual están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-6 miembros;

pn es 0, 1, o 2;

cada R^f es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; o cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^5 es independientemente un anillo de la formula:



en donde:

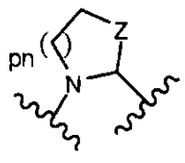
el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{P15} que son seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; y donde dos grupos R^{P15} que están unidos al mismo carbono, cuando son tomados junto conelcarbono al cual están unidos, puede formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-6 miembros;

pn es 0, 1, o 2;

Z es O, S, S(=O), $S(=O)_2$, o NR^f;

cada R^f es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; o cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^6 es independientemente un anillo de la formula:



en donde:

el anillo está sustituido con uno o más oxo y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{P16} que son seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

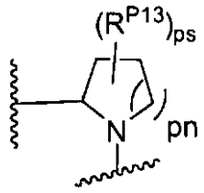
Z es O, S, S(=O), $S(=O)_2$, o NR^f ;

pn es 0, 1, o 2;

cada R^f es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; o cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^7 es un anillo heterocíclico bicílico puenteado de 5-15 miembros que está unido al resto del compuesto de formula I mediante un enlace a N y mediante un enlace a C; en donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{P6} y R^{P11};

cada P^8 es independientemente un anillo de la formula:

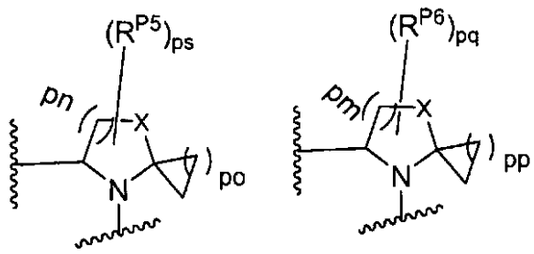


en donde:

ps es 2, 3, 4, 5, o 6;

cada R^{P13} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; donde en al menos un case dos grupos R^{P13} que están unidos al mismo carbono son tomados junto con el carbono al cual están unidos y forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

cada P^{10} es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn o pm es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

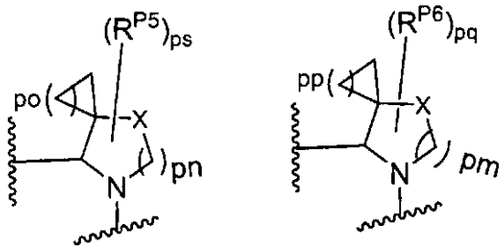
cada R^{P5} y R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq y ps son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm y pn son independientemente 0, 1, o 2;

po y pp son independientemente 1, 2, o 3;

cada P^{11} es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn o pm es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un

átomo de carbono adyacente, en donde anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

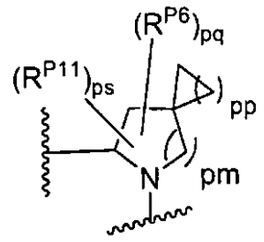
cada R^{P5} y R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq y ps son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm y pn son independientemente 0, 1, o 2;

po y pp son independientemente 1, 2, o 3;

cada P^{12} es independientemente:



en donde:

cada R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

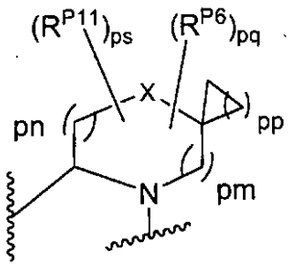
pm es independientemente 0, 1, o 2;

pp es independientemente 1, 2, o 3;

ps es 1, 2, 3, o 4;

R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$alquilo, $(NR^{hh}R^h)$carbonilo, en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros; en donde cada R^{hh} es independientemente arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heteroarilsulfonilo, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; y el resto de R^{P11} son seleccionados independientemente de R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^{13} es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, o NR^h;

cada R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm y pn son independientemente 0, 1, o 2 pero la suma de pn y pm es mayor que cero;

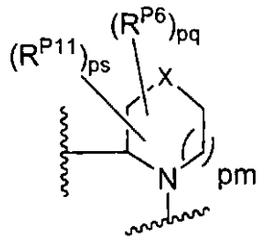
pp son independientemente 1, 2, o 3;

ps es 1, 2, 3, o 4;

cada R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterocicloxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$alquilo, $(NR^{hh}R^h)$carbonilo, en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos R^h grupos están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para

formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros; en donde cada R^{hh} es independientemente arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heteroarilsulfonilo, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$, R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclil; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^{14} es independientemente:



en donde:

el anillo está sustituido con uno o más grupos oxo;

X es NR^f;

cada R^f es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo,

haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; o cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm es independientemente 0, 1, o 2;

ps es 1, 2, 3, o 4;

R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, o sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

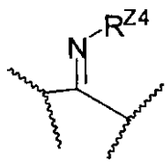
cada $-Z^0-$ es $-C(=O)-$ o $-C(=S)-$;

cada $-Z^1-$ es independientemente un enlace, o $-C(R^{Z1})_2-$; en donde cada R^{Z1} es independientemente H, alquilo, haloalquilo, o halo;

cada $-Z^2-$ es independientemente cicloalquilo(C_3-C_8) saturado o parcialmente insaturado que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

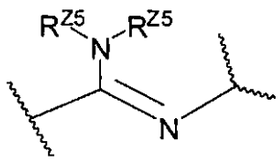
cada $-Z^3-$ es independientemente anillo heterocíclico o heteroarilo de 4-8 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada $-Z^4-$ es independientemente:



en donde cada R^{Z4} es independientemente H, alquilo, ciano, arilo, o heteroarilo;

cada $-Z^5-$ es independientemente:



en donde cada R^{Z5} es independientemente H, alquilo, ciano, arilo, o heteroarilo; o dos R^{Z5} junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-8 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más oxo y con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada $-Z^6-$ es independientemente $-C(R^{Z1})-$ y tiene doble enlace a P; en donde R^{Z1} es independientemente H, alquilo, haloalquilo, o halo;

cada E^0 es independientemente $-NR^{Ec}R^{Ed}$ en donde

R^{Ec} y R^{Ed} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alqueniloxicarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxicarbonilo, heterociclilo, heterociclilalcoxicarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, (NR^eR^f)alquilo, (NR^eR^f)alquilcarbonilo, (NR^eR^f)carbonilo, (NR^eR^f)sulfonilo, $-C(NCN)OR'$, y $-C(NCN)NR^XR^Y$, en donde R' se selecciona de alquilo y fenilo no sustituido, y en donde la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterociclilalquilo, y el heterociclilalquilcarbonilo están además opcionalmente sustituidos con un grupo $-NR^eR^f$; y en donde el arilo, la parte arilo del arilalcoxicarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxicarbonilo, y el arilsulfonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalcoxicarbonilo, el heterociclilalquilo, el heterociclilalquilcarbonilo, el heterociclilcarbonilo, y el heterocicliloxicarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

cada E^1 es independientemente -OC(=O)$NR^{Ee}R^{Ef}$ en donde cada R^{Ee} y R^{Ef} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alqueniloxicarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxicarbonilo, heterociclilo, heterociclilalcoxicarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, (NR^eR^f)alquilo, (NR^eR^f)alquilcarbonilo, (NR^eR^f)carbonilo, (NR^eR^f)sulfonilo, -C(NCN)OR', y - C(NCN)NR^XR^Y, en donde R' se selecciona de alquilo y fenilo no sustituido, y en donde la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterociclilalquilo, y el heterociclilalquilcarbonilo están además opcionalmente sustituidos con un grupo -NR^eR^f; y en donde el arilo, la parte arilo del arilalcoxicarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxicarbonilo, y el arilsulfonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalcoxicarbonilo, el heterociclilalquilo, el heterociclilalquilcarbonilo, el heterociclilcarbonilo, y el heterocicliloxicarbonil están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro; o en donde R^{Ee} y R^{Ef}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo;

cada V^0 es independientemente H, alquilo, arilalquilo, alquenilo, CO, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, alcoxialquilcarbonilalquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilsulfanilalquilo, arialcoxialquilcarbonilalquilo, carboxialquilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilalquilo, hidroxialquilo, NRRCOalquilo;
y en donde en el arilalquilo, el alquilo puede estar sustituido con hasta tres grupos arilo, y la parte alquilo del arilalquilo está además opcionalmente susituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados

independientemente de alcoxi, alquiocarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxi;

y la parte arilo puede estar sustituida con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$alquilo, oxo, y $-P(O)OR_2$, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y en donde la parte alquilo del arilalquil y el heterociclilalquilo no están sustituidas y en donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

y el heterociclilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, (NR^XR^Y)alquilo, y oxo, en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no están sustituidas y en donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo; la parte arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

cada V^1 es independientemente cianoalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de

cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^2 es independientemente haloalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^3 es independientemente alquilo, es cual está sustituido con uno o más oxo, y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, halo, arilo, alquenilo, y ciano;

cada V^4 es independientemente haloalcoxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y NRaRbC(=O)O-; Ra y Rb son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^5 es independientemente alquilsulfonilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^6 es independientemente arilsulfonilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y

$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^7 es independientemente heterociclosulfonilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^8 es independientemente espirocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^9 es independientemente espirocicloalquilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{10} es independientemente cicloalquilo bicíclico fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{11} es independientemente cicloalquilalquilo bicíclico fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo,

heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{12} es independientemente cicloalquilo bicíclico puenteado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{13} es independientemente cicloalquilalquilo bicíclico puenteado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{14} es independientemente ariloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{15} es independientemente arilalcoxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{16} es independientemente cicloalquiloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y

$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{17} es independientemente cicloalquilalquiloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{18} es independientemente heterocicloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

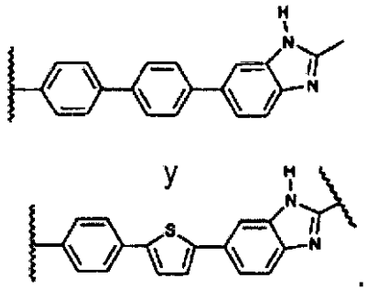
cada V^{19} es independientemente heterocicloalquiloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{20} es independientemente heteroariloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo; y

cada V^{21} es independientemente heteroarilalquilalcoxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo,

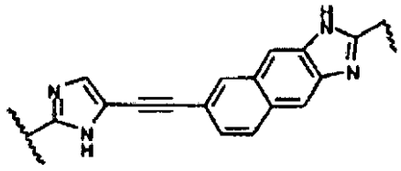
heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

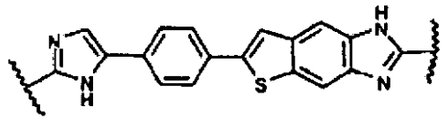
En otra realización específica de la invención L es L^3.
En otra realización específica de la invención L es bencimidazolilo.
En otra realización específica de la invención -A-L- se selecciona de:

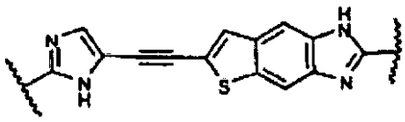


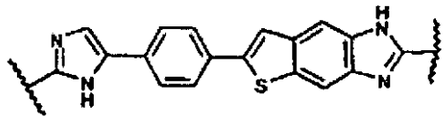
y

En otra realización específica de la invención -M-A-L- se selecciona de:

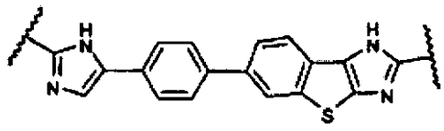








y



opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{P6} y R^{P11}.

En otra realización específica de la invención, el compuesto de formula (Ib) es un compuesto de formula (Ib1): E^0-V^0-Z^0-P-M-A^{15}-L-P-Z^0-V^0-E^0 (Ib1).

En otra realización específica de la invención, el compuesto de formula (Ib) es un compuesto de formula (Ib2): E^0-V^0-Z^0-P-M-A^{15}-L^3-P-Z^0-V^0-E^0 (Ib2).

En otra realización específica de la invención, el compuesto de formula (Ib) es un compuesto de formula (Ib3): E^0-V^0-Z^0-P-M^0-A^{15}-L^3-P-Z^0-V^0-E^0 (Ib3).

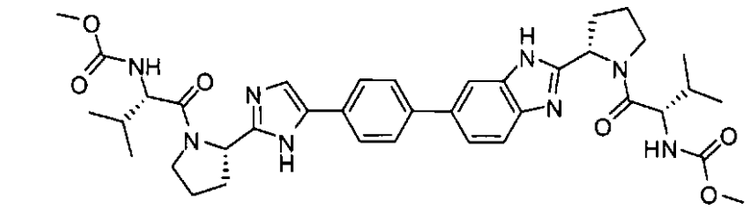
En otra realización específica de la invención, el compuesto de formula (Ib) es un compuesto de formula (Ib4): E^0-V^0-Z^0-P-M-A^{16}-L-P-Z^0-V^0-E^0 (Ib4).

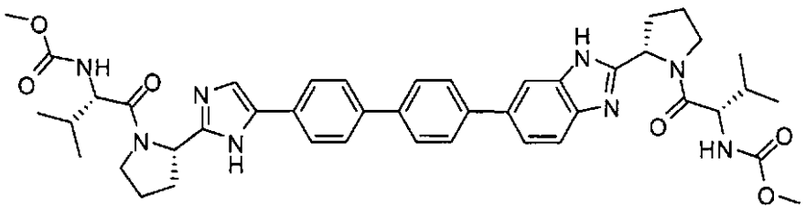
En otra realización específica de la invención, el compuesto de formula (Ib) es un compuesto de formula (Ib5): E^0-V^0-Z^0-P-M-A^{16}-L^3-P-Z^0-V^0-E^0 (Ib5).

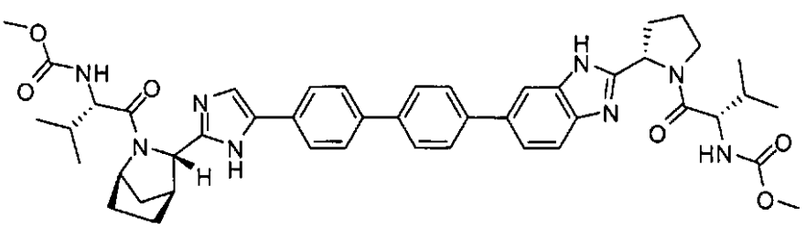
En otra realización específica de la invención, el compuesto de formula (Ib) es un compuesto de formula (Ib6): E^0-V^0-Z^0-P-M^0-A^{16}-L^3-P-Z^0-V^0-E^0 (Ib6).

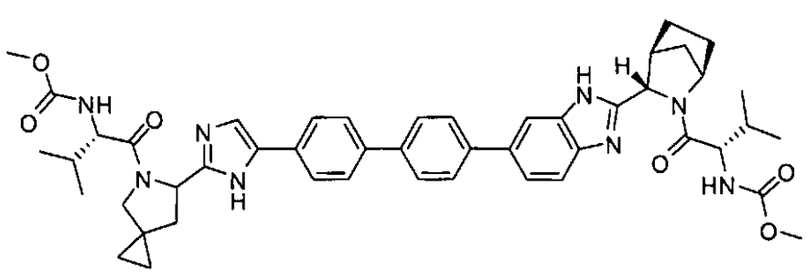
En otra realización específica de la invención, el compuesto de formula (Ib) es un compuesto de formula (Ib7): E^0-V^0-Z^0-P-M^9-A^{16}-L^3-P-Z^0-V^0-E^0 (Ib7).

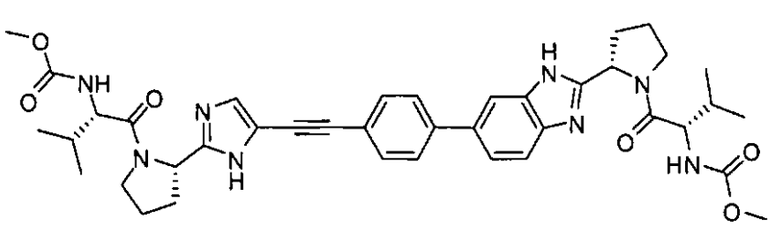
En otra realización específica de la invención, el compuesto de formula (Ib) es:

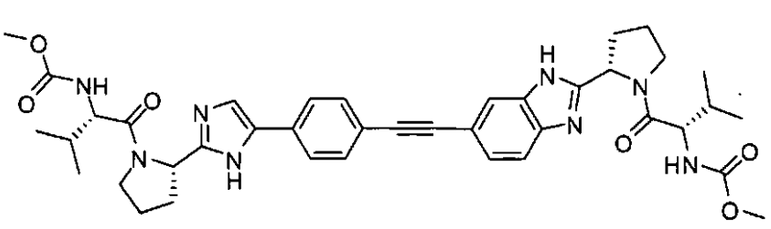


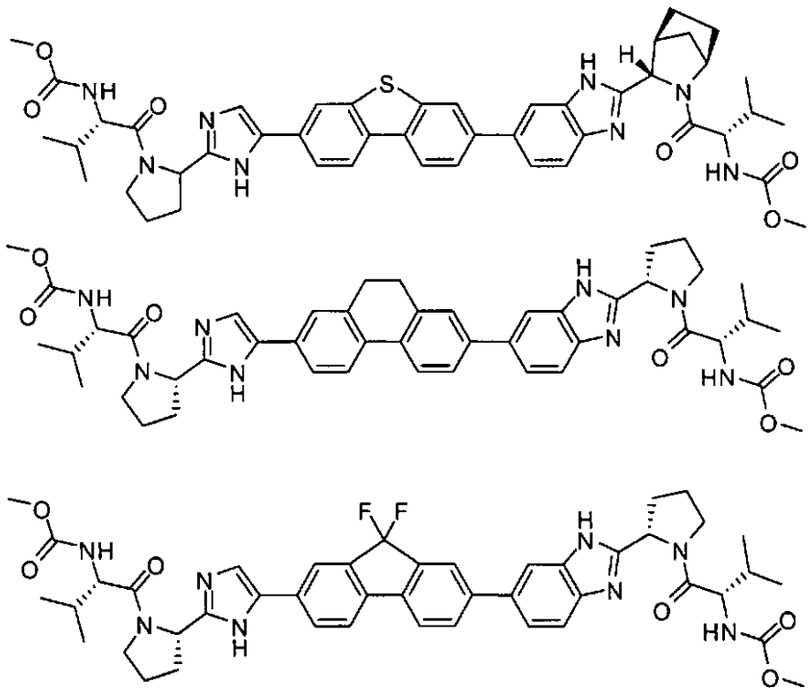


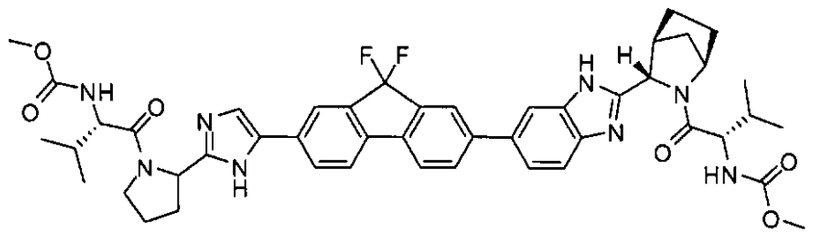


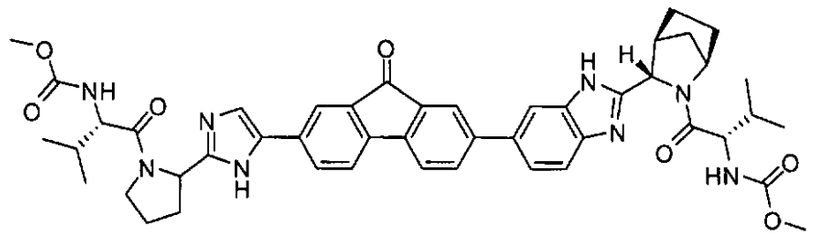


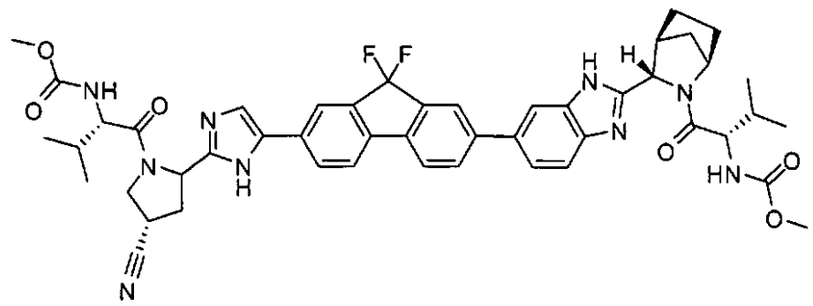


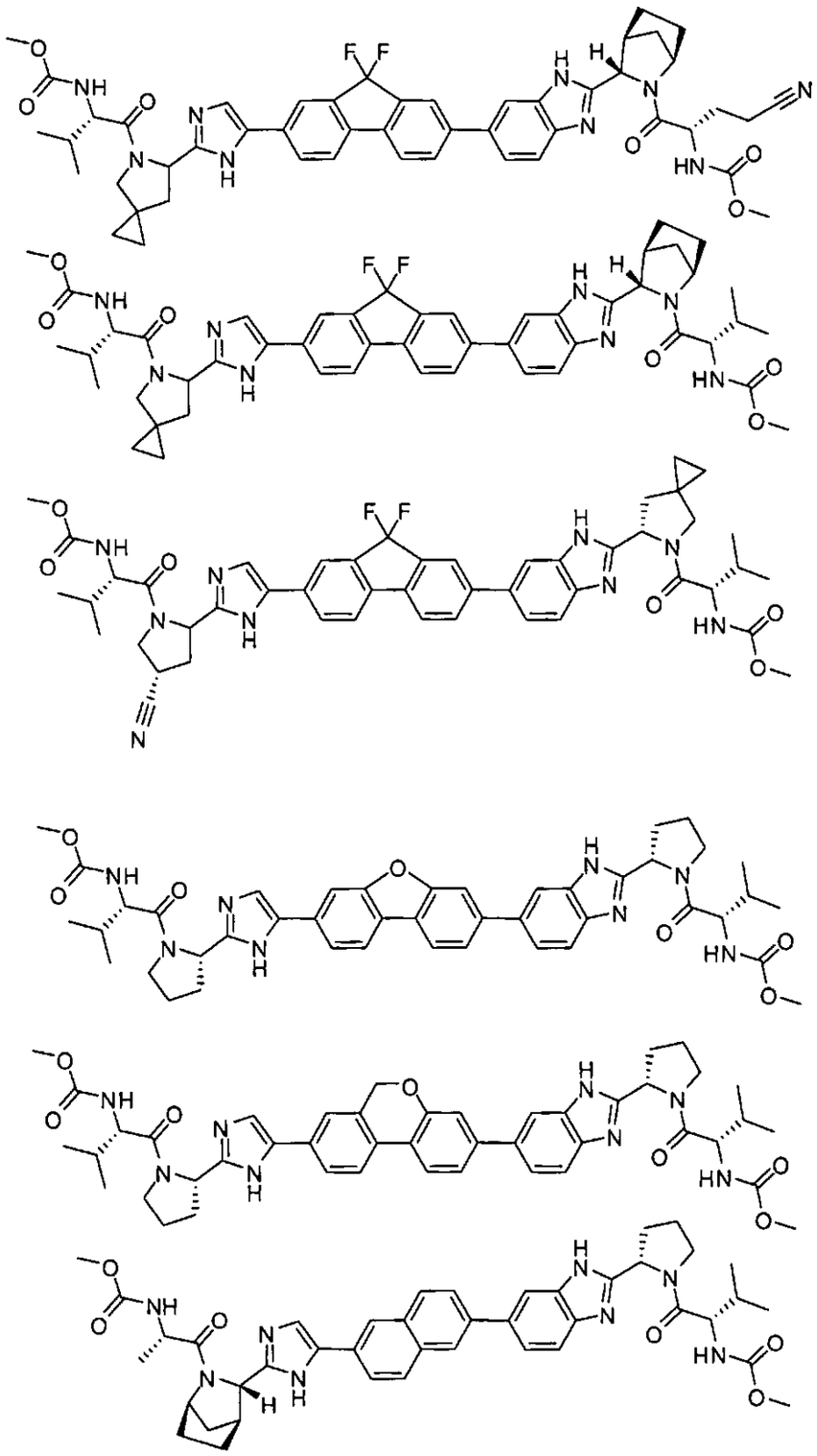


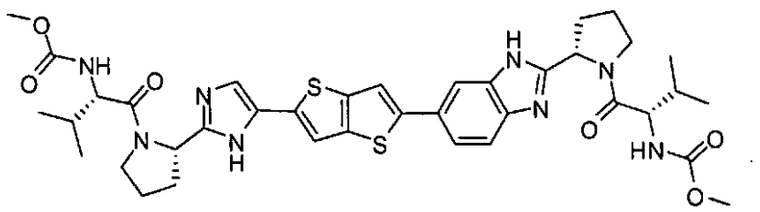


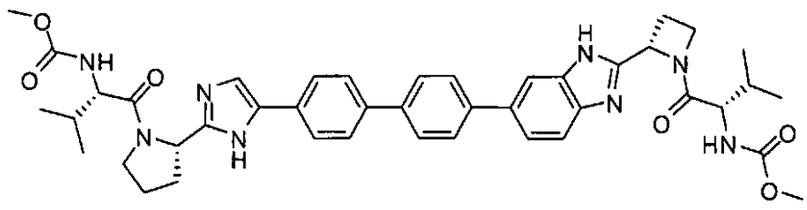


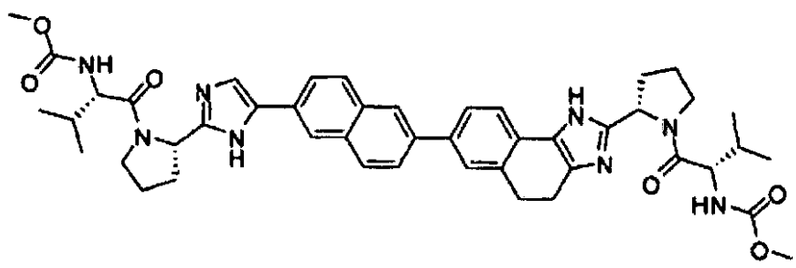




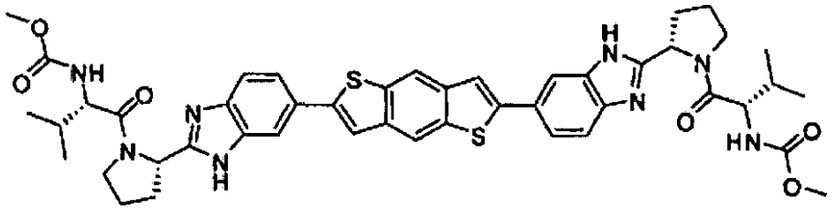








o

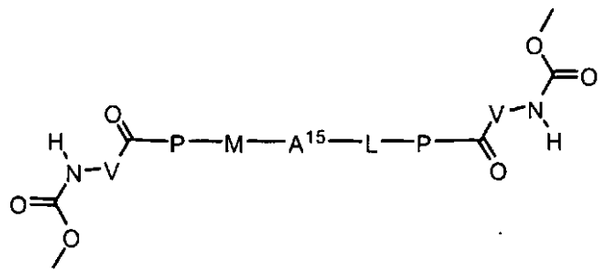


o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En otra realización específica de la invención, el compuesto de formula (Ib) es un compuesto de formula (Ib60): E^0-V-Z^0-P-M-A^{15}-L-P-Z^0-V-E^0 (Ib60).

En otra realización específica de la invención, el compuesto de formula (Ib) es un compuesto de formula (Ib61): E^0-V-Z^0-P-M-A^{16}-L-P-Z^0-V-E^0 (Ib61).

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib35):



(Ib35)

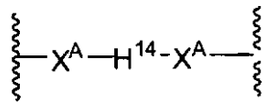
en donde:

V es alquilo;

L es bencimidazolilo;

M es un anillo heteroarilo de 5 miembros;

A^{15} es:



cada H^{14} es independientemente un carbociclo tricíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

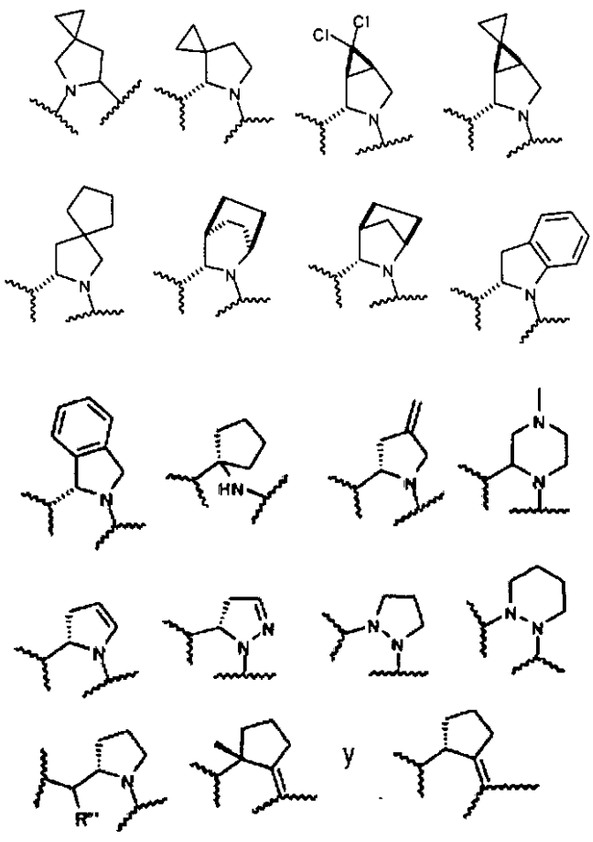
cada R^{A1} se selecciona independientemente de ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R^{A3} se selecciona independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo,

hidroxi, hidroxialquilo, -NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo; R^a y R^b son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

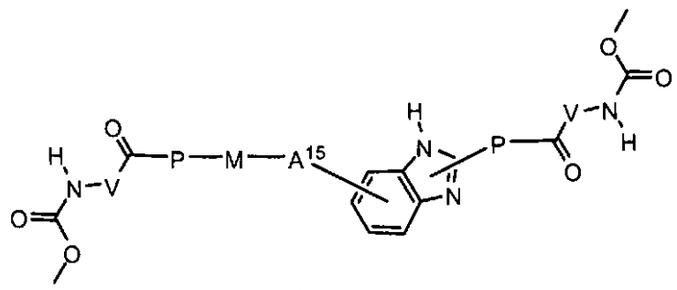
cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

cada P se selecciona independientemente de:



o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

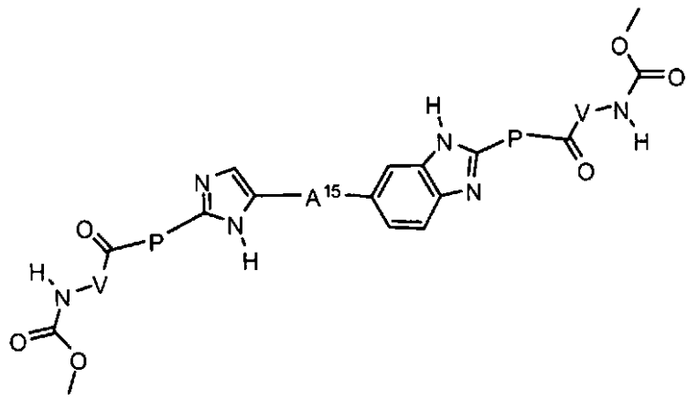
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib36):



(Ib36)

o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

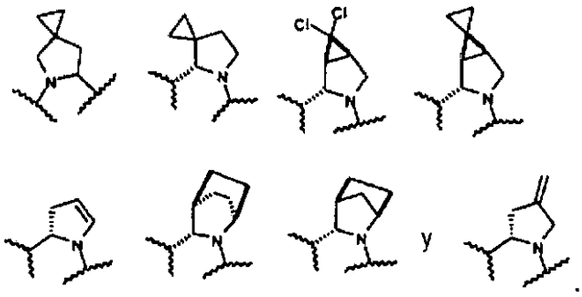
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib37):



(Ib37)

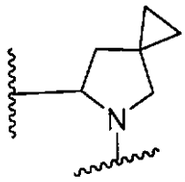
o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib35), (Ib36), o (Ib37) en donde P se selecciona de:

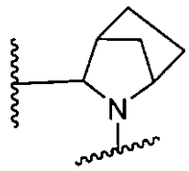


En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib35), (Ib36), o (Ib37):

en donde P es:



En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib35), (Ib36), o (Ib37): en donde P es:



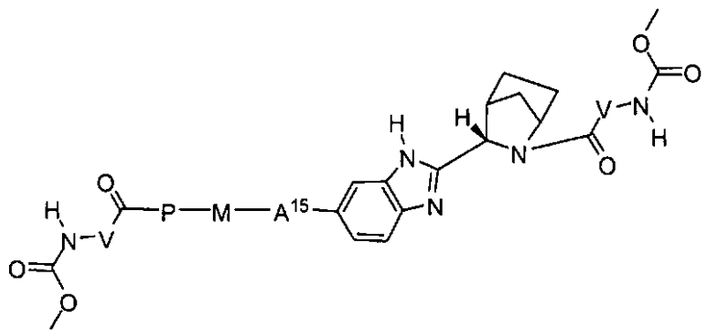
opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{P6} y R^{P11};

cada R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; R^{Pa} y R^{Pb} son cada uno

independientemente H, alquilo, arilo, o arilalquilo; o R^{Pa} y R^{Pb} tomados junto con el átomo al cual están unidos forman un heterociclo;

cada R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$alquilo, $(NR^{hh}R^h)$carbonilo, en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros; en donde cada R^{hh} es independientemente arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heteroarilsulfonilo, y $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$.

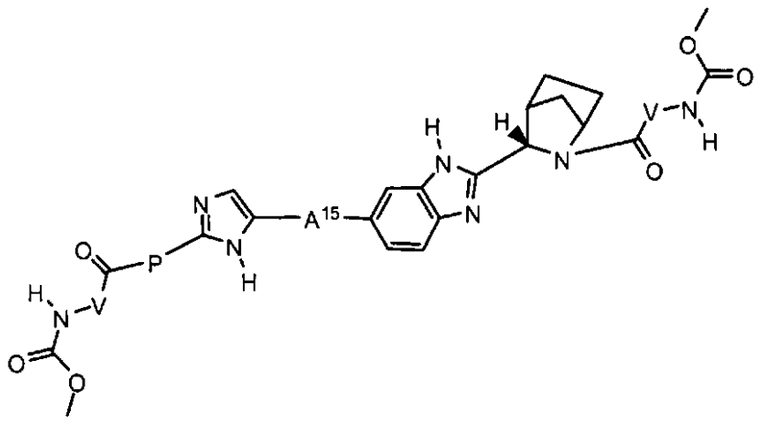
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib38):



(Ib38)

o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

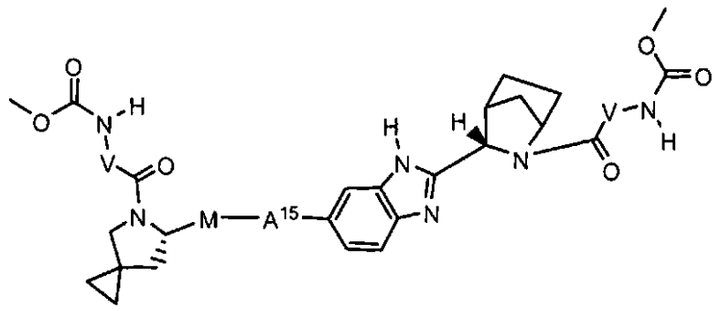
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib39):



(Ib39)

o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

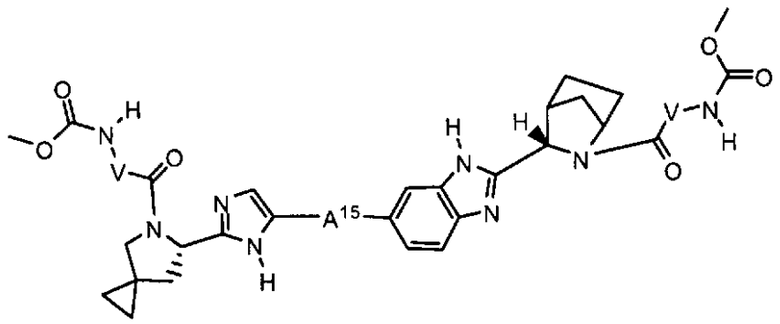
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib40):



(Ib40)

o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

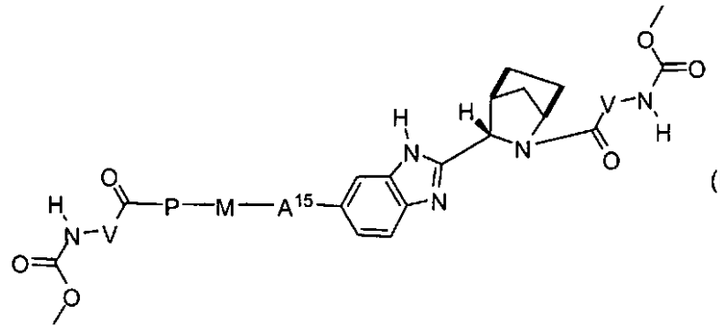
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib41):



(Ib41)

o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

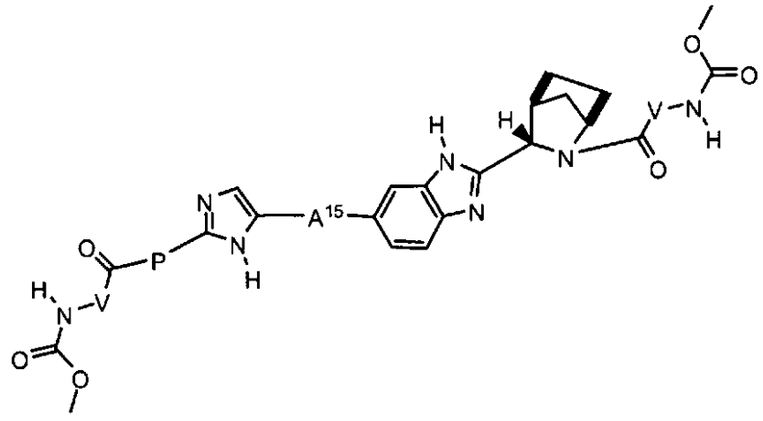
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib42):



(Ib42)

o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

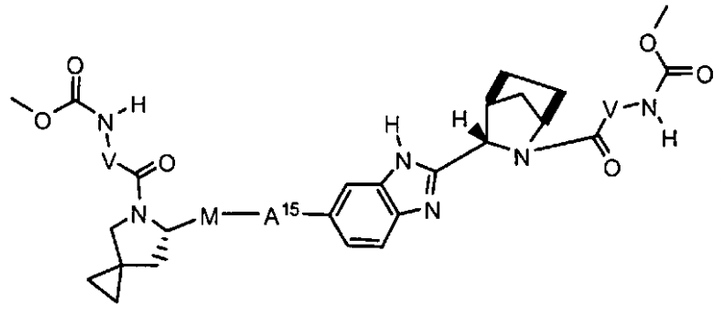
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib43):



(Ib43)

o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

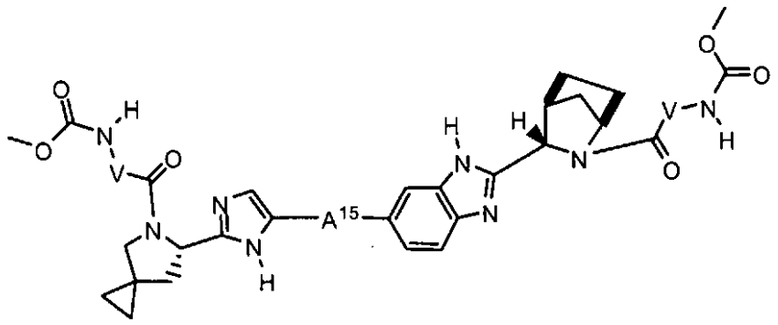
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib44):



(Ib44)

o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib45):

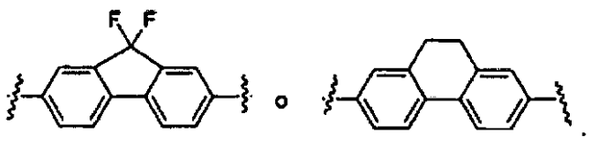


(Ib45)

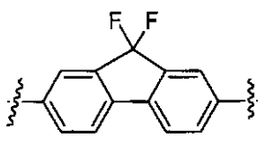
o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib35), (Ib36), (Ib37), (Ib38), (Ib39), (Ib40), (Ib41), (Ib42), (Ib43), (Ib44), o (Ib45) en donde cada X^A permitido para estar ausente está ausente.

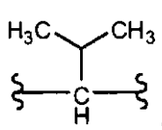
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib35), (Ib36), (Ib37), (Ib38), (Ib39), (Ib40), (Ib41), (Ib42), (Ib43), (Ib44), o (Ib45) en donde A^{15} se selecciona de:



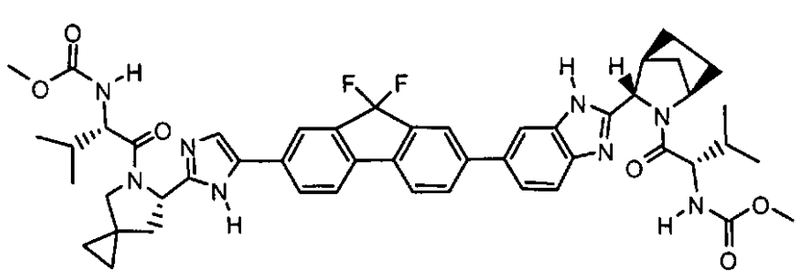
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib35), (Ib36), (Ib37), (Ib38), (Ib39), (Ib40), (Ib41), (Ib42), (Ib43), (Ib44), o (Ib45) en donde A^{15} se selecciona de:



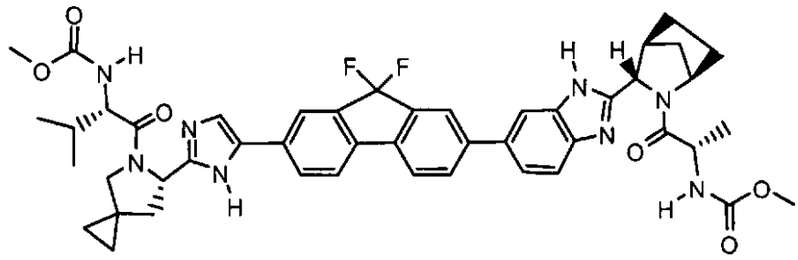
En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib35), (Ib36), (Ib37), (Ib38), (Ib39), (Ib40), (Ib41), (Ib42), (Ib43), (Ib44), o (Ib45) en donde cada V es:



En otra realización específica la invención provee un compuesto que es:

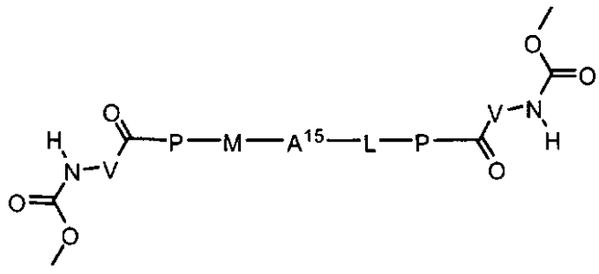


o



o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ib) es un compuesto de formula (Ib8)



(Ib8)

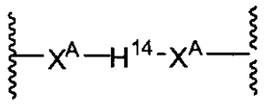
en donde:

V es alquilo;

L es bencimidazolilo;

M es un anillo heteroarilo de 5 miembros;

A^{15} es:



cada H^{14} es independientemente un carbocíclico tricíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

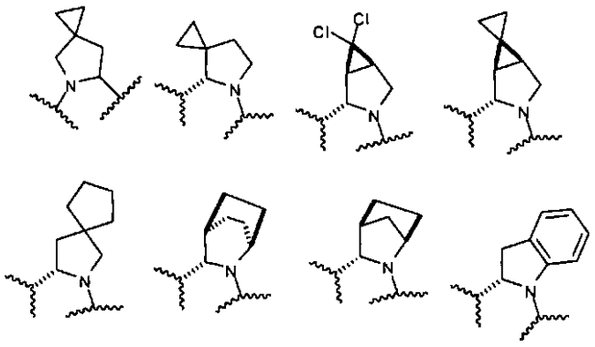
cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

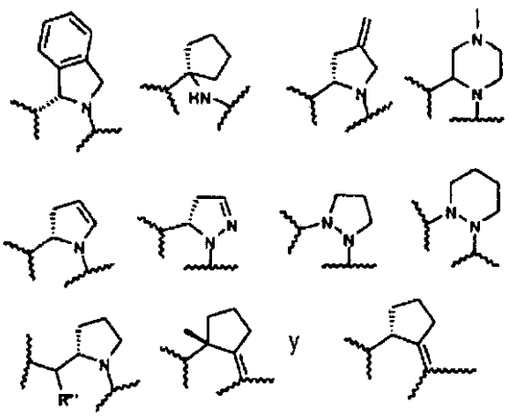
cada R^{A1} se selecciona independientemente de ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R^{A3} se selecciona independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, -NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo; R^a y R^b son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

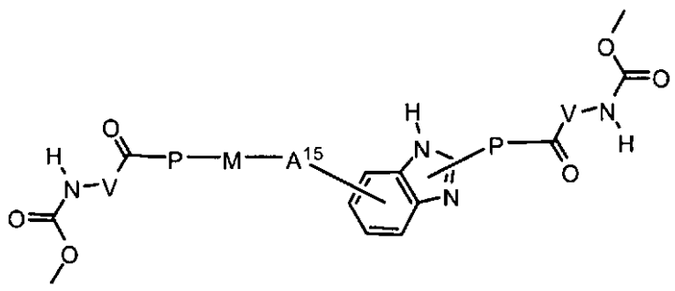
P se selecciona de:





o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

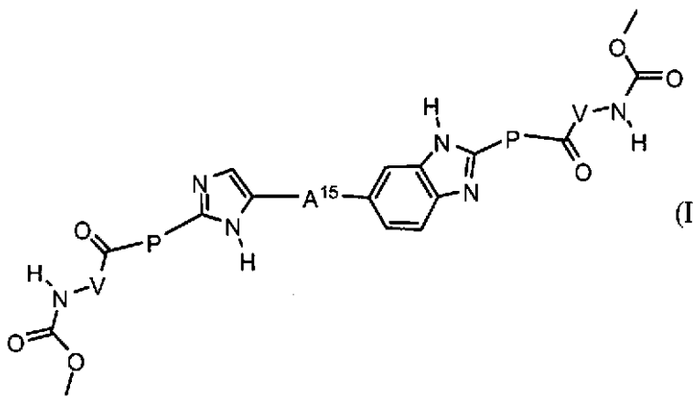
En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ib) es un compuesto de formula (Ib9):



(Ib9)

o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

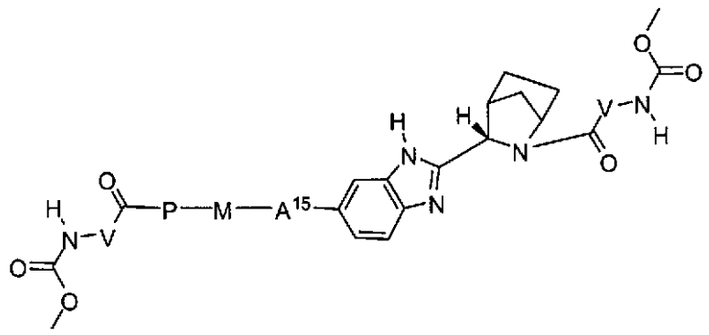
En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ib) es un compuesto de formula (Ib10):



(Ib10)

o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

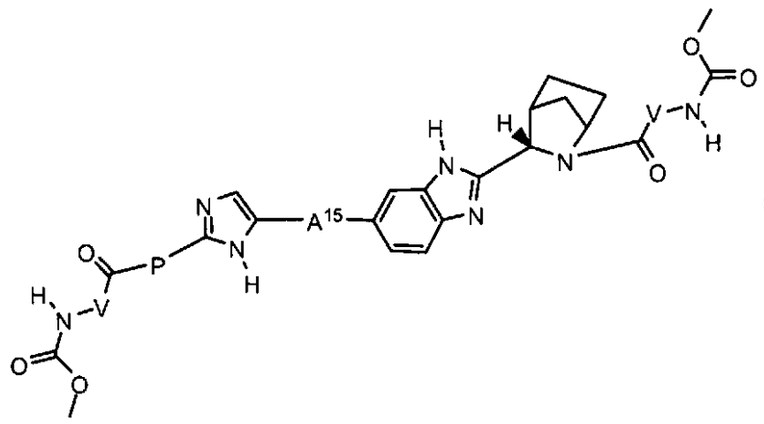
En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ib) es un compuesto de formula (Ib11):



(Ib11)

o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

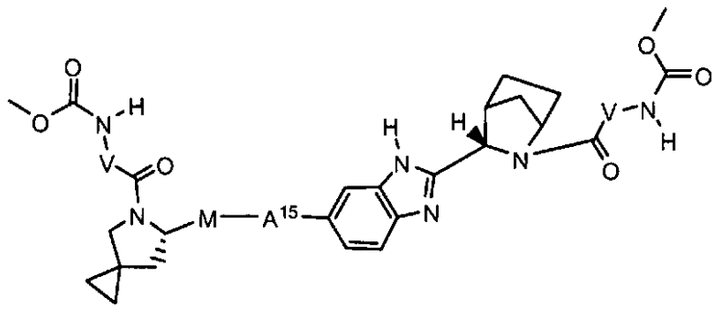
En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ib) es un compuesto de formula (Ib12):



(Ib12)

o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

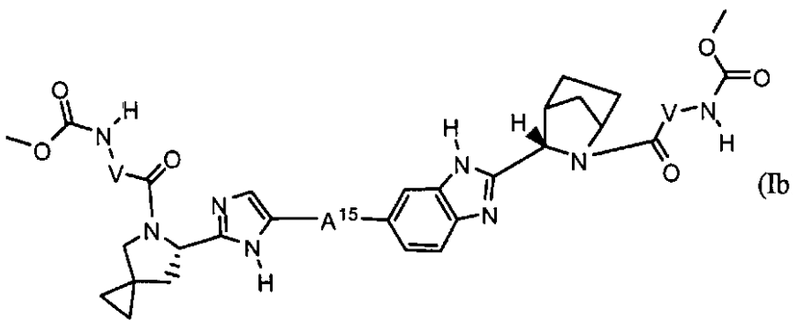
En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ib) es un compuesto de formula (Ib13):



(Ib13)

o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

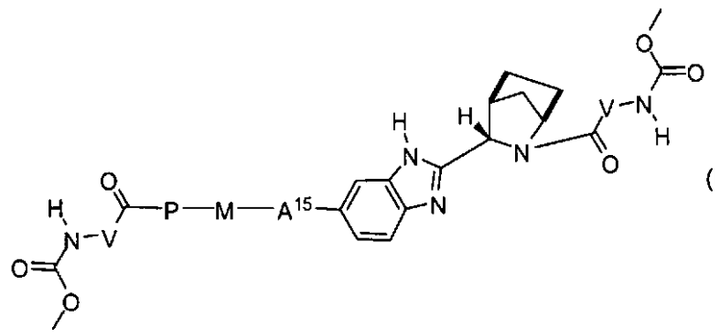
En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ib) es un compuesto de formula (Ib14):



(Ib14)

o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

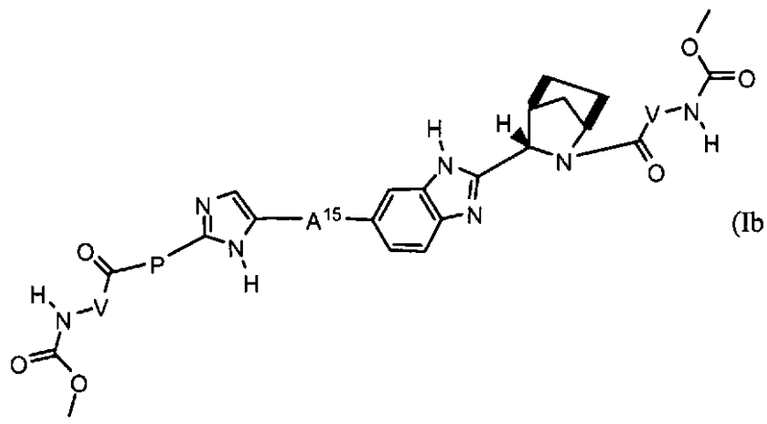
En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ib) es un compuesto de formula (Ib15):



(Ib15)

o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

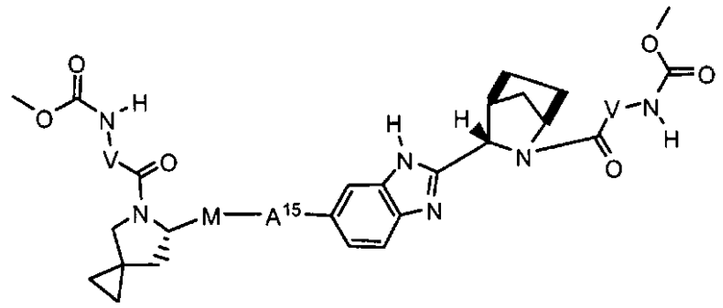
En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ib) es un compuesto de formula (Ib16):



(Ib16)

o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

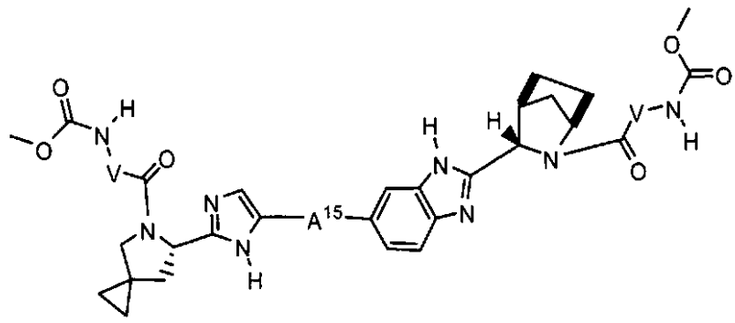
En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ib) es un compuesto de formula (Ib17):



(Ib17)

o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

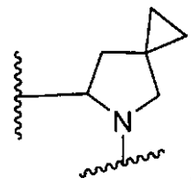
En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ib) es un compuesto de formula (Ib18):



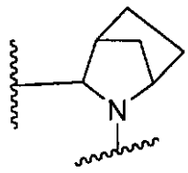
(Ib18)

o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib) en donde P es



En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib) en donde P es



opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{P6} y R^{P11};

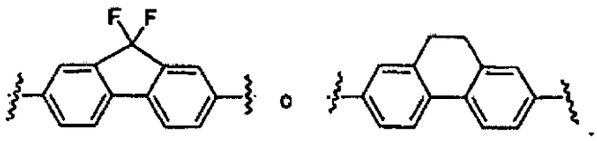
cada R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; R^{Pa} y R^{Pb} son cada uno independientemente H, alquilo, arilo, o arilalquilo; o R^{Pa} y R^{Pb} tomados junto con el átomo al ual están unidos, formand un heterociclo;

cada R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$alquilo, $(NR^{hh}R^h)$carbonilo, en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros; en donde cada R^{hh} es independientemente arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alqueniloxi,

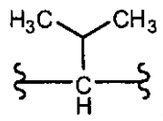
alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heteroarilsulfonilo, y $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib) en donde cada X^A que está permitido estar ausente, está ausente.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib) en donde A^{15} se selecciona de:



En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib) en donde cada V es:



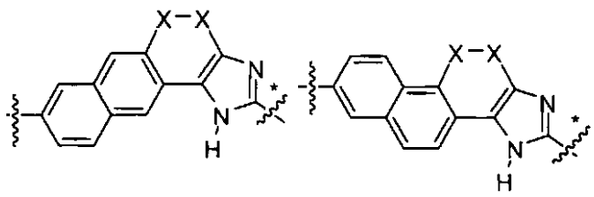
En una realización de la invención, el compuesto de formula (I) es un compuesto de formula (Ib19):

$$E^0\text{-}V^w\text{-}Z^0\text{-}P^u\text{-}M^0\text{-}A^s\text{-}L^9\text{-}P^u\text{-}Z^0\text{-}V^w\text{-}E^0 \quad \text{(Ib19)}$$

en donde:

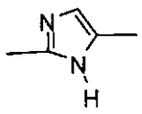
cada u es independientemente 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11; cada w es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y cada s es 0, 6, 13, o 14.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ib19) en donde L^9 es:

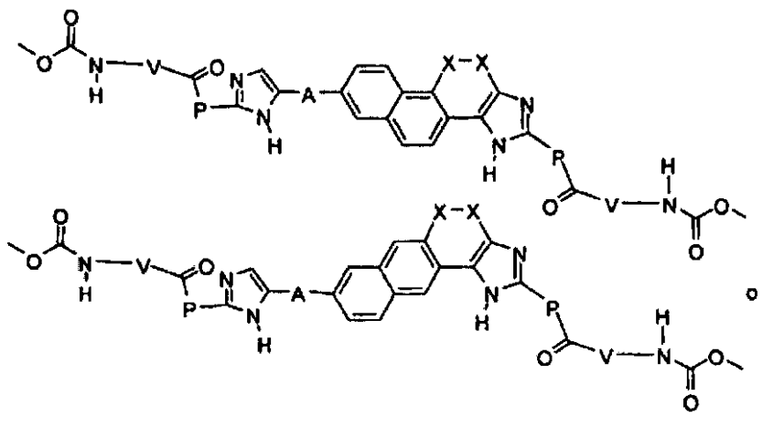


en donde X-X se selecciona de O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2, y CH_2-O-CH_2; en donde * designa el sitio de conexión a P.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ib19) en donde M^0 es:



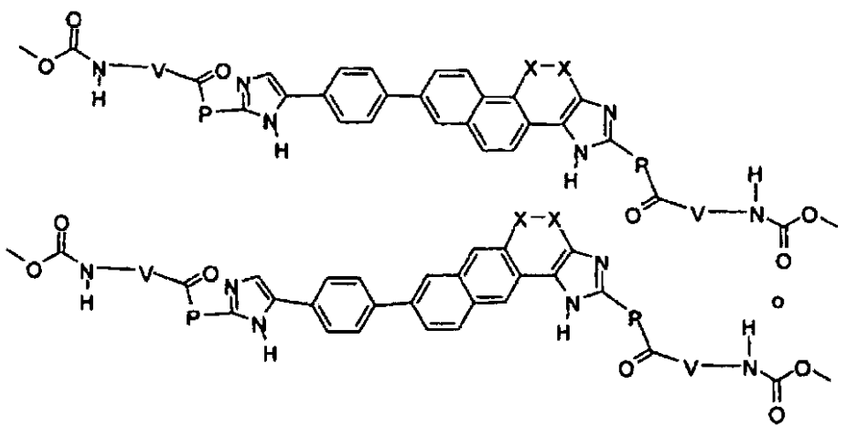
En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ib19) que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

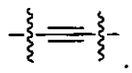
En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ib19) en donde A^0 es:

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ib19) que es:

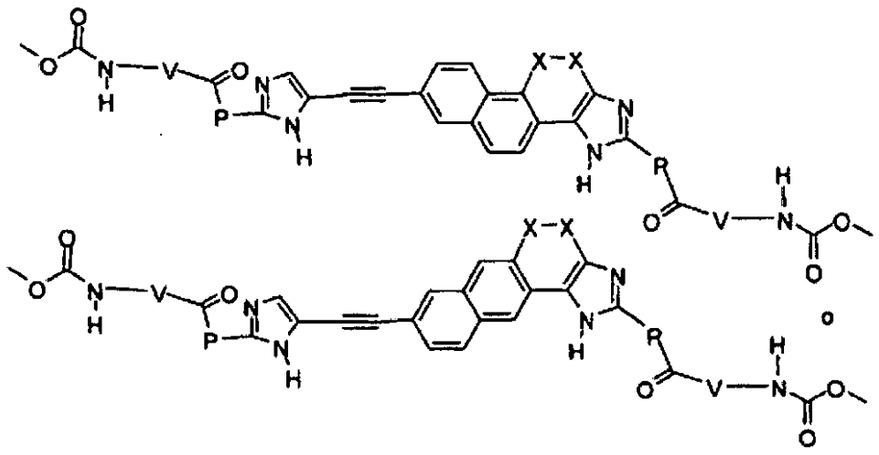


o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ib19) en donde A^6 es:

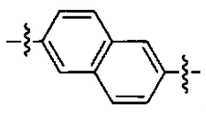


En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ib19) que es:

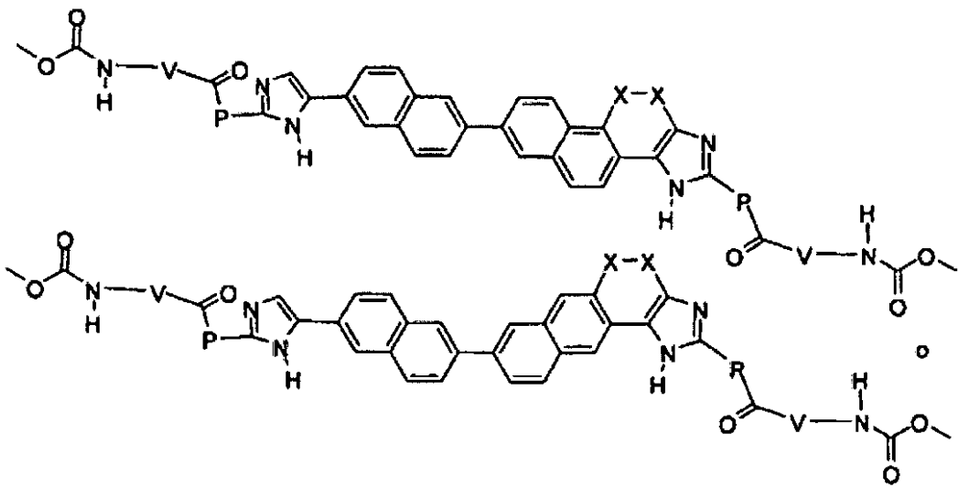


o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ib19) en donde A^{13} es:

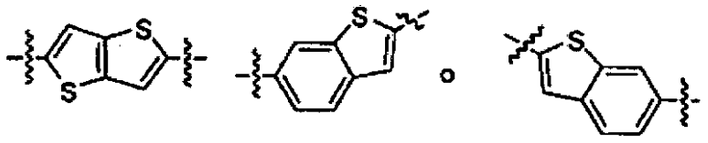


En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ib19) que es:

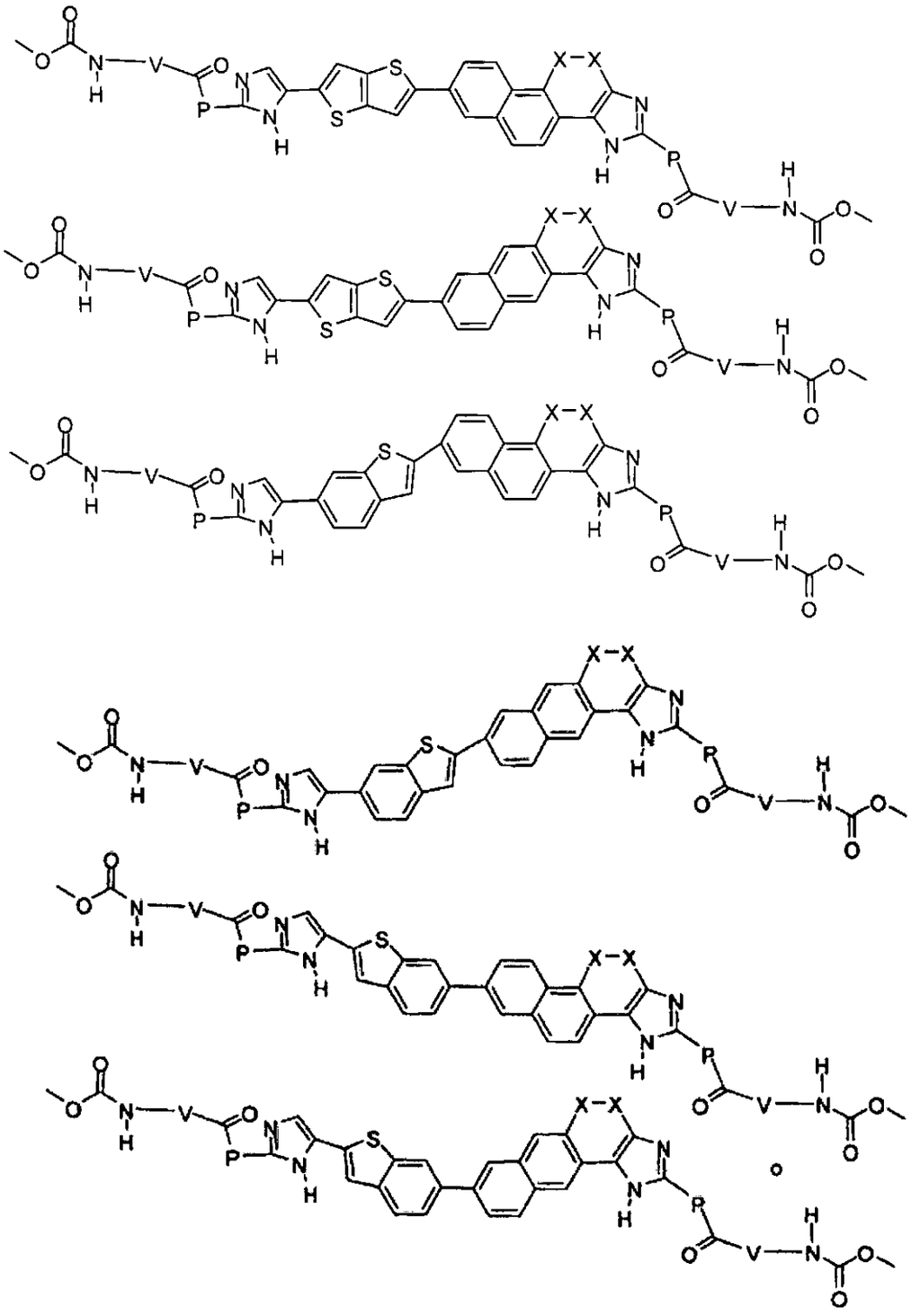


o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ib19) en donde A^{14} es:



En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ib19) que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización de la invención, el compuesto de formula (I) es un compuesto de formula (Ib20):

$$E^0\text{-}V^w\text{-}Z^0\text{-}P^u\text{-}M^0\text{-}A^0\text{-}L^4\text{-}P^u\text{-}Z^0\text{-}V^w\text{-}E^0 \quad \text{(Ib20)}$$

en donde:

cada u es independientemente 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11; y cada w es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

En una realización de la invención, el compuesto de formula (I) es un compuesto de formula (Ib21):

$$E^0\text{-}V^w\text{-}Z^0\text{-}P^{u1}\text{-}M^0\text{-}A^0\text{-}L^4\text{-}P^{u2}\text{-}Z^0\text{-}V^w\text{-}E^0 \quad \text{(Ib21)}$$

en donde:

cada u1 es 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11; u2 es 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11; y cada w es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

En una realización de la invención, el compuesto de formula (I) es un compuesto de formula (Ib22):

$$E^0\text{-}V^{w1}\text{-}Z^0\text{-}P^u\text{-}M^0\text{-}A^0\text{-}L^4\text{-}P^{u2}\text{-}Z^0\text{-}V^{w2}\text{-}E^0 \quad \text{(Ib22)}$$

en donde:

cada u es independientemente 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11; cada u2 es independientemente 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11; w1 es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y cada w2 es independientemente 1, 2, 3, 4, o 5.

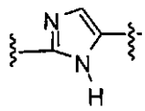
En una realización de la invención, el compuesto de formula (I) es un compuesto de formula (Ib23):

$$E^0\text{-}V^{w1}\text{-}Z^0\text{-}P^u\text{-}M^0\text{-}A^0\text{-}L^4\text{-}P^{u2}\text{-}Z^0\text{-}V^{w2}\text{-}E^0 \quad \text{(Ib23)}$$

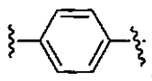
en donde:

cada u es independientemente 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11; cada u2 es independientemente 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11; w1 es independientemente 1, 2, 3, 4, o 5; y cada w2 es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

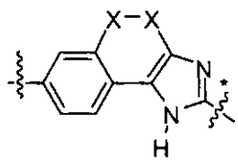
En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ib20)-(Ib23) en donde M^0 es:



En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ib20)-(Ib23) en donde A^0 es:



En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ib20)-(Ib23) en donde L^4 es:



en donde X-X se selecciona de O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2, y CH_2-O-CH_2; y en donde * designa el sitio de conexión a P.

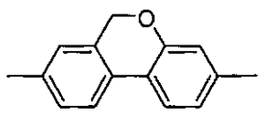
En una realización de la invención, el compuesto de formula (I) es un compuesto de formula (Ib24):

$$E^0\text{-}V^w\text{-}Z^0\text{-}P^u\text{-}M^0\text{-}A^s\text{-}L^4\text{-}P^{u2}\text{-}Z^0\text{-}V^w\text{-}E^0 \qquad \text{(Ib24)}$$

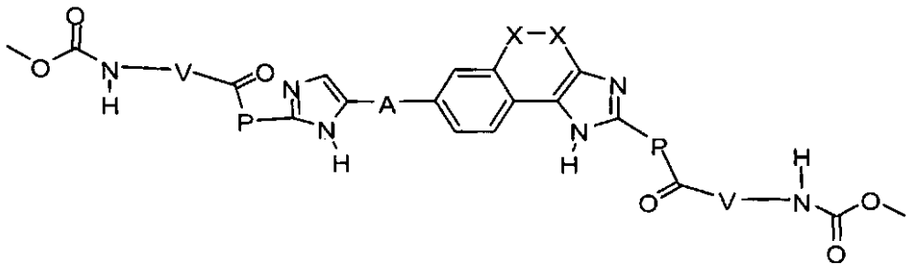
en donde:

cada u es independientemente 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11; cada u2 es independientemente 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11; cada w es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y s es 5, 6, 13, 14, 15, o 16.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ib24) en donde s es 16 y A^{16} es:

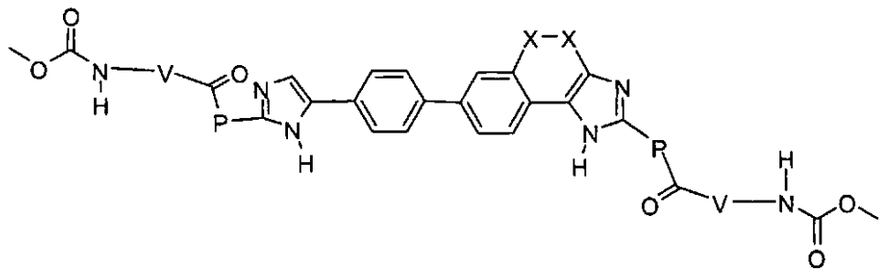


En una realización la invención provee un compuesto de formula:



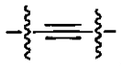
en donde X-X se selecciona de O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2, y CH_2-O-CH_2; y A es A^0; o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula:

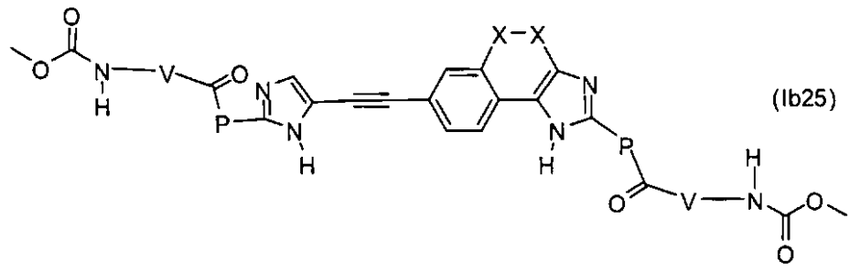


en donde X-X se selecciona de O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2, y CH_2-O-CH_2; o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ib24) en donde s es 6 y A^6 es:



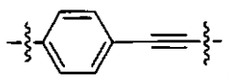
En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ib25):



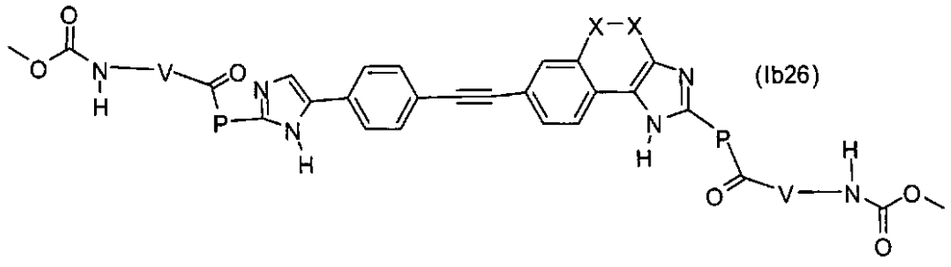
(Ib25)

en donde X-X se selecciona de O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2, y CH_2-O-CH_2; o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ib24) en donde s es 5 y A^5 es:



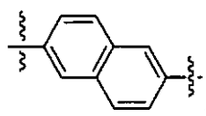
En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ib26):



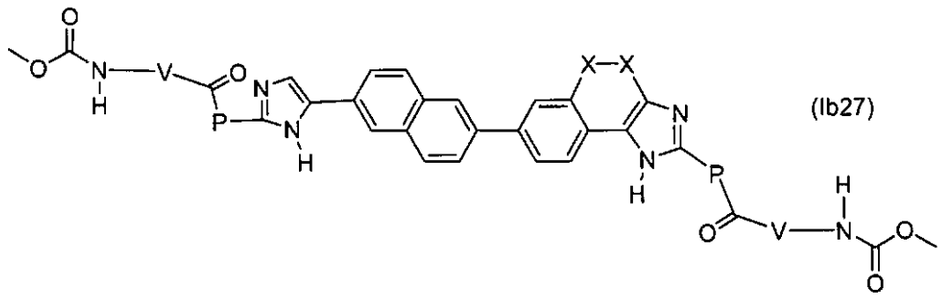
(Ib26)

en donde X-X se selecciona de O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2, y CH_2-O-CH_2; o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ib24) en donde s es 13 y A^{13} es:



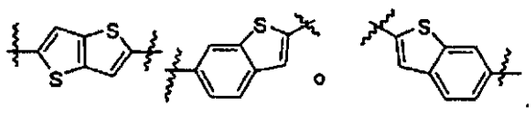
En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ib27):



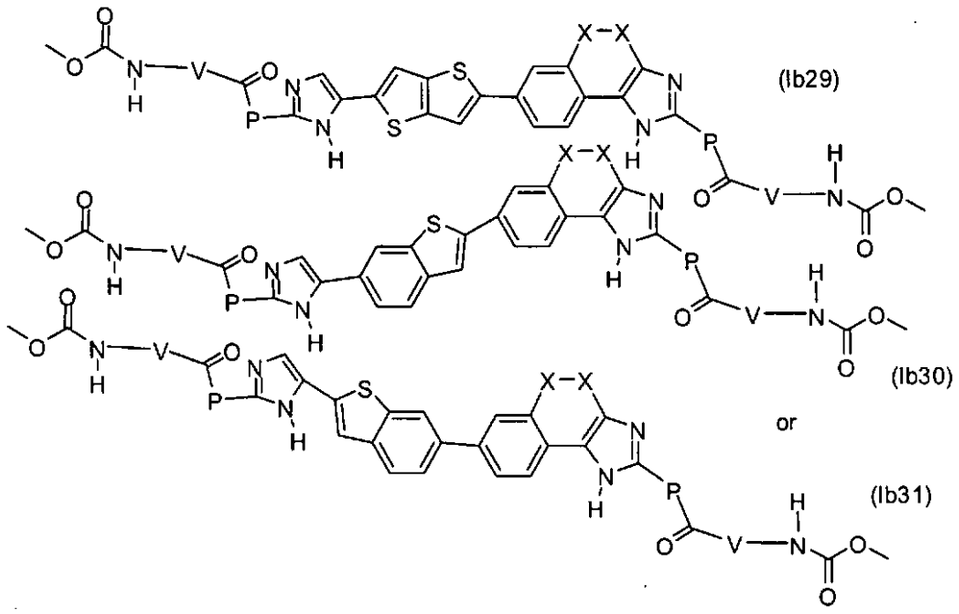
(Ib27)

en donde X-X se selecciona de O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2, y CH_2-O-CH_2; o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ib24) en donde s es 14 y A^{14} es:



En una realización la invención provee un compuesto de formula:



(Ib29)

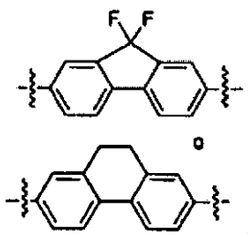
(Ib30)

or

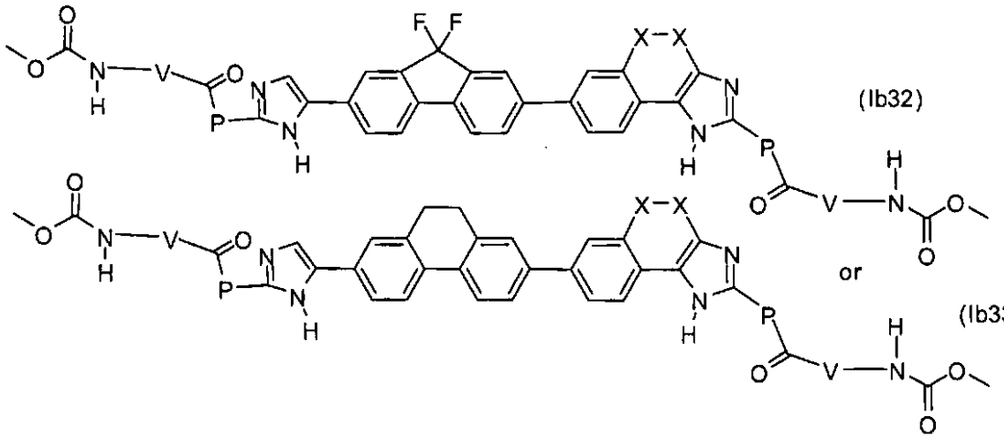
(Ib31)

en donde X-X se selecciona de O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2, y CH_2-O-CH_2; o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ib24) en donde s es 15 y A^{15} es:

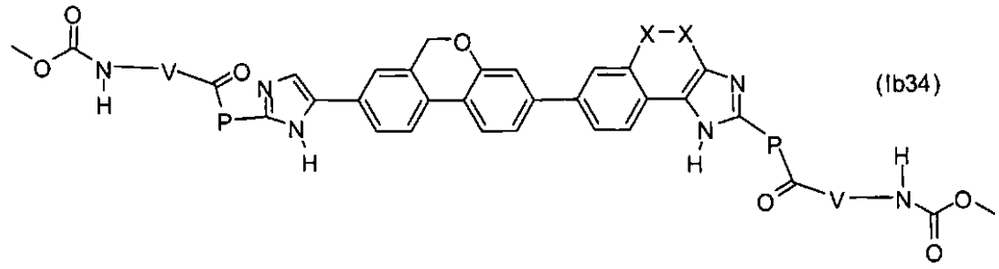


En una realización la invención provee un compuesto de formula:



en donde X-X se selecciona de O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2, y CH_2-O-CH_2; o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ib34):



en donde X-X se selecciona de O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2, y CH_2-O-CH_2; o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En otra realización específica de la invención, el compuesto de formula (Ib) es un compuesto de formula: R9-Z-P-M-A^{15}-L-P-Z-R9.

En otra realización específica de la invención, el compuesto de formula (Ib) es un compuesto de formula: R9-Z-P-M-A^{15}-L^3-P-Z-R9.

En otra realización específica de la invención, el compuesto de formula (Ib) es un compuesto de formula: R9-Z-P-M^0-A^{15}-L^3-P-Z-R9.

En otra realización específica de la invención, el compuesto de formula (Ib) es un compuesto de formula: R9-Z-P-M-A^{16}-L-P-Z-R9.

En otra realización específica de la invención, el compuesto de formula (Ib) es un compuesto de formula: R9-Z-P-M-A^{16}-L^3-P-Z-R9.

En otra realización específica de la invención, el compuesto de formula (Ib) es un compuesto de formula: R9-Z-P-M^0-A^{16}-L^3-P-Z-R9.

En otra realización específica de la invención, el compuesto de formula (Ib) es un compuesto de formula: R9-Z-P-M^9-A^{16}-L^3-P-Z-R9.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la siguiente formula (Ib50): E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-A^s-L^n -P^u-Z^v-V^w-E^x (Ib50) en donde la suma de t, s, n, u, v, w y x no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib50) en donde al menos dos de n, s, t, u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib50) en donde al menos tres de n, s, t, u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib50) en donde al menos dos de n, s, t, u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib50) en donde al menos tres de n, s, t, u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib50) en donde al menos tres de n, s, t, u, v, w o x no son cero y al menos tres de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib50) en donde al menos cuatro de n, s, t, u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib50) en donde al menos cuatro de n, s, t, u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib50) en donde al menos cuatro de n, s, t, u, v, w o x no son cero y al menos tres de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib50) en donde al menos cuatro de n, s, t, u, v, w o x no son cero y al menos cuatro de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib50) en donde la suma de n, t, u, v, w o x no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib50) en donde la suma de s, u, v, w o x no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib50) en donde al menos un u no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib50) en donde s, y al menos un t, y al menos un u no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib50) en donde al menos dos de u, w y t no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib50) en donde al menos dos de s, u, y w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib50) en donde al menos dos de s, u, y w no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib50) en donde al menos s y ambos u no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib50) en donde al menos dos de u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no son la misma letra

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib50) en donde al menos uno de u, o w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib50) en donde al menos dos de u, o w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib50) en donde al menos un u no es cero, y al menos un w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib50) en donde al menos dos de u no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib50) en donde al menos uno de w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib50) en donde al menos dos de w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib50) en donde ambos u no son cero, y al menos un w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde t es 0 o 10; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10; y s es 0, 1,2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, o 21.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde t es 0 o 10; n es 0, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10; y s es 0, 1,2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 21.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde t es 9; n es 3; y s es 3, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, o 21.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde t es 0, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o 11; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10; y s es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 21.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde t es 0; n es 0, 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, o 10; y s es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, o 20.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde t es 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,or 11; n es 4; y s es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, o 21.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde al menos uno de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde al menos dos de n, s, t, u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde al menos tres de n, s, t, u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde al menos dos de n, s, t, u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde al menos tres de n, s, t, u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde al menos tres de n, s, t, u, v, w o x no son cero y al menos tres de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde al menos cuatro de n, s, t, u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde al menos cuatro de n, s, t, u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde al menos cuatro de n, s, t, u, v, w o x no son cero y al menos tres de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde al menos cuatro de n, s, t, u, v, w o x no son cero y al menos cuatro de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde la suma de n, t, u, v, w o x no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde la suma de s, u, v, w o x no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde al menos un u no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde s, y al menos un t, y al menos un u no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde al menos dos de u, w y t no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde al menos dos de s, u, y w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde al menos dos de s, u, y w no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde al menos s y ambos u no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde al menos dos de u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde al menos uno de u, o w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde al menos dos de u, o w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde al menos un u no es cero, y al menos un w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde al menos dos de u no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde al menos uno de w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde al menos dos de w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib50) en donde ambos u no son cero, y al menos un w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la siguiente formula (Ib51): E^x-V^w-Z^v-P^u-M^9-A^s-L^3 -P^u-Z^v-V^w-E^x (Ib51) en donde s es 0, 1, 2, 5, 6, o 7.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib51) en donde al menos uno de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib51) en donde al menos dos de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib51) en donde al menos tres de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib51) en donde al menos cuatro de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib51) en donde al menos dos u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib51) en donde al menos tres de u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib51) en donde al menos tres de u, v, w o x no son cero y al menos tres de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib51) en donde al menos cuatro de u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib51) en donde la suma de u, v, w y x no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib51) en donde al menos uno de u, o w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib51) en donde al menos dos de u, o w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib51) en donde al menos un u no es cero, y al menos un w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib51) en donde ambos u no son cero, y al menos un w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib51) en donde al menos un u no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib51) en donde ambos u no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib51) en donde al menos uno de w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib51) en donde ambos w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la siguiente formula (Ib52): E^x-V^w-Z^v-P^u-M^0-A^0-L^4 -P^u-Z^v-V^w-E^x (Ib52).

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib52) en donde al menos uno de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib52) en donde al menos dos de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib52) en donde al menos tres de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib52) en donde al menos cuatro de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib52) en donde al menos dos u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib52) en donde al menos tres de u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib52) en donde al menos tres de u, v, w o x no son cero y al menos tres de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib52) en donde al menos cuatro de u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes a cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib52) en donde la suma de u, v, w y x no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib52) en donde al menos uno de u, o w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib52) en donde al menos dos de u, o w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib52) en donde al menos un u no es cero, y al menos un w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ib52) en donde ambos u no son cero, y al menos un w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib52) en donde al menos un u no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib52) en donde ambos u no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib52) en donde al menos uno de w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la formula (Ib52) en donde ambos w no son cero.

Compuestos de formula (Ic)

En una realización de la invención, el compuesto de formula (I) es un compuesto de formula (Ic):

E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E (Ic)

en donde:

cada A se selecciona de $-A^s$;

cada M se selecciona de $-M^t$;

cada P se selecciona de $-P^u$;

cada Z se selecciona de $-Z^v$;

cada V se selecciona de $-V^w$;

cada E se selecciona de $-E^x$;

cada s es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 21;

cada t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o 11;

cada u es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, o 14;

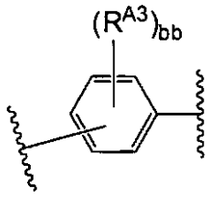
cada v es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

cada w es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21;

cada x es 0 o 1;

en donde la suma de s, t, u, v, w, y x no es 0;

cada A^0 es independientemente:



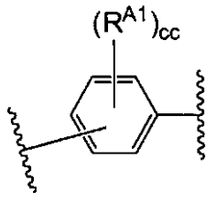
en donde:

cada R^{A3} se selecciona independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo; R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloaquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo; y cada

bb es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4; o

cada A^0 es independientemente un anillo heteroaromático de seis miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{A3};

cada A^1 es independientemente:



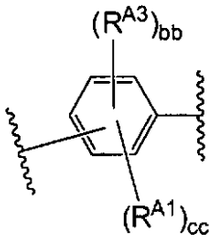
en donde:

cada R^{A1} se selecciona independientemente de ciano, nitro, SOR4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo;

cada cc es independientemente 1, 2, 3, o 4;

cada A^2 es independientemente:



en donde:

cada R^{A1} se selecciona independientemente de ciano, nitro, SOR4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo and cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R^{A3} se selecciona independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, -NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo; R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloaquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo;

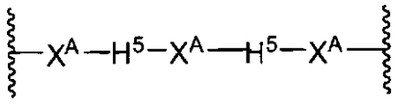
R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, aril, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloaquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada bb es 0, 1, 2, 3, o 4; cada cc es 1, 2, 3, o 4; y la suma de bb y cc es 1, 2, 3, o 4;

cada A^3 es independientemente un anillo heteroaromático de seis miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, cuyo anillo está sustituido con

uno o más grupos R^{A1}, y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{A3};

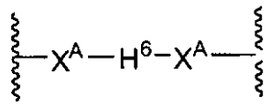
cada A^4 es independientemente:



en donde:

cada H^5 es independientemente un anillo fenilo o un anillo heteroaromático de seis miembros, cuyo H^5 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente

cada A^5 es independientemente:

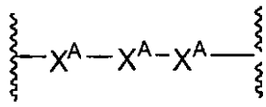


en donde:

cada H^6 es independientemente un anillo fenilo o un anillo heteroaromático de seis miembros, cuyo H^6 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR,

CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente; siempre y cuando al menos un X^A esté presente;

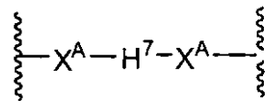
cada A^6 es independientemente:



en donde:

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, alenilo, alquinilo, o ausente; siempre y cuando que al menos un X^A esté presente;

cada A^7 es independientemente:

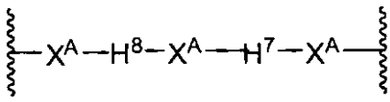


en donde:

cada H^7 es independientemente un anillo heteroaromático de cinco miembros, cuyo H^7 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente;

cada A^8 es independientemente:



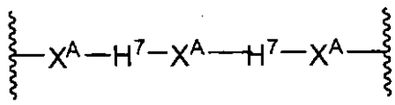
en donde:

cada H^7 es independientemente un anillo heteroaromático de cinco miembros, cuyo H^7 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada H^8 es independientemente un anillo fenilo, cuyo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente;

cada A^9 es independientemente:

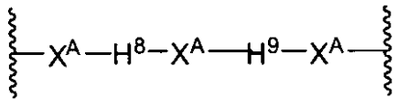


en donde:

cada H^7 es independientemente un anillo heteroaromático de cinco miembros, cuyo H^7 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente;

cada A^{10} es independientemente:



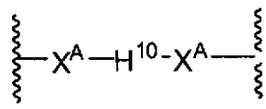
en donde:

cada H^8 es independientemente un anillo fenilo, cuyo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada H^9 es independientemente un anillo heteroaromático de seis miembros, cuyo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente

cada A^{11} es independientemente:



en donde:

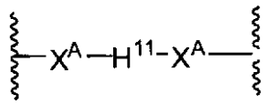
cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente;

cada H^{10} es independientemente un sistema de anillo bicíclico de 5-15 carbonos insaturado, parcialmente insaturado o saturado que está opcionalmente fusionado a un arilo, cuyo H^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alcoxi,

alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, -NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquilo)alquilo, y (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo; and

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo

cada A^{12} es independientemente:



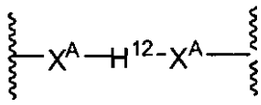
en donde:

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente;

cada H^{11} es independientemente un sistema de anillo bicíclico de 5-15 carbonos insaturado, parcialmente insaturado o saturado que contiene uno o más heteroátomos, que está opcionalmente fusionado a un arilo, cuyo H^{11} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, -NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquilo)alquilo, y (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

cada A^{13} es independientemente:

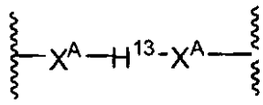


en donde:

cada H^{12} es independientemente un carbociclo bicíclico aromático fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente;

cada A^{14} es independientemente:

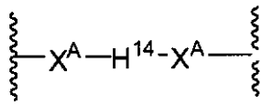


en donde:

cada H^{13} es independientemente un heterociclo bicíclico aromático fusionado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente;

cada A^{15} es independientemente:

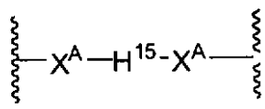


en donde:

cada H^{14} es independientemente un carbociclo tricíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente;

cada A^{16} es independientemente:

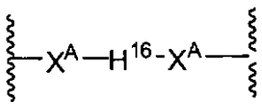


en donde:

cada H^{15} es independientemente un heterociclo tricíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente;

cada A^{17} es independientemente:

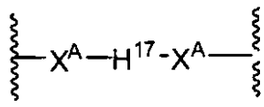


en donde:

cada H^{16} es independientemente un sistema de anillo carbocíclico bicíclico fusionado en donde un anollo es aromático y otro anillo está parcialmente o totalmente saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente;

cada A^{18} es independientemente:

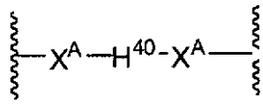


en donde:

cada H^{17} es independientemente un sistema de anillo bicíclico fusionado que comprende al menos un heteroátomo, en donde un anillo es aromático y otro anillo está parcialmente o totalmente saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente;

cada A^{21} es independientemente:



en donde:

cada H^{40} es independientemente un sistema de anillo monocíclico anti-aromático o carbocíclico fusionado, cuyo sistema de anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

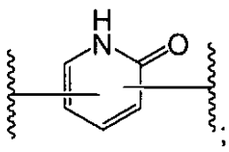
cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente;

cada M^0 es independientemente un grupo heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido con uno o más alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, haloalquilo, (NR^aR^b)carbonilo y trialquilsililalcoxialquilo;

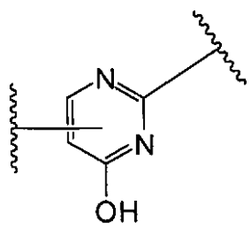
cada M^1 se selecciona independientemente de –C(=O)NH-, –C(=O)NH-$C(R^M)_2$-, -NHC(=O) -, -$C(R^M)_2$NHC(=O)-, –NHC(=O)NR^M-, –NHC(=O)O -; en donde cada R^M se selecciona independientemente de H y alquilo;

cada M^2 es independientemente un anillo heteroaromático de seis miembros, cuyo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

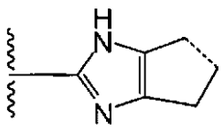
cada M^3 es independientemente:



cada M^4 es independientemente:



cada M^5 es independientemente:



en donde el enlace designado con --- está fusionado a un anillo definido para P;

cada M^6 es independientemente un sistema de anillo puenteado bicíclico que comprende 5-15 átomos, en donde al menos uno de los átomos es un heteroátomo;

cada M^7 es independientemente un pirid-di-ilo;

cada M^8 es independientemente anillo de cinco miembros parcialmente saturado o saturado que comprende uno o más heteroátomos y que está opcionalmente sustituido con uno o dos oxo;

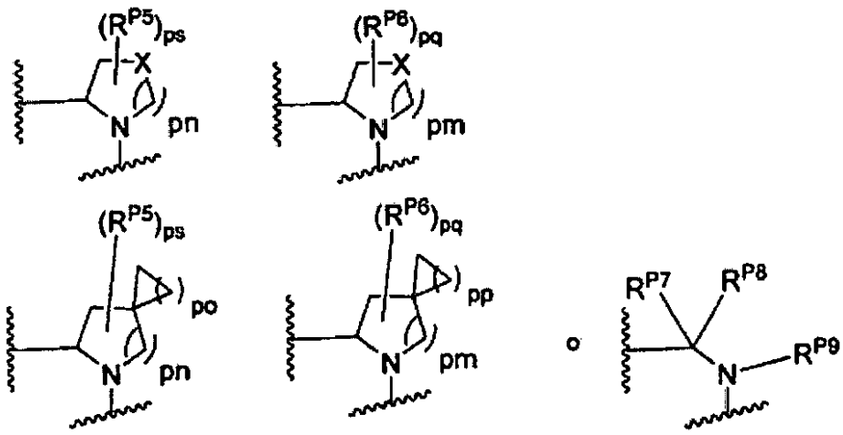
cada M^9 es independientemente un sistema de anillo heterocílico biclícilo fusionado saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más R^{P11};

cada M^{10} es independientemente un grupo heteroarilo de cinco miembros;

cada M^{11} es independientemente un sistema de anillo heterocíclico tricíclico fusionado saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más oxo halo, $-R^{M7}$, $-O^{M7}$, $-SR^{M7}$, $-N(R^{M7})_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$, $-C(=O)R^{M7}$, $-OC(=O)R^{M7}$, $-C(O)O^{M7}$, $-C(=O)NR^{M7}$, $-S(=O)R^{M7}$, $-S(=O)_2O^{M7}$, $-S(=O)_2R^{M7}$, $-OS(=O)_2O^{M7}$, o $-S(=O)_2NR^{M7}$;

cada R^{M7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

cada P^0 es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn o pm es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con one o dos grupos aquilo;

cada R^{P5} y R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; R^{Pa} y R^{Pb} son cada uno independientemente H, alquilo, arilo, o arilalquilo; o R^{Pa} y R^{Pb} tomados junto con el átomo al cual están unidos, forman un heterociclo;

pq y ps son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

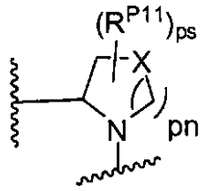
pm y pn son independientemente 0, 1, o 2;

po y pp son independientemente 1, 2, o 3;

R^{P7} y R^{P8} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, alcoxialquilo, alquilo, haloalquilo, y $(NR^{Pa}R^{Pb})$alquilo; o R^{P7} y R^{P8}, tomados junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo saturado de cinco o seis miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de NR^{Pz}, O, y S; en donde R^{Pz} se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R^{P9} se selecciona de hidrógeno y alquilo;

cada P^1 es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

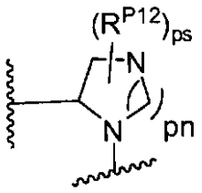
al menos un R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterocicloxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi,, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$alquilo, $(NR^{hh}R^h)$carbonilo, en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros; en donde cada R^{hh} es independientemente arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heteroarilsulfonilo, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; y el resto de R^{P11} son

seleccionados independientemente de R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterocicloxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

ps es 1, 2, 3, o 4;

pn es 0, 1, o 2;

cada P^2 es independientemente:



en donde:

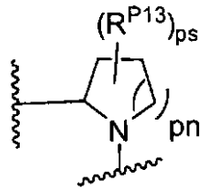
cada R^{P12} se selecciona independientemente de R^{P5}, R^{P11},-C(=O)O^h, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterocicloxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi,, cicloalquiloxi,, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alkoxiamino, aril, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo,

alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

ps es 1, 2, 3, o 4;

pn es 0, 1, o 2;

cada P^3 es independientemente un anillo de la formula:



en donde:

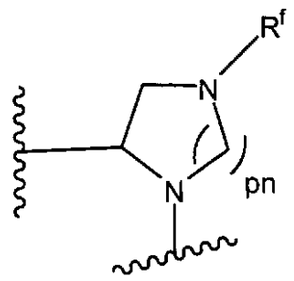
el anillo está sustituido con uno o más oxo grupos;

cada R^{P13} se selecciona independientemente de R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterocicloxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi,, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alkoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

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

pn es 0, 1, o 2;

cada P^4 es independientemente un anillo de la formula:



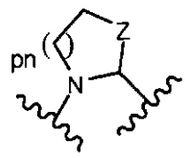
en donde:

el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{P14} que son seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, aril, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; y cuando dos grupos R^{P14} que están unidos al mismo carbono, cuando son tomados junto con el carbono al cual están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-6 miembros;

pn es 0, 1, o 2;

cada R^f es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, aril, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)O^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; o cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^5 es independientemente un anillo de la formula:



en donde:

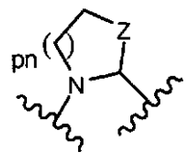
el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{P15} que son seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; y cuando dos grupos R^{P15} que están unidos al mismo carbono, cuando se toman junto con el carbono al cual están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-6 miembros;

pn es 0, 1, o 2;

Z es O, S, S(=O), $S(=O)_2$, o NR^f;

cada R^f es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)O^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; o cuando dos R^h grupos están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^6 es independientemente un anillo de la formula:



en donde:

el anillo está sustituido con uno o más oxo y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{P16} que son seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

Z es O, S, S(=O), $S(=O)_2$, o NR^f;

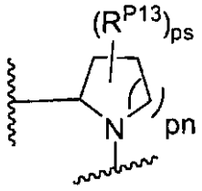
pn es 0, 1, o 2;

cada R^f es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)O^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; o cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^7 es un anillo heterocíclico bicíclico puenteado de 5-15 miembros que está unido al resto del compuesto de formula I mediante un enlace a N o

mediante un enlace a C; en donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{P6} y R^{P11};

cada P^8 es independientemente un anillo de la formula:



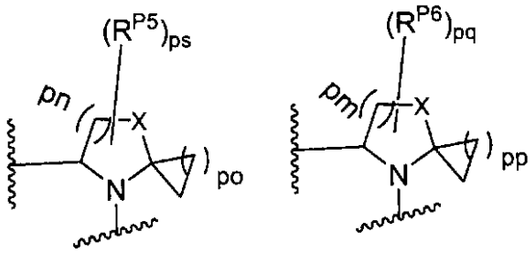
en donde:

ps es 2, 3, 4, 5, o 6;

pn es 0, 1 o 2;

cada R^{P13} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; en donde en al menos un caso, dos grupos R^{P13} que están unidos al mismo carbono son tomados junto con el carbono al cual están unidos y foman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

cada P^{10} es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn o pm es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

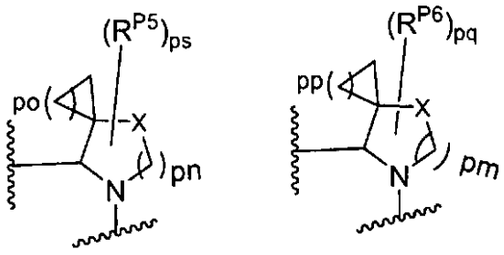
cada R^{P5} y R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq y ps son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm y pn son independientemente 0, 1, o 2;

po y pp son independientemente 1, 2, o 3;

cada P^{11} es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn o pm es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

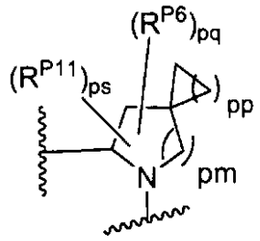
cada R^{P5} y R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq y ps son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm y pn son independientemente 0, 1, o 2;

po y pp son independientemente 1, 2, o 3;

cada P^{12} es independientemente:



en donde:

cada R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm es independientemente 0, 1, o 2;

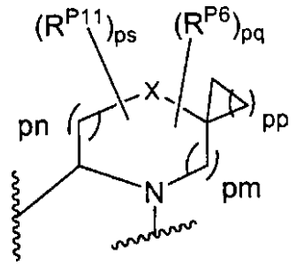
pp es independientemente 1, 2, o 3;

ps es 1, 2, 3, o 4;

R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterocicloxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi,, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$alquilo, $(NR^{hh}R^h)$carbonilo, en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros; en donde cada R^{hh} es independientemente arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo,

aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heteroarilsulfonilo, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; y el resto de R^{P11} son seleccionados independientemente de R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterocicloxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi,, cicloalquiloxi,, oxo, heterociclil; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^{13} es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, o NR^h;

cada R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm y pn son independientemente 0, 1, o 2 pero la suma de pn y pm es mayor que cero;

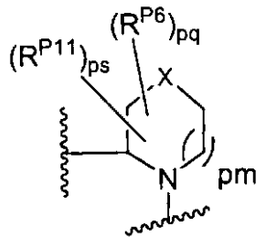
pp son independientemente 1, 2, o 3;

ps es 1, 2, 3, o 4;

cada R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterocicloxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi,, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$alquilo, $(NR^{hh}R^h)$carbonilo, en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros; en donde cada R^{hh} es independientemente arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heteroarilsulfonilo, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$, R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterocicloxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi,, cicloalquiloxi,, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h

están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^{14} es independientemente:



en donde:

el anillo está sustituido con uno o más grupos oxo;

X es NR^f;

cada R^f es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)O^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; o cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm es independientemente 0, 1, o 2;

ps es 1, 2, 3, o 4;

R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterocicloxialquiloxi, NR^hR^halquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi,, cicloalquiloxi, oxo, heterociclil; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, o sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

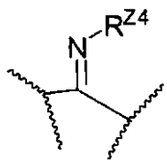
cada $-Z^0-$ es $-C(=O)-$ o $-C(=S)-$;

cada $-Z^1-$ es independientemente un enlace, o $-C(R^{Z1})_2-$; en donde cada R^{Z1} es independientemente H, alquilo, haloalquilo, o halo;

cada $-Z^2-$ es independientemente cicloalquilo(C_3-C_8) saturado o parcialmente insaturado que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

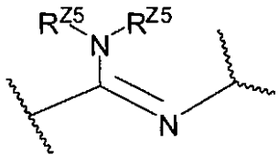
cada $-Z^3-$ es independientemente anillo heterocícilo o heteroarilo de 4-8 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada $-Z^4-$ es independientemente:



en donde cada R^{Z4} es independientemente H, alquilo, ciano, arilo, o heteroarilo;

cada $-Z^5-$ es independientemente:



en donde cada R^{Z5} es independientemente H, alquilo, ciano, arilo, o heteroarilo; o dos R^{Z5} junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-8 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más oxo y con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada $-Z^6-$ es independientemente $-C(R^{Z1})-$ y tiene doble enlace a P; en donde R^{Z1} es independientemente H, alquilo, haloalquilo, o halo;

cada E^0 es independientemente $-NR^{Ec}R^{Ed}$ en donde

R^{Ec} y R^{Ed} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alqueniloxicarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilosulfonilo, formilo, haloalcoxicarbonilo, heterociclilo, heterociclilalcoxicarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo,

heterociclilcarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, (NR^eR^f)alquilo, (NR^eR^f)alquilcarbonilo, (NR^eR^f)carbonilo, (NR^eR^f)sulfonilo, -C(NCN)O', y - $C(NCN)NR^XR^Y$, en donde R' se selecciona de alquilo y fenilo no sustituido, y en donde la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterociclilalquilo, y el heterociclilalquilocarbonilo está además opcionalmente sustituida con un grupo $-NR^eR^f$; y en donde el arilo, la parte arilo del arilalcoxicarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxicarbonilo, y el arilsulfonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalcoxicarbonilo, el heterociclilalquilo, el heterociclilalquilcarbonilo, el heterociclilcarbonilo, y el heterocicliloxicarbonil están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

cada E^1 es independientemente $-OC(=O)NR^{Ee}R^{Ef}$ en donde cada R^{Ee} y R^{Ef} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alqueniloxicarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilosulfonilo, formilo, haloalcoxicarbonilo, heterociclilo, heterociclilalcoxicarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, (NR^eR^f)alquilo, (NR^eR^f)alquilcarbonilo, (NR^eR^f)carbonilo, (NR^eR^f)sulfonilo, -C(NCN)O', y

- $C(NCN)NR^XR^Y$, en donde R' se selecciona de alquilo y fenilo no sustituido, y en donde la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterociclilalquilo, y el heterociclilalquilocarbonil están además opcionalmente sustituidas con un grupo

$-NR^eR^f$; y en donde el arilo, la parte arilo del arilalcoxicarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxicarbonilo, y el arilsulfonilo, el

heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalcoxicarbonilo, el heterociclilalquilo, el heterociclilalquilcarbonilo, el heterociclilcarbonilo, y el heterocicliloxicarbonil están además opcionalmente sustituidas con undo, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro; o en donde R^{Ee} y R^{Ef}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo;

cada V^0 es independientemente H, alquilo, arilalquilo, alquenilo, CO, cicloaquilalquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, alcoxialquilcarbonilalquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilsulfanilalquilo, arialcoxialquilcarbonilalquilo, carboxialquilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilalquilo, hidroxialquilo, NRRCOalquilo, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo;
y en donde el arilalquil el alquilo puede estar sustituido con hasta tres grupos arilo, y la parte alquilo del arilalquilo está además opcionalmente sustituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquiocarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxi;
y la parte arilo puede estar sustituida con 1, 2, 3, 4, o 5 substituents seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$alquilo, oxo, y $-P(O)O_2$, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no está sustituida y en donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo está además opcionalmente sustituida con uno, dos o tres

sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

y el heterociclilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, (NR^XR^Y)alquilo, y oxo, en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no están sustituidas y en donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo; la parte arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonil están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

cada V^1 es independientemente cianoalquilo, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$; R^{Va} y R^{Vb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^2 es independientemente haloalquilo, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$; R^{Va} y R^{Vb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^3 es independientemente alquilo, el cual está sustituido con uno o más oxo, y el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos

seleccionados independientemente de cicloalquilo, halo, arilo, alquenilo, y ciano;

cada V^4 es independientemente haloalcoxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y NRaRbC(=O)O-; Ra y Rb se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^5 es independientemente alquilsulfonilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^6 es independientemente arilsulfonilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^7 es independientemente heterociclosulfonilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^8 es independientemente espirocicloalquilo, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo,

heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^9 es independientemente espirocicloaquilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{10} es independientemente cicloalquilo bicíclico fusionado, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{11} es independientemente cicloalquilalquilo bicíclico fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{12} es independientemente cicloalquilo bicíclico puenteado, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{13} es independientemente cicloalquilalquilo bicíclico puenteado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo,

heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{14} es independientemente ariloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{15} es independientemente arilalcoxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{16} es independientemente cicloalquiloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{17} es independientemente cicloalquilalquiloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{18} es independientemente heterocicloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo,

heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{19} es independientemente heterocicloalquiloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{20} es independientemente heteroariloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo; y

cada V^{21} es independientemente heteroarilalquilalcoxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo.

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ic) comprende: M^0-A-A-M^0, M^0-A-A-M^9, M^9-A-A-M^0, o M^9-A-A-M^9, M^{10}-A-A-M^0, M^0-A-A-M^{10}, M^{10}-A-A-M^9, M^9-A-A-M^{10}, o M^{10}-A-A-M^{10}.

En otra realización específica de la invención –A-A- es $-A^0$-A^5-.

En otra realización específica de la invención –A-A- es $-A^0$-A^{13}-.

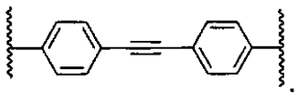
En otra realización específica de la invención –A-A- es $-A^{13}$-A^{13}-.

En otra realización específica de la invención –A-A- es $-A^0$-A^{11}-.

En otra realización específica de la invención –A-A- es $-A^{13}$-A^6-.

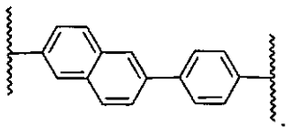
En otra realización específica de la invención un A es A^0 y un A es A^5, en donde un X^A en el A^5 está ausente y el otro X^A en el A^5 es alquinilo.

En otra realización específica de la invención $-A^0-A^5-$ tiene la siguiente estructura:



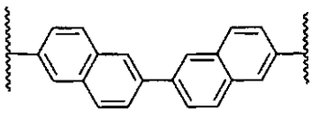
En otra realización específica de la invención un A es A^0 y un A es A^{13}, en donde ambos X^A en el A^{13} están ausentes.

En otra realización específica de la invención $-A^0-A^{13}-$ tiene la siguiente estructura:



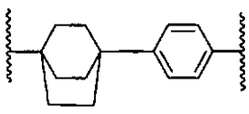
En otra realización específica de la invención A-A es $A^{13}-A^{13}$, en donde todos los X^A en ambos A^{13} están ausentes.

En otra realización específica de la invención $-A^{13}-A^{13}-$ tiene la siguiente estructura:



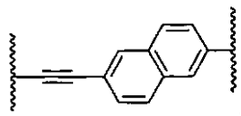
En otra realización específica de la invención A-A- es A^0-A^{11} en donde todos los X^A tanto en A^0 como en A^{11}, están ausentes o son alquinilo.

En otra realización específica de la invención $-A^0-A^{11}-$ tiene la siguiente estructura:



En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ic) comprende un A^{13} y un A^6 en donde todos los X^A en el A^{13} están ausentes.

En otra realización específica de la invención$-A^{13}-A^6-$ tiene la siguiente estructura:

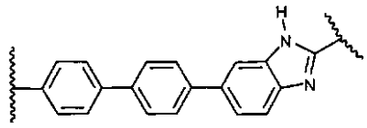


En otra realización específica de la invención M^0 es imidazolilo y M^9 es bencimidazolilo.

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ic) comprende dos A^0 y un M es M^9.

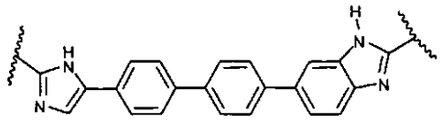
En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ic) comprende dos A^0 y un M es M^0 y otro M es M^9.

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ic) comprende A^0-A^0-M^9 cuyo tiene la siguiente estructura:



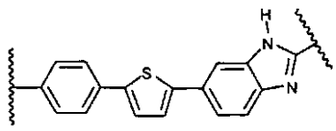
En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ic) comprende M^0-A^0-A^0-M^9.

En otra realización específica de la invención M^0-A^0-A^0-M^9 tiene la siguiente estructura:



En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ic) comprende A^0-A^7-M^9.

En otra realización específica de la invención A^0-A^7-M^9 tiene la siguiente estructura:



En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ic) comprende uno o dos M y cada M es M^0.

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ic) comprende uno o dos M y cada M es imidazolilo.

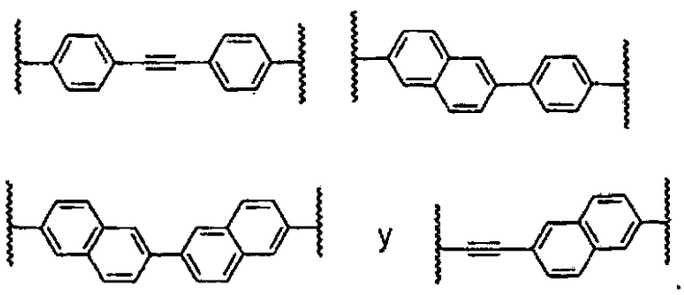
En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ic) comprende uno o dos M y cada M es M^9.

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ic) comprende uno o dos M y cada M es bencimidazolilo.

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ic) comprende dos M en donde un M es M^0 y un M es M^9.

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ic) comprende dos M en donde un M es imidazolilo y un M es bencimidazolilo.

En otra realización específica de la invención A-A se selecciona de:



En otra realización específica de la invención –M-A-A-M- se selecciona de M^0-A-A-M^0, M^0-A-A-M^9, M^9-A-A-M^0, y M^9-A-A-M^9.

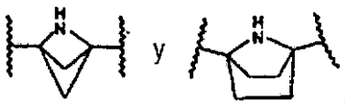
En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ic) M-A-A-M se selecciona de M^{10}-A-A-M^0, M^0-A-A-M^{10}, M^{10}-A-A-M^9, M^9-A-A-M^{10}, y M^{10}-A-A-M^{10}.

En otra realización específica de la invención cada M es independientemente un anillo heteroarilo de 5 miembros.

En otra realización específica de la invención cada M es 2,4-imidazoldiilo.

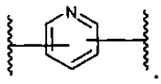
En otra realización específica de la invención M es M^6.

En otra realización específica de la invención M se selecciona de:



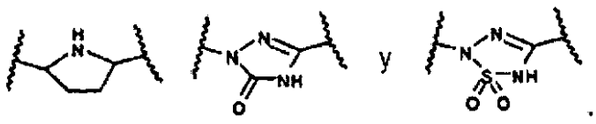
En otra realización específica de la invención M es M^7.

En otra realización específica de la invención M es:

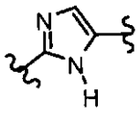


En otra realización específica de la invención M es M^8.

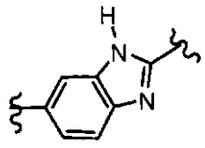
En otra realización específica de la invención M se selecciona del grupo que consiste de:



En otra realización específica de la invención M^0 es :



En otra realización específica de la invención M es M^9 que es:



En otra realización específica de la invención la suma de s, t, u, v, w, y x no es 0;

En otra realización específica de la invención al menos dos de s, t, u, v, w, y x son diferentes de 0.

En otra realización específica de la invención al menos tres de s, t, u, v, w, y x son diferentes de 0.

En otra realización específica de la invención al menos cuatro de s, t, u, v, w, y x son diferentes de 0.

En otra realización específica de la invención al menos cinco de s, t, u, v, w, y x son diferentes de 0.

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ic) es un compuesto de formula (Ic1): E^0-V^0-Z^0-P-M^0-A^{13}-A^6-M-P-Z^0-V^0-E^0 (Ic1) o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ic) es un compuesto de formula (Ic2): E^0-V^0-Z^0-P-M^9-A^{13}-A^6-M-P-Z^0-V^0-E^0 (Ic2) o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ic) es un compuesto de formula (Ic3): E^0-V^0-Z^0-P-M^{10}-A^{13}-A^6-M-P-Z^0-V^0-E^0 (Ic3) o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ic) es un compuesto de formula (Ic4): E^0-V^0-Z^0-P-M^{11}-A^{13}-A^6-M-P-Z^0-V^0-E^0 (Ic4) o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

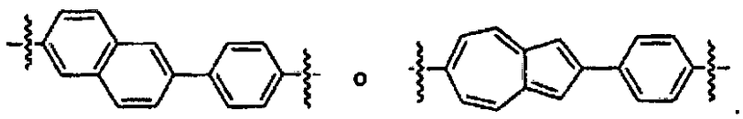
En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ic) es un compuesto de formula (Ic5): E^0-V^0-Z^0-P-M^0-A^{13}-A^0-M-P-Z^0-V^0-E^0 (Ic5) o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ic) es un compuesto de formula (Ic6): E^0-V^0-Z^0-P-M^9-A^{13}-A^0-M-P-Z^0-V^0-E^0 (Ic6) o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

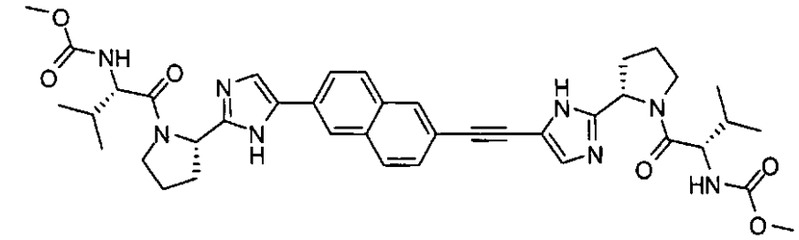
En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ic) es un compuesto de formula (Ic7): E^0-V^0-Z^0-P-M^{10}-A^{13}-A^0-M-P-Z^0-V^0-E^0 (Ic7) o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

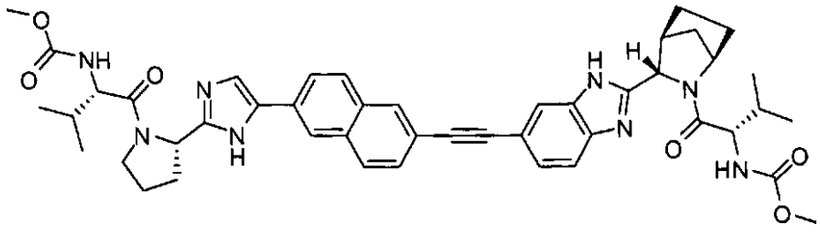
En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ic) es un compuesto de formula (Ic8): E^0-V^0-Z^0-P-M^{11}-A^{13}-A^0-M-P-Z^0-V^0-E^0 (Ic8) o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

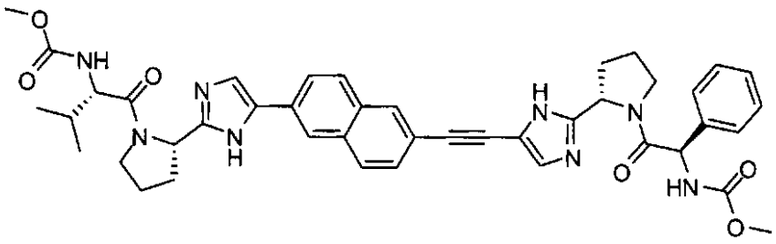
En otra realización específica de la invención A^{13}-A^0 es:

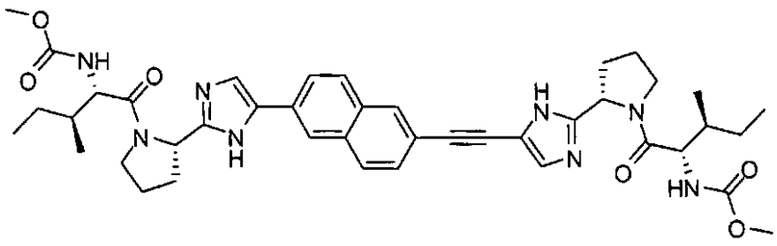


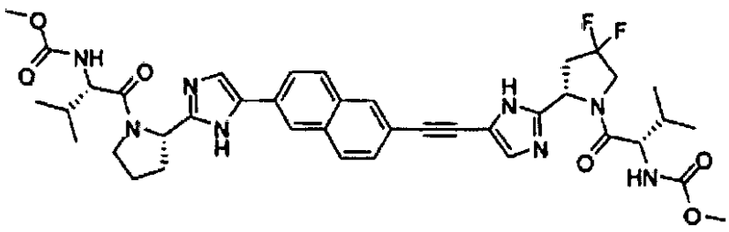
En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ic) es:

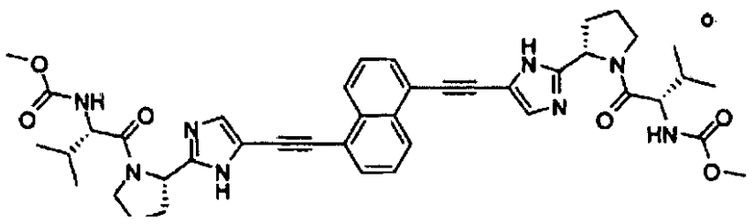






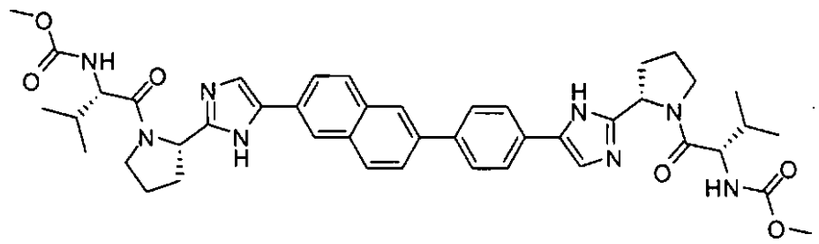


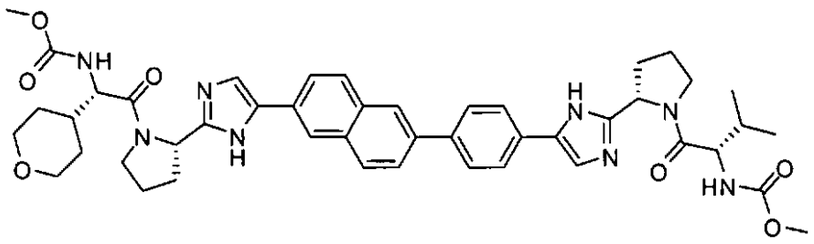


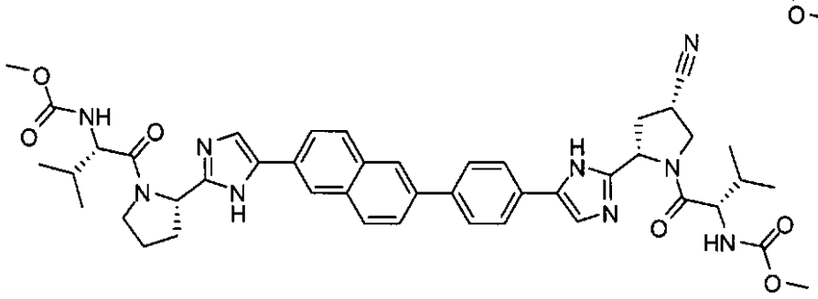


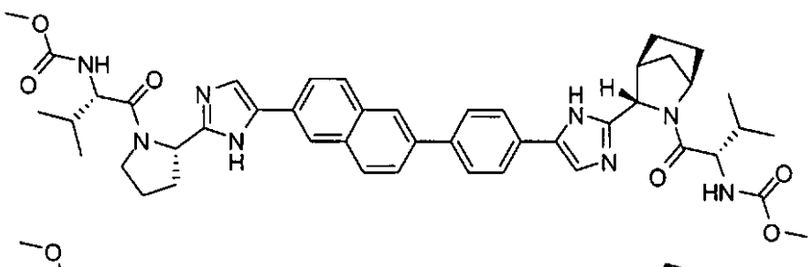
o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

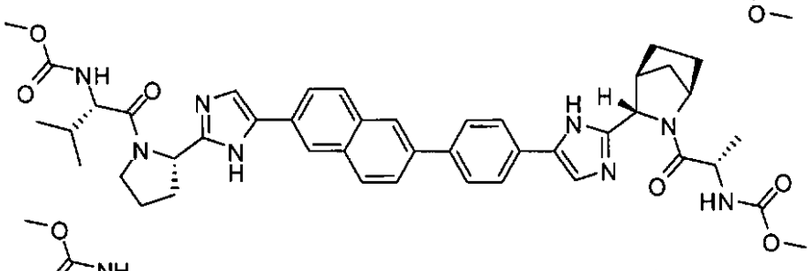
En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ic) es:

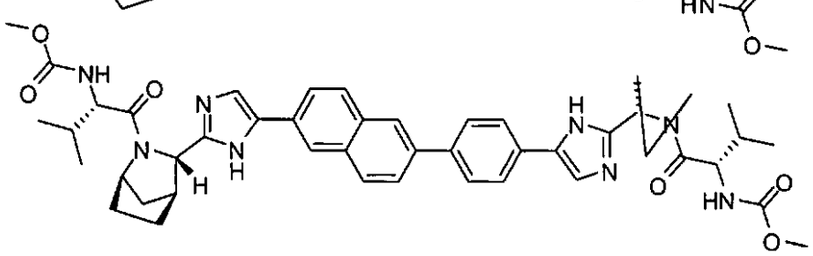


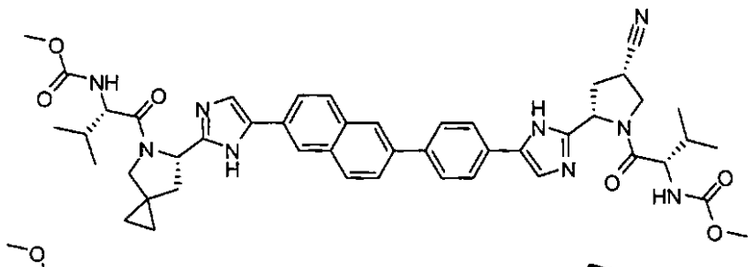


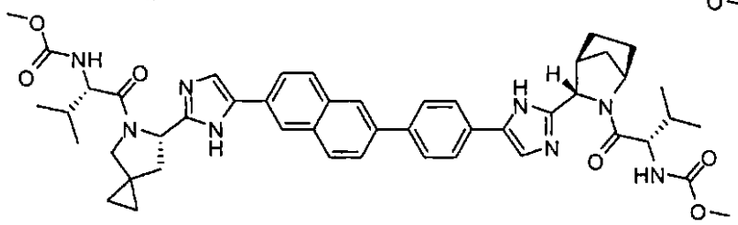


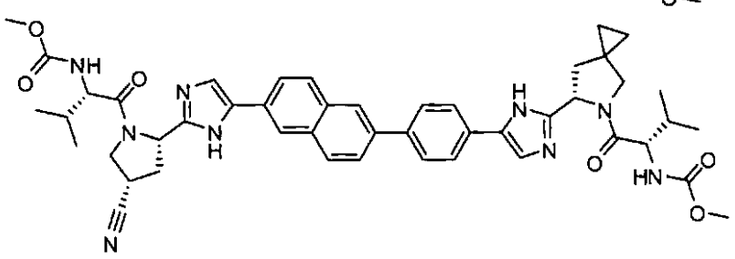


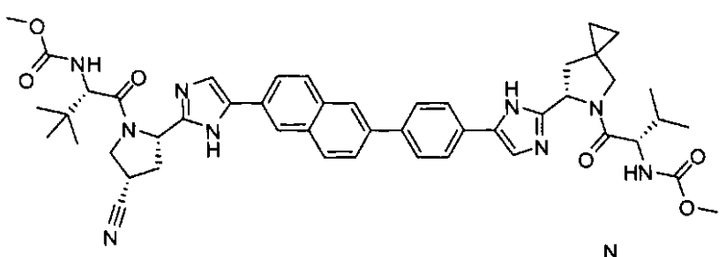


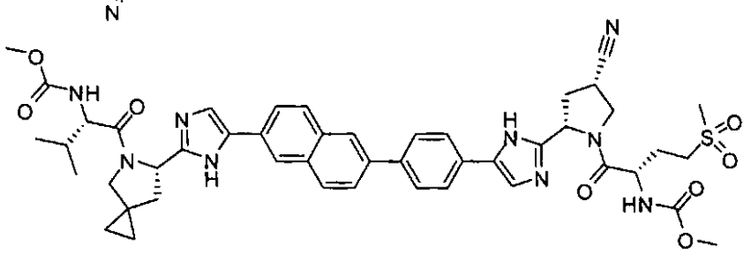


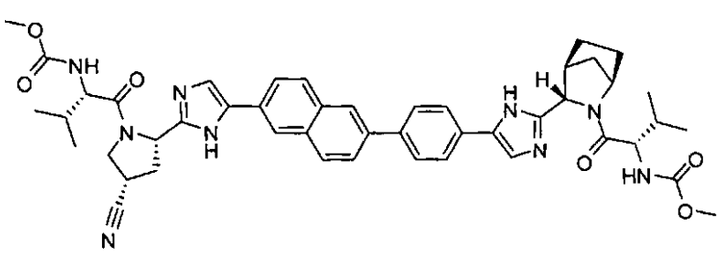


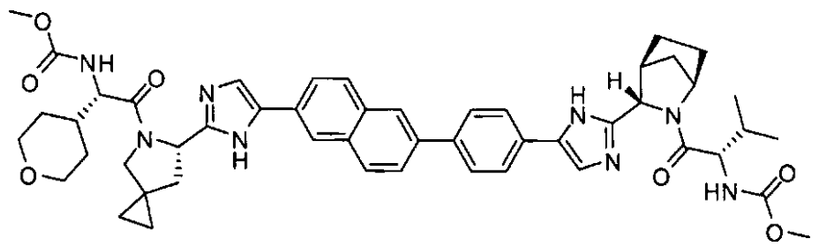


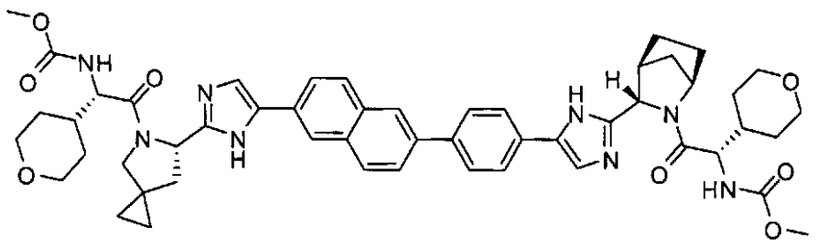


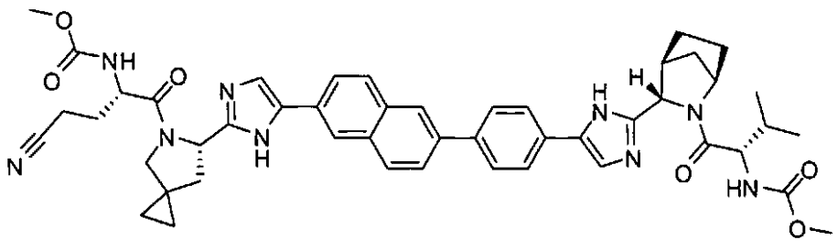


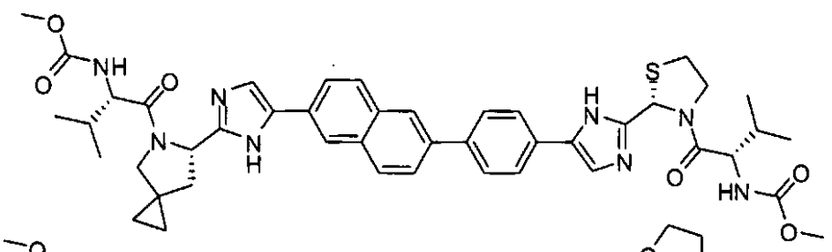


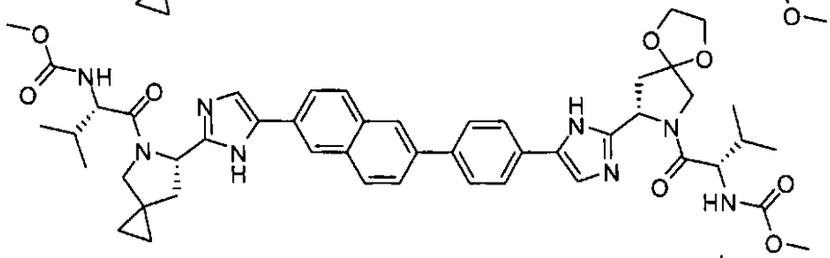


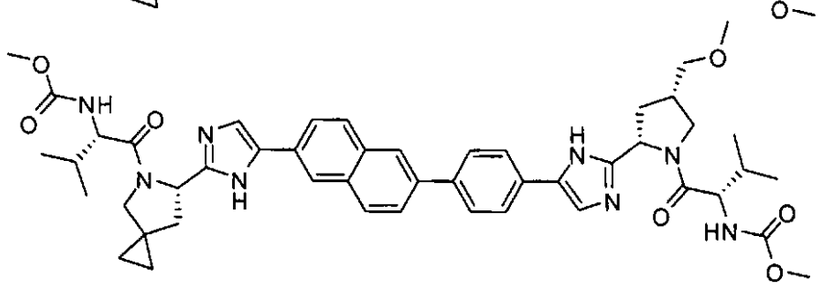


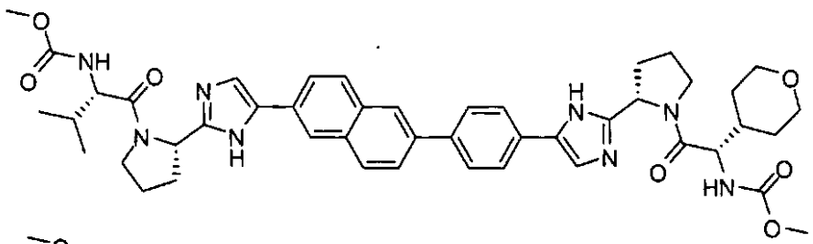


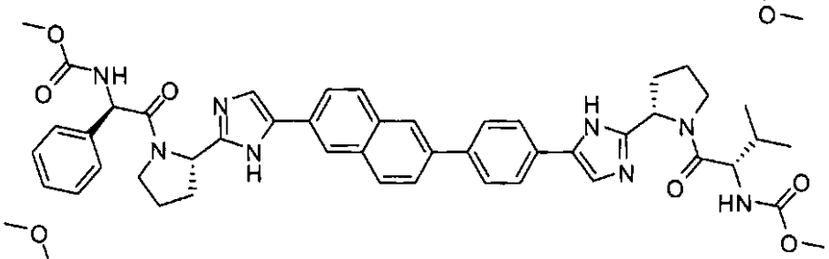


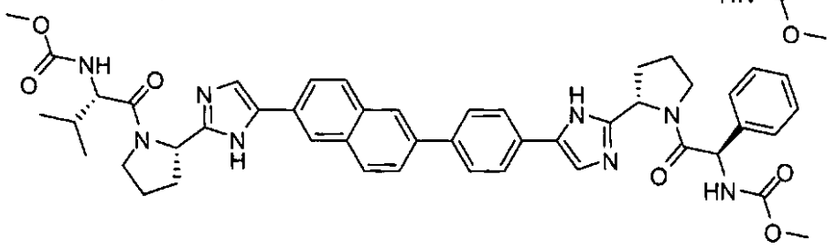


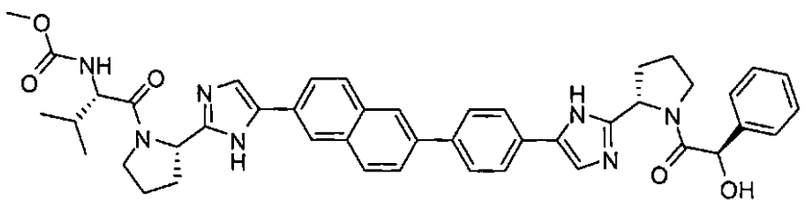


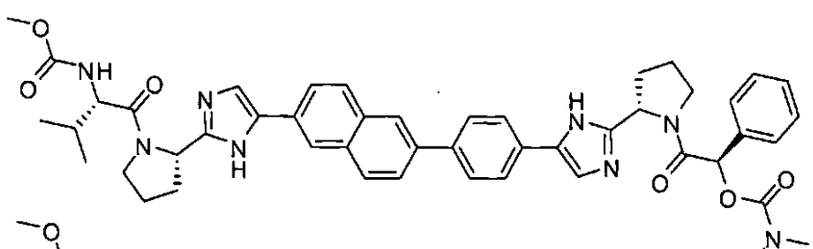


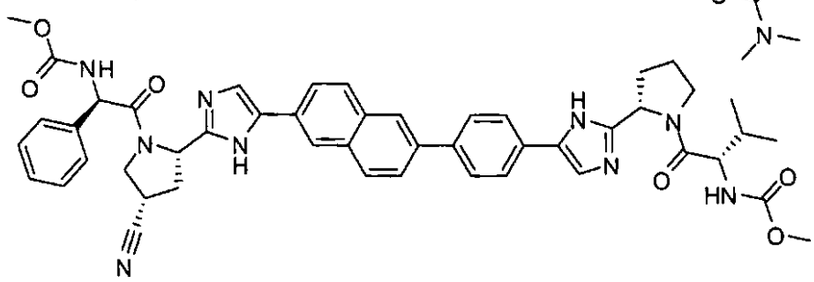




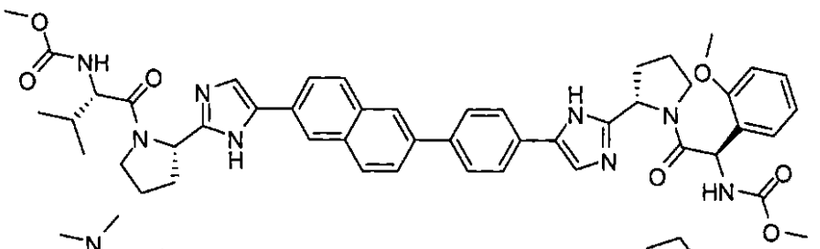


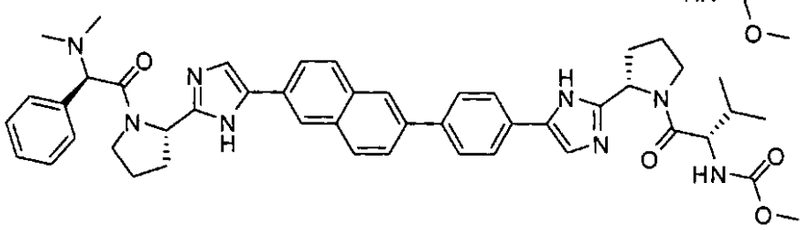


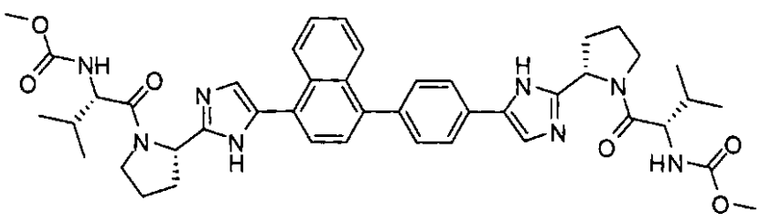


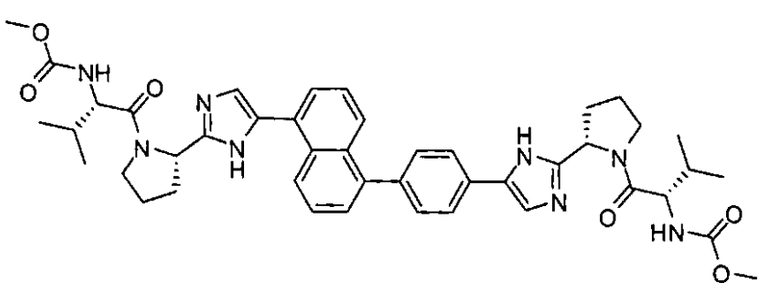


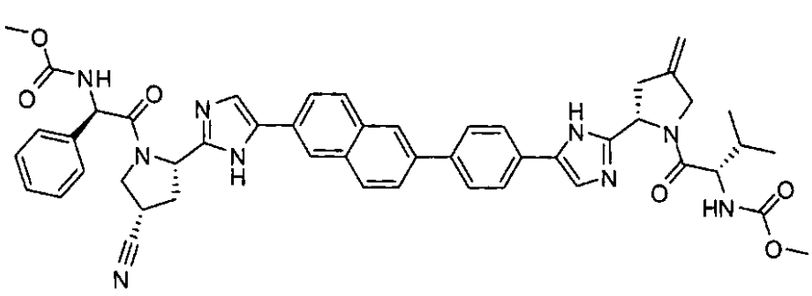
5

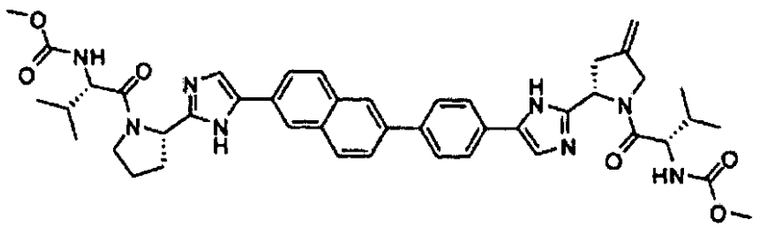




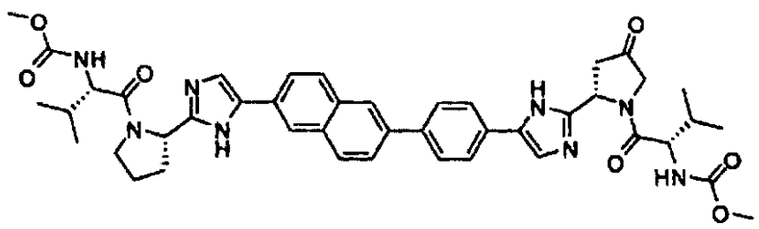






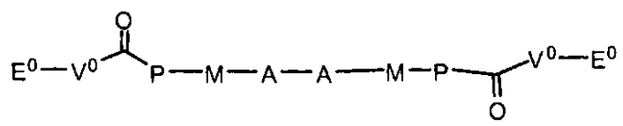


o



o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

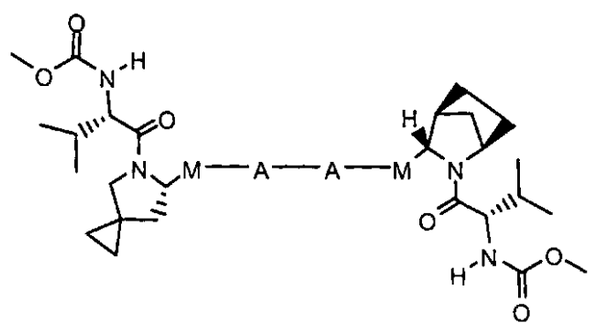
En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ic) es un compuesto de formula (Ic9):



(Ic9)

o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

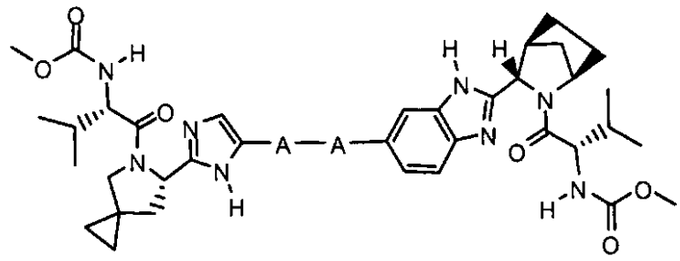
En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ic) es un compuesto de formula (Ic10):



(Ic10)

o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ic) es un compuesto de formula (Ic11):



(Ic11)

o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ic) es un compuesto de formula (Ic9), (Ic10), o (Ic11) en donde –A-A- es $-A^{13}-A^{6}-$.

En otra realización específica de la invención el compuesto de formula (Ic) es un compuesto de formula (Ic9), (Ic10), o (Ic11) en donde –A-A- es $-A^{13}-A^{0}-$.

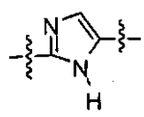
En una realización de la invención, el compuesto de formula (I) es un compuesto de formula (Ic12):

$$E^{0}\text{-}V^{w}\text{-}Z^{0}\text{-}P^{u}\text{-}M^{t1}\text{-}A^{s1}\text{-}A^{s2}\text{-}M^{t2}\text{-}P^{u}\text{-}Z^{0}\text{-}V^{w}\text{-}E^{0} \quad \text{(Ic12)}$$

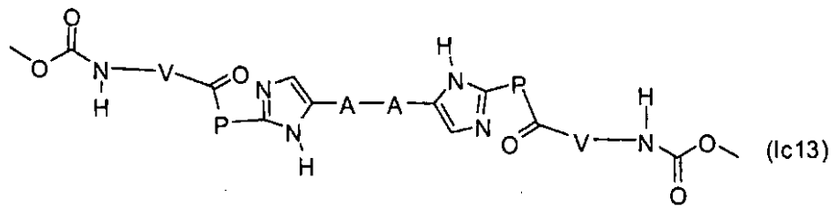
o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo, en donde:

cada u es independientemente 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11; cada w es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, o 5; cada t1 es 0 o 10; cada t2 es 0 o 10; cada s1 es 4, 5, 6, 13, 14, 15, o 16; y cada s2 es 0, 4, o 13.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic12) en donde M^{0} es :



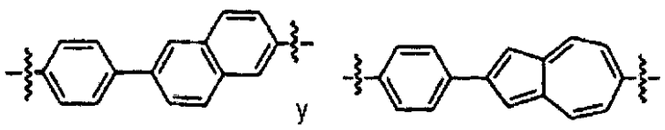
En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic13)



(Ic13)

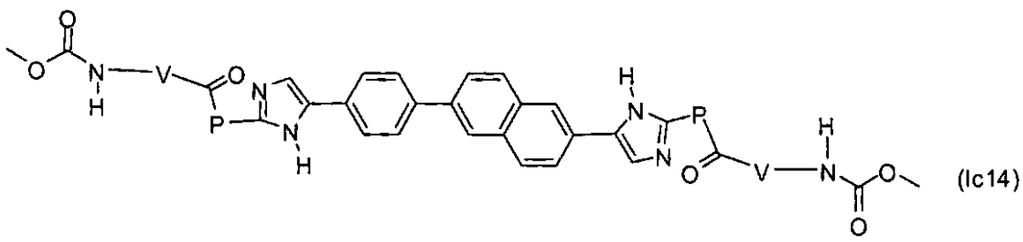
o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic13) en donde A-A es A^0-A^{13} y se selecciona de:



y

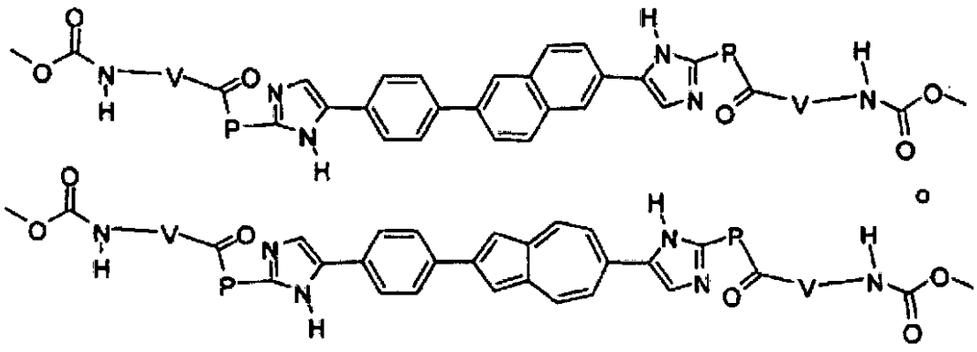
En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic14)



(Ic14)

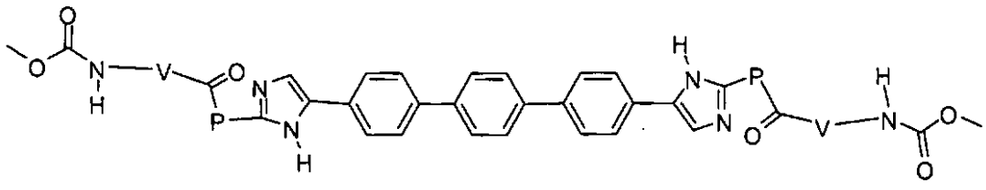
o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic12) que es:



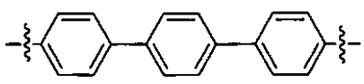
o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic12) que es:

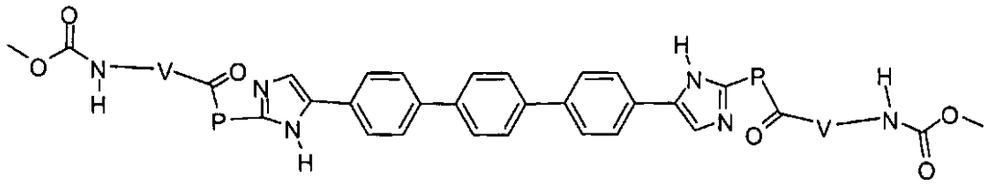


o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic13) en donde A-A es A^0-A^4 y es:

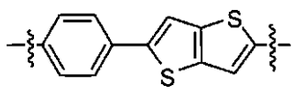


En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic12) que es:

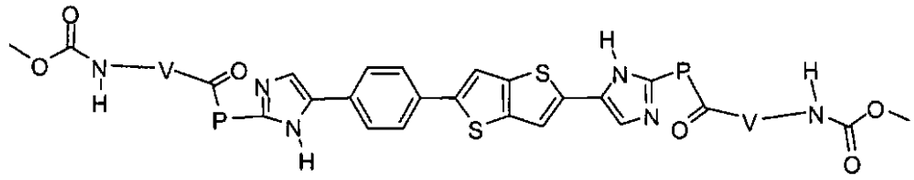


o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic13) en donde A-A es A^0-A^{14} y es:

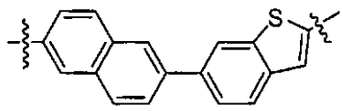


En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic12) que es:

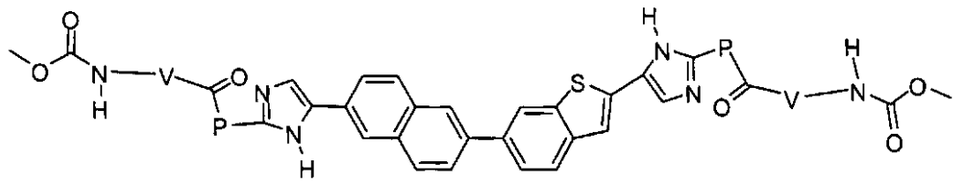


o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic13) en donde A-A es A^{13}-A^{14} y es:

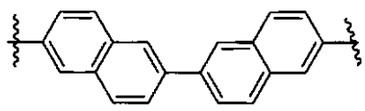


En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic12) que es:

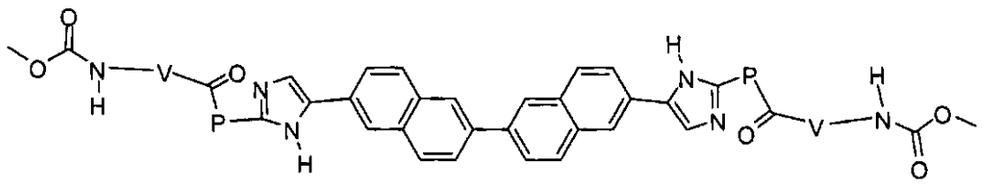


o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic13) en donde A-A es A^{13}-A^{13} y es:

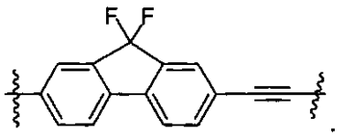


En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic12) que es:

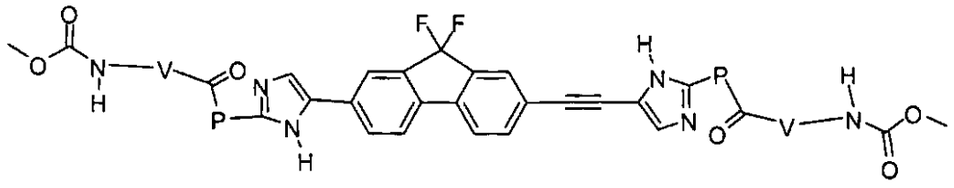


o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic13) en donde A-A es A^{15}-A^{6} y es:

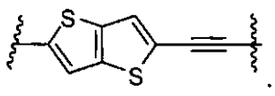


En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic12) que es:

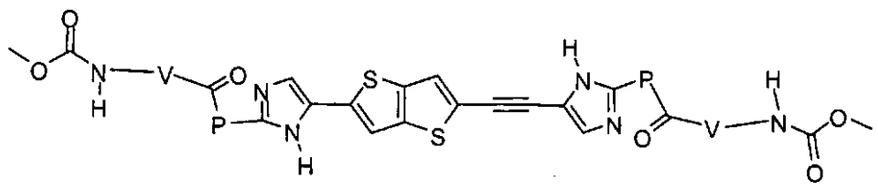


o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic13) en donde A-A es A^{14}-A^{6} y es:

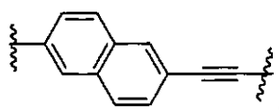


En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic12) que es:

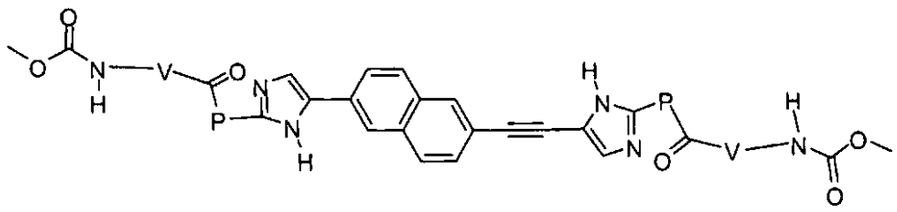


o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic13) en donde A-A es A^{13}-A^{6} y es:

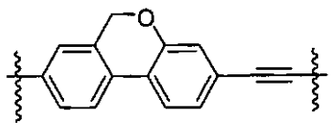


En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic12) que es:

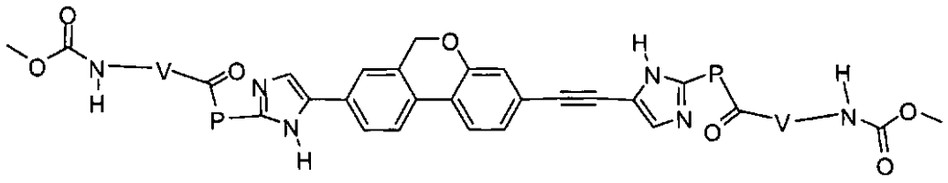


o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic13) en donde A-A es A^{16}-A^{6} y es:

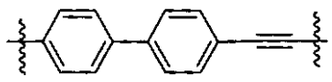


En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic12) que es:

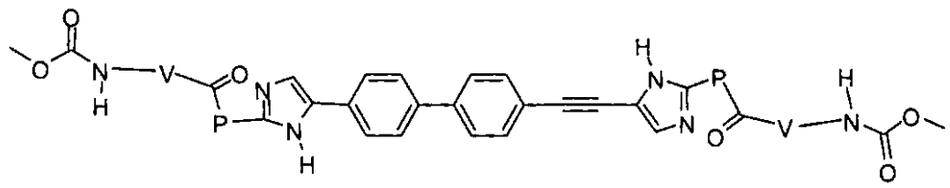


o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic13) en donde A-A es A^0-A^5 y es:



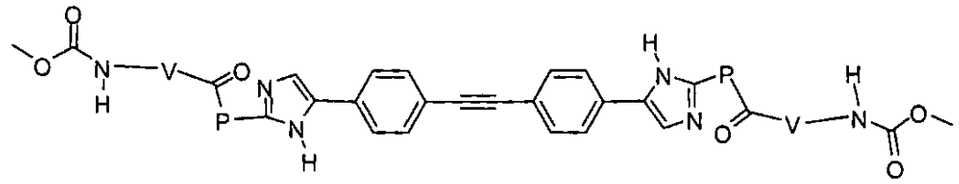
En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic12) que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic13) en donde A-A es A^0-A^5 y es:

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic12) que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización de la invención, el compuesto de formula (I) es un compuesto de formula (Ic15):

$$E^0\text{-}V^w\text{-}Z^0\text{-}P^u\text{-}M^{t1}\text{-}A^{s1}\text{-}A^{s2}\text{-}M^{t2}\text{-}P^u\text{-}Z^0\text{-}V^w\text{-}E^0 \quad \text{(Ic15)}$$

o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo, en donde:

cada u es independientemente 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11; cada w es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, o 5; cada t1 es 0, 10, o 13; t2 es 9; s1 es 4, 5, 6, 13, 14, 15, o 16; y s2 es 0, 4, o 13.

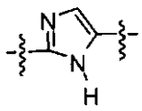
En una realización de la invención, el compuesto de formula (I) es un compuesto de formula (Ic16):

$$E^0\text{-}V^w\text{-}Z^0\text{-}P^u\text{-}M^{t1}\text{-}A^{s1}\text{-}A^{s2}\text{-}M^{t2}\text{-}P^u\text{-}Z^0\text{-}V^w\text{-}E^0 \quad \text{(Ic16)}$$

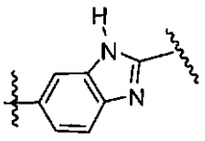
o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo, en donde:

cada u es independientemente 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11; cada w es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, o 5; cada t1 es 9; t2 es 0, 10, o 13; s1 es 4, 5, 6, 13, 14, 15, o 16; y s2 es 0, 4, o 13.

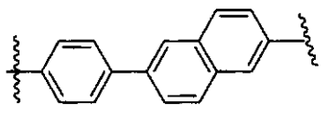
En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic15) o (Ic16) en donde M^0 es:



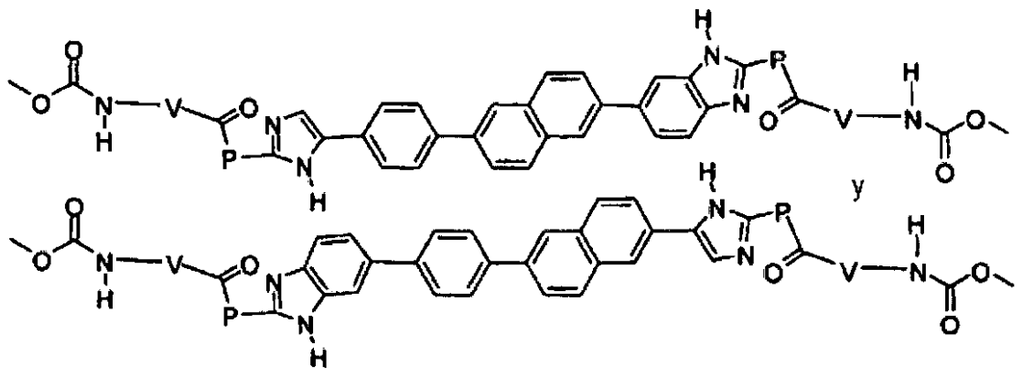
En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic15) o (Ic16) en donde M^9 es:



En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic15) o (Ic16) en donde A-A es A^0-A^{13} y es:

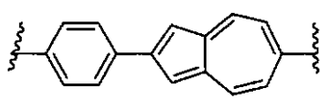


En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic15) o (Ic16) que se selecciona de:

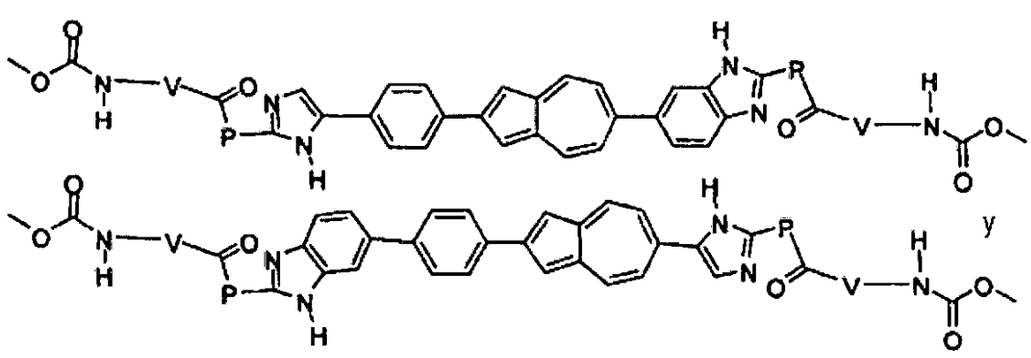


y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic15) o (Ic16) en donde A-A es A^0-A^{13} y es:

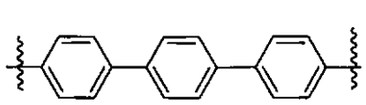


En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic15) o (Ic16) que se selecciona de:

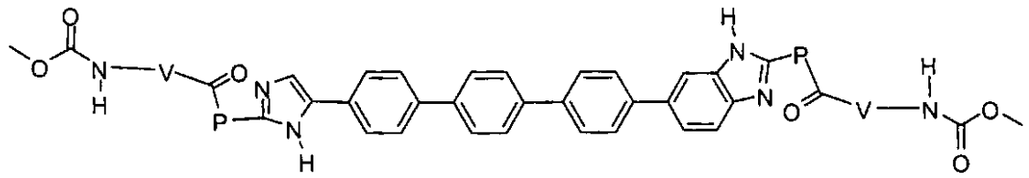


y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic15) o (Ic16) en donde A-A es A^0-A^4 y es:

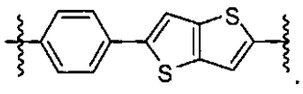


En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic15) o (Ic16):

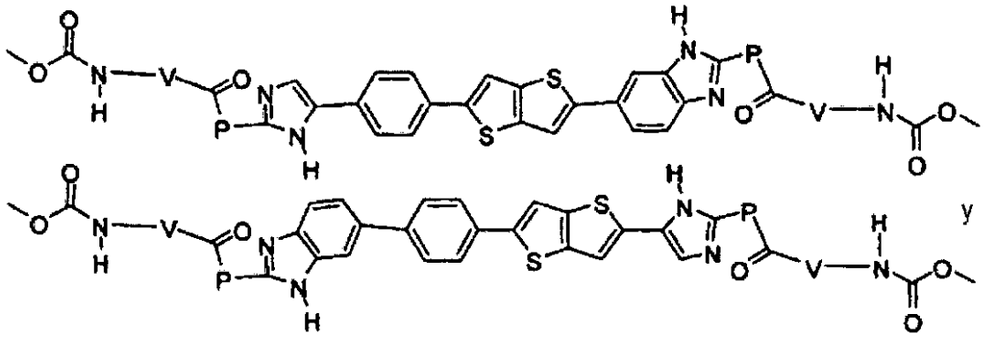


o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic15) o (Ic16) en donde A-A es A^0-A^4 y es:

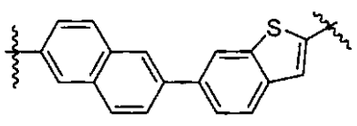


En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic15) o (Ic16) que se selecciona de:

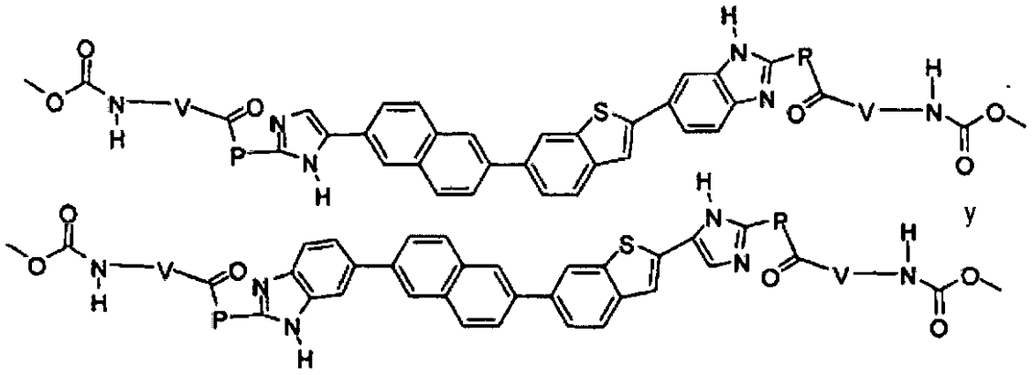


y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic15) o (Ic16) en donde A-A es A^{13}-A^{14} y es:

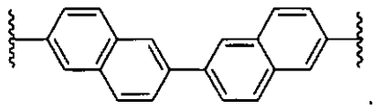


En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic15) o (Ic16) que se selecciona de:

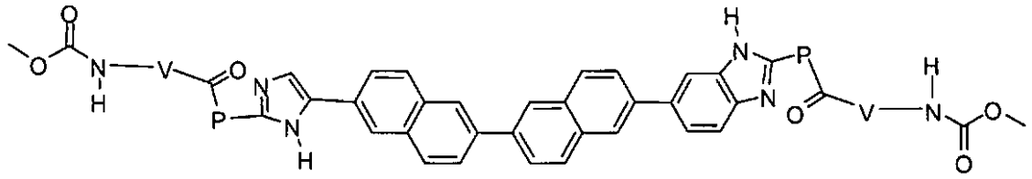


y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic15) o (Ic16) en donde A-A es A^{13}-A^{13} y es:

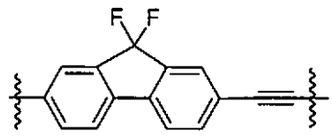


En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic15) o (Ic16):

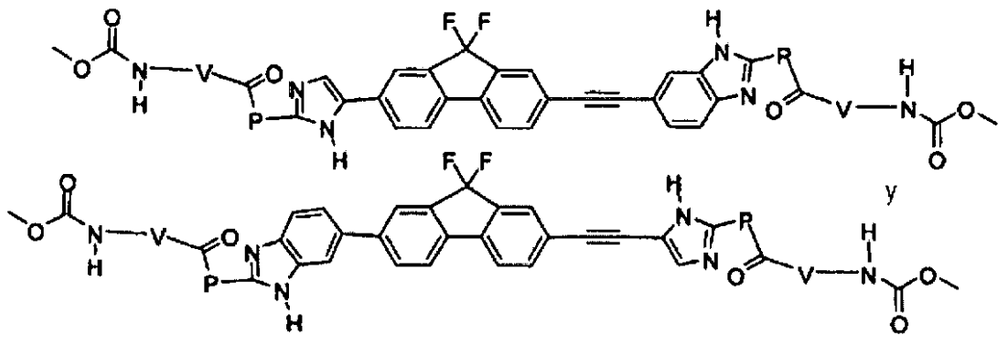


o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic15) o (Ic16) en donde A-A es A^{15}-A^{6} y es:

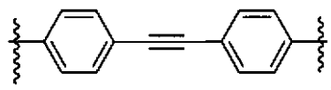


En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic15) o (Ic16) cuyo se selecciona de:

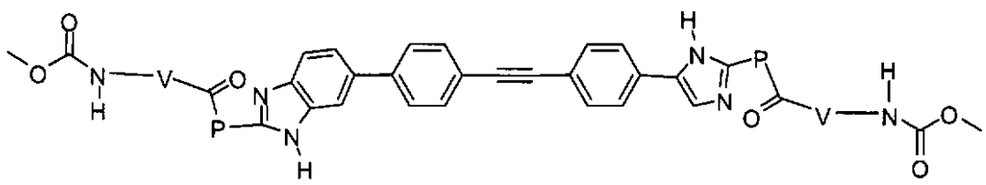


y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic15) o (Ic16) en donde A-A es A^0-A^5 y es:

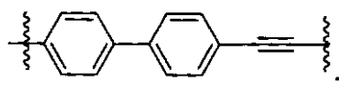


En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic15) o (Ic16):

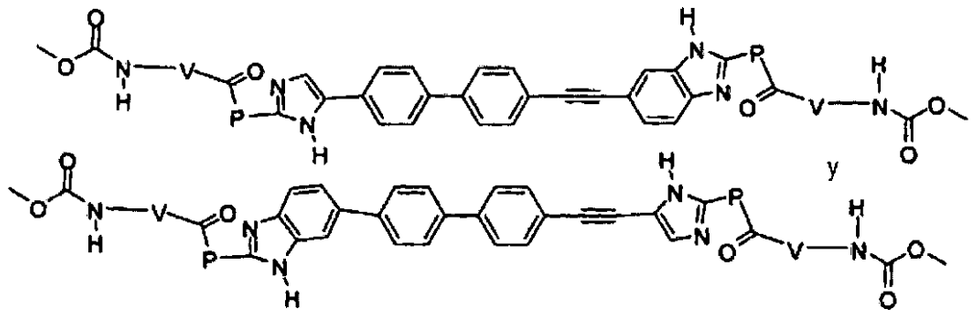


o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic15) o (Ic16) en donde A-A es A^0-A^5 y es:

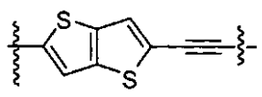


En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic15) o (Ic16) que se selecciona de:

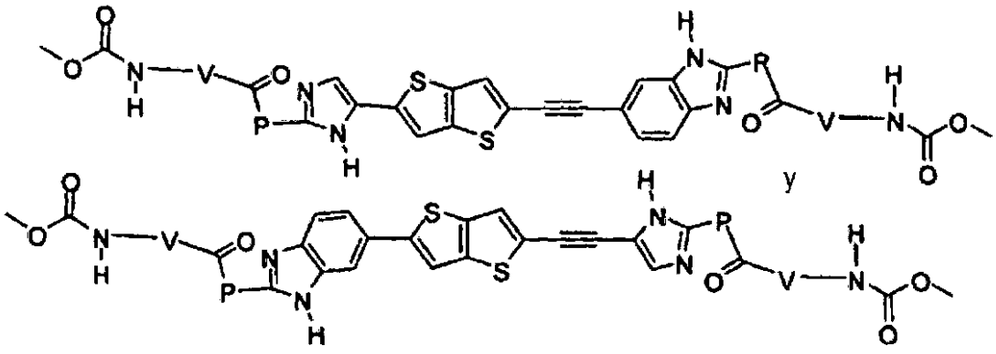


y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic15) o (Ic16) en donde A-A es A^{14}-A^{6} y es:

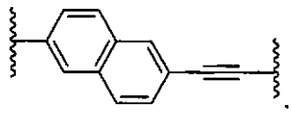


En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic15) o (Ic16) que se selecciona de:

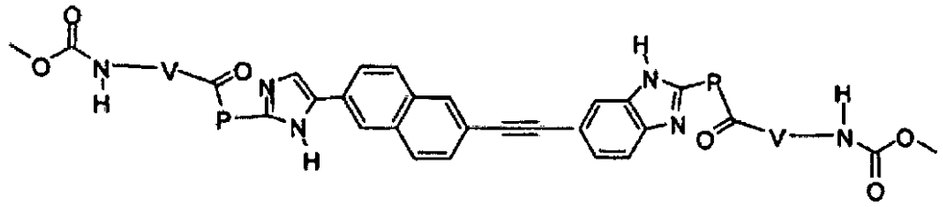


y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos.

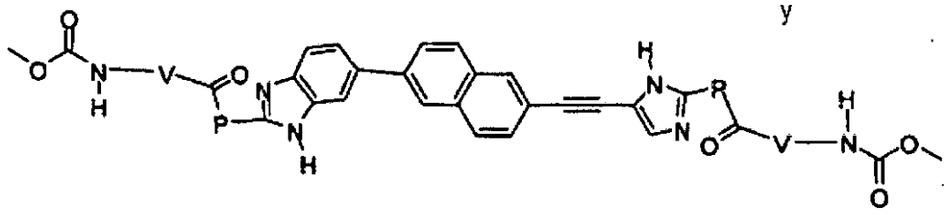
En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic15) o (Ic16) en donde A-A es A^{13}-A^6 y es:



En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic15) o (Ic16) que se selecciona de:

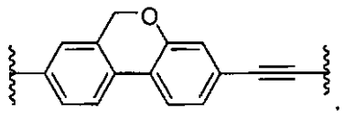


y

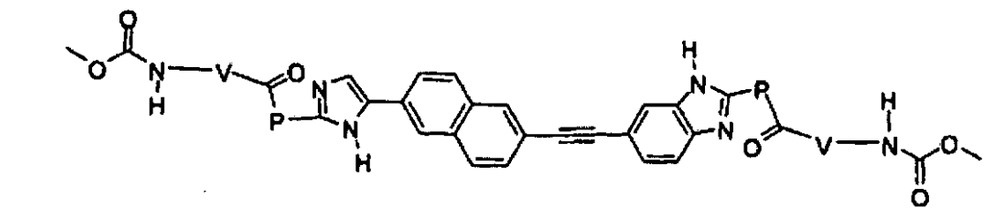


y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos.

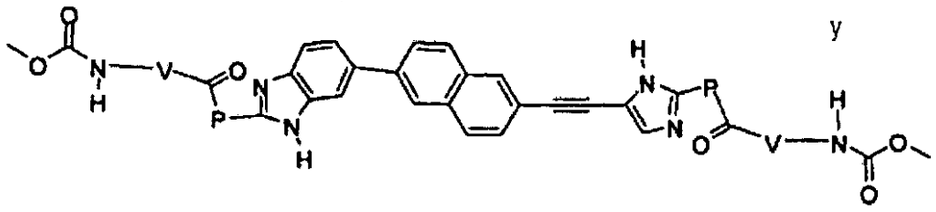
En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic15) o (Ic16) en donde A-A es A^{16}-A^6 y es:



En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic15) o (Ic16) que se selecciona de:

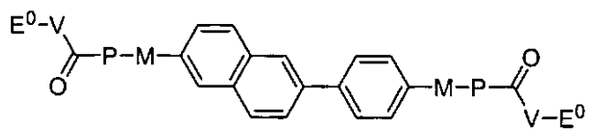


y

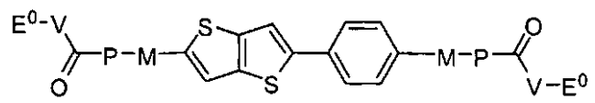


y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic17) o (Ic18)



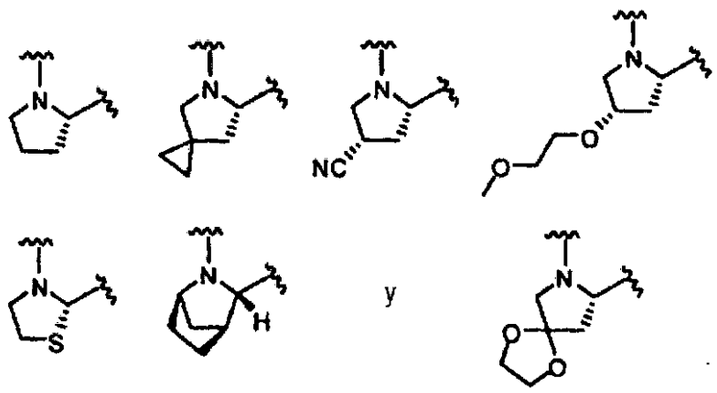
o (Ic17)



(Ic18)

en donde:

cada P se selecciona independientemente de:



; y

cada M es independientemente M^0, M^9, o M^{10};

o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic17) o (Ic18) en donde cada E^0 es metoxicarbonilamino.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ic17) o (Ic18) en donde al menos un E^0 es $-NR^{Ec}R^{Ed}$ en donde R^{Ec} es H, alquilo o cicloalquilo y R^{Ed} es heterociclo.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la siguiente formula (Ic30): E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-A^s-A^s-M^t -P^u-Z^v-V^w-E^x (Ic30) en donde al menos dos de s, t, u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic30) en donde al menos uno de u, v, w o x no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic30) en donde al menos un t es 0 o 10.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic30) en donde ambos t son 9; un s es 0; y un s es 0,1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 21.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic30) en donde ambos t son 9; un s es 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11,

12,13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 21; y un s es 0,1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12,13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 21.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic30) en donde al menos dos de s, t, u, v, w o x no son cero y al menos un t se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic30) en donde al menos tres de s, t, u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic30) en donde al menos dos de s, t, u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes de cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic30) en donde al menos tres de s, t, u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes de cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic30) en donde al menos tres de s, t, u, v, w o x no son cero y al menos tres de los grupos diferentes de cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic30) en donde al menos cuatro de s, t, u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic30) en donde al menos cuatro de s, t, u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes de cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic30) en donde al menos cuatro de s, t, u, v, w o x no son cero y al menos tres de los grupos diferentes de cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic30) en donde al menos cuatro de s, t, u, v, w o x no son cero y al menos cuatro de los grupos diferentes de cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic30) en donde la suma de t, u, v, w o x no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic30) en donde la suma de s, u, v, w o x no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic30) en donde al menos un u no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic30) en donde s, y al menos un t, y al menos un u no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic30) en donde al menos dos de u, w y t no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic30) en donde al menos dos de s, u, y w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic30) en donde al menos dos de s, u, y w no son cero y al menos dos de los grupos diferentes de cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic30) en donde al menos s y ambos u no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic30) en donde al menos dos de u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes de cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic30) en donde al menos uno de u, o w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic30) en donde al menos dos de u o w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic30) en donde al menos un u no es cero, y al menos un w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic30) en donde al menos dos de u no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic30) en donde al menos uno de w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic30) en donde al menos dos de w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic30) en donde ambos u no son cero, y al menos un w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic30) en donde ambos t son 9; un s es 0; y un s es 0,1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12,13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 21.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic30) en donde ambos t son 9; un s es 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12,13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 21; y un s es 0,1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12,13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 21.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la siguiente formula (Ic31): E^x-V^w-Z^v-P^u-M^9-A^s-A^s-M^9 -P^u-Z^v-V^w-E^x (Ic31) en donde un s es 0 o 6 y un s es 6.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic31) en donde al menos uno de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic31) en donde al menos dos de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic31) en donde al menos tres de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic31) en donde al menos cuatro de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic31) en donde al menos dos u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes de cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic31) en donde al menos tres de u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes de cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic31) en donde al menos tres de u, v, w o x no son cero y al menos tres de los grupos diferentes de cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic31) en donde al menos cuatro de u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes de cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic31) en donde la suma de u, v, w y x no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic31) en donde al menos uno de u o w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic31) en donde al menos dos de u o w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic31) en donde al menos un u no es cero, y al menos un w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic31) en donde ambos u no son cero, y al menos un w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic31) en donde al menos un u no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic31) en donde ambos u no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic31) en donde al menos uno de w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Ic31) en donde ambos w no son cero.

Compuestos de formula (Id)

En una realización de la invención, el compuesto de formula (I) es un compuesto de formula (Id):

$$E^0\text{-}V^w\text{-}Z^0\text{-}P^u\text{-}L^{n1}\text{-}L^{n2}\text{-}P^u\text{-}Z^0\text{-}V^w\text{-}E^0 \qquad \text{(Id)}$$

en donde:

n1 es 3, 4, o 9;

n2 es 9;

cada u es 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11;

cada w es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

cada L^3 es independientemente un sistema de anillo heterocíclico bicíclico fusionado saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, -NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquilo)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloaquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^4 es independientemente un sistema de anillo heterocíclico tricíclico fusionado saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, -NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquilo)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

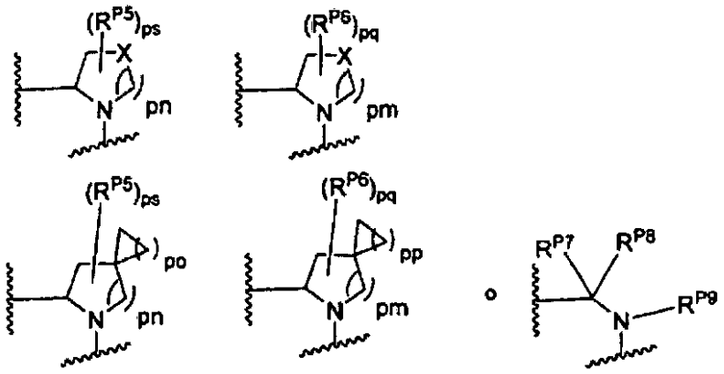
R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloaquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^9 es independientemente un sistema de anillo heterocíclico tetracíclico fusionado saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, halo, $-R^{L7}$, $-O^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)O^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2O^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2O^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, alcoxialquilo, arilalcoxicarbonilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo;

cada R^{L7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloaquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada P^0 es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn o pm es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

cada R^{P5} y R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; R^{Pa} y R^{Pb} son cada uno independientemente H, alquilo, arilo, o arilalquilo; o R^{Pa} y R^{Pb} tomados junto con el átomo al cual están unidos, forman un heterociclo;

pq y ps son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

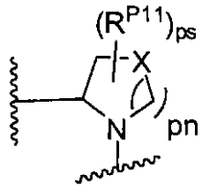
pm y pn son independientemente 0, 1, o 2;

po y pp son independientemente 1, 2, o 3;

R^{P7} y R^{P8} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, alcoxialquilo, alquilo, haloalquilo, y $(NR^{Pa}R^{Pb})$alquilo; o R^{P7} y R^{P8}, junto con el átomo al cual están unidos, foman un anillo saturado de cinco o seis miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de NR^{Pz}, 0, y S; en donde R^{Pz} se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R^{P9} se selecciona de hidrógeno y alquilo;

cada P^1 es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

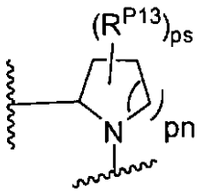
al menos one R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterocicloxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$alquilo, $(NR^{hh}R^h)$carbonilo, en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros; en donde cada R^{hh} es independientemente arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heteroarilsulfonilo, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; y el resto de R^{P11} son

seleccionados independientemente de R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterocicloxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilp; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

ps es 1, 2, 3, o 4;

pn es 0, 1, o 2;

cada P^3 es independientemente un anillo de la formula:



en donde:

el anillo está sustituido con uno o más grupos oxo;

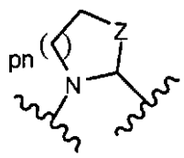
cada R^{P13} se selecciona independientemente de R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterocicloxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi,

alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

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

pn es 0, 1, o 2;

cada P^5 es independientemente un anillo de la formula:



en donde:

el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{P15} que son seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; y cuando dos grupos R^{P15} que están unidos al mismo carbono cuando se toman junto con el carbono al cual están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-6 miembros;

pn es 0, 1, o 2;

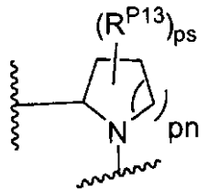
Z es O, S, S(=O), $S(=O)_2$, o NR^f;

cada R^f es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)O^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; cada R^h es independientemente -

H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; o cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^7 es un anillo heterocíclico bicíclico puenteado de 5-15 miembros que está unido al resto del compuesto de formula I mediante un enlace a N y mediante un enlace a C; en donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{P6} y R^{P11};

cada P^8 es independientemente un anillo de la formula:

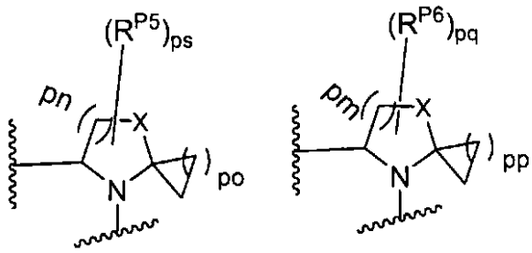


en donde:

ps es 2, 3, 4, 5, o 6;

cada R^{P13} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; donde en al menos un caso dos grupos R^{P13} que están unidos al mismo carbono son tomados junto con el carbono al cual están unidos y foman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

cada P^{10} es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn o pm es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

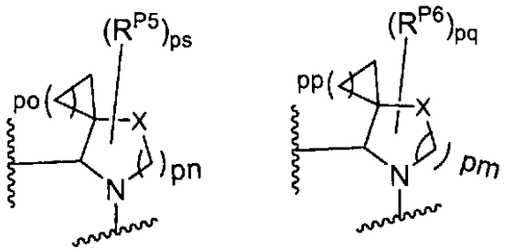
cada R^{P5} y R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq y ps son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm y pn son independientemente 0, 1, o 2;

po y pp son independientemente 1, 2, o 3;

cada P^{11} es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn o pm es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

cada R^{P5} y R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq y ps son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm y pn son independientemente 0, 1, o 2;

po y pp son independientemente 1, 2, o 3;

cada $-Z^0-$ es $-C(=O)-$ o $-C(=S)-$;

cada E^0 es independientemente $-NR^{Ec}R^{Ed}$ en donde

R^{Ec} y R^{Ed} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alqueniloxicarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo,

arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilosulfonilo, formilo, haloalcoxicarbonilo, heterociclilo, heterociclilalcoxicarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, (NR^eR^f)alquilo, (NR^eR^f)alquilcarbonilo, (NR^eR^f)carbonilo, (NR^eR^f)sulfonilo, -C(NCN)O', y - C(NCN)NR^XR^Y, en donde R' se selecciona de alquilo y fenilo no sustituido, y en donde la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterociclilalquilo, y el heterociclilalquilocarbonilo están además opcionalmente sustituidas con un grupo $-NR^eR^f$; y en donde el arilo, la parte arilo del arilalcoxicarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxicarbonilo, y el arilsulfonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalcoxicarbonilo, el heterociclilalquilo, el heterociclilalquilcarbonilo, el heterociclilcarbonilo, y el heterocicliloxicarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

cada V^0 es independientemente H, alquilo, arilalquilo, alquenilo, CO, cicloaquilalquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, alcoxialquilcarbonilalquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilsulfanilalquilo, arialcoxialquilcarbonilalquilo, carboxialquilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilalquilo, hidroxialquilo, NRRCOalquilo;
y donde en el arilalquilo, el alquilo puede estar sustituido con hasta tres grupos arilo, y la parte alquilo del arilalquil o está además opcionalmente sustituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquiocarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxi;
y la parte arilo puede estar sustituida con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo,

arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$alquilo, oxo, y $-P(O)O_2$, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y en donde la parte alquilo del arilalquil y el heterociclilalquilo no están sustituidas y en donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

y el heterociclilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, (NR^XR^Y)alquilo, y oxo, en donde la parte alquilo del arilalquil y el heterociclilalquilo no están sustituidas y en donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo; la parte arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

cada V^1 es independientemente cianoalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$; R^{Va} y R^{Vb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^2 es independientemente haloalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

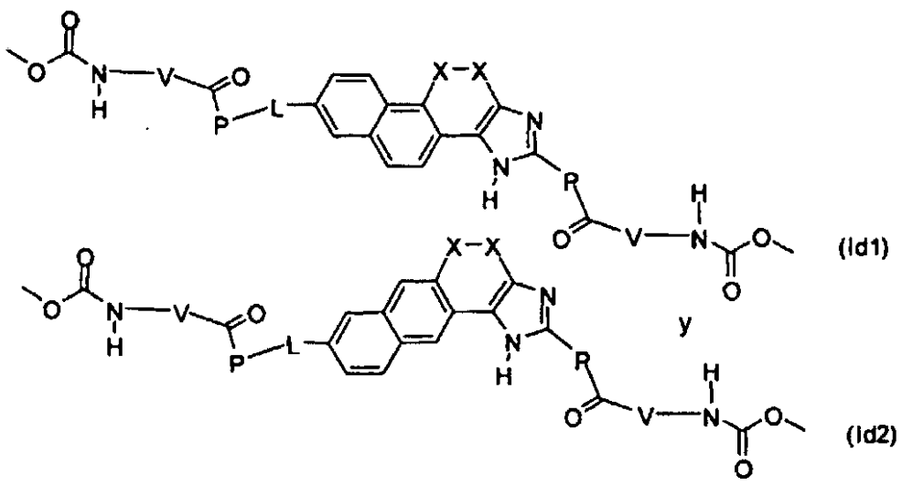
cada V^3 es independientemente alquilo, que está sustituido con uno o más oxo, y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, halo, arilo, alquenilo, y ciano; y

cada V^4 es independientemente haloalcoxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^aR^bC(=O)O$-; R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo; y

cada V^5 es independientemente alquilsulfonilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo.

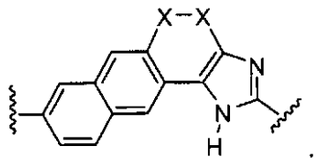
En una realización la invención provee un compuesto de formula (Id) en donde cada L es bencimidazolilo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Id1) o (Id2) que se selecciona de:

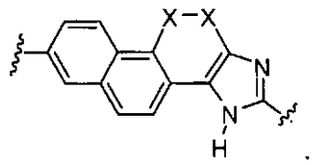


en donde X-X se selecciona de O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2, y CH_2-O-CH_2; o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

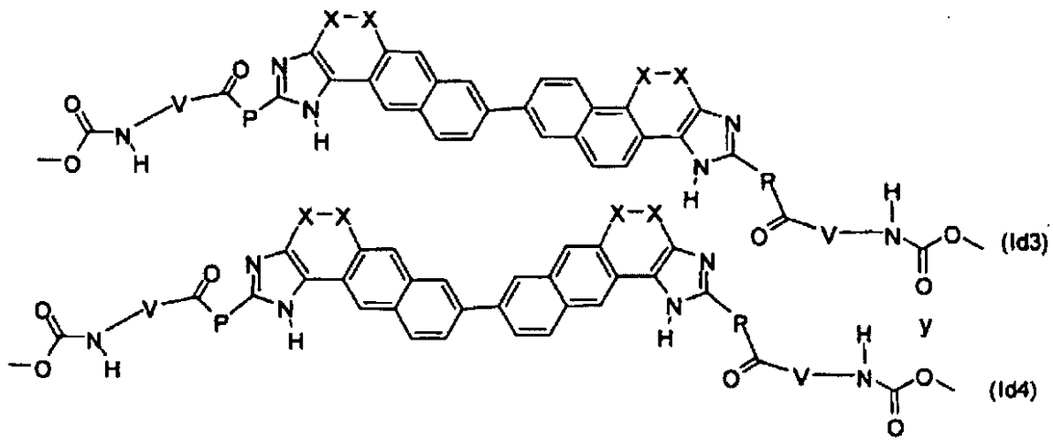
En una realización la invención provee un compuesto de formula (Id) en donde L^9 es:



En una realización la invención provee un compuesto de formula (Id) en donde L^9 es:

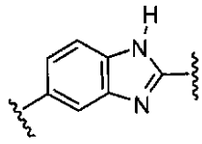


En una realización la invención provee un compuesto de formula (Id3) o (Id4) cuyo se selecciona de:

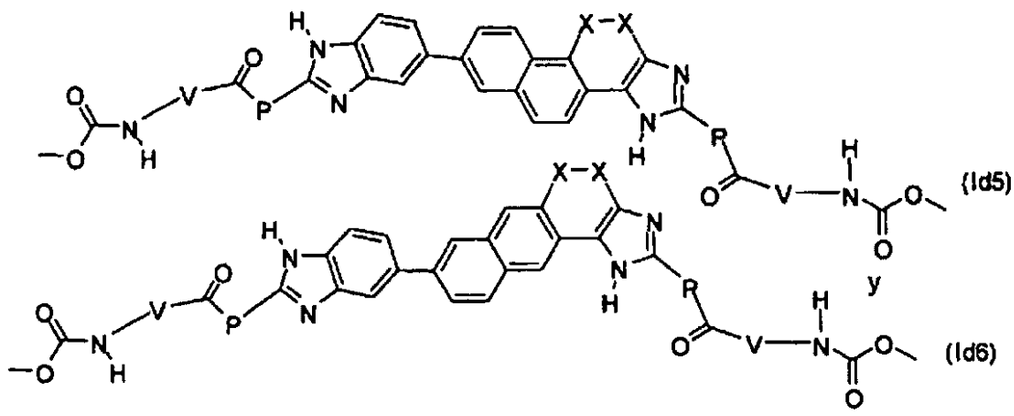


en donde X-X se selecciona de O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2, y CH_2-O-CH_2; o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Id) en donde L^3 es:

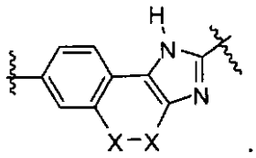


En una realización la invención provee un compuesto de formula (Id5) o (Id6) que se selecciona de:

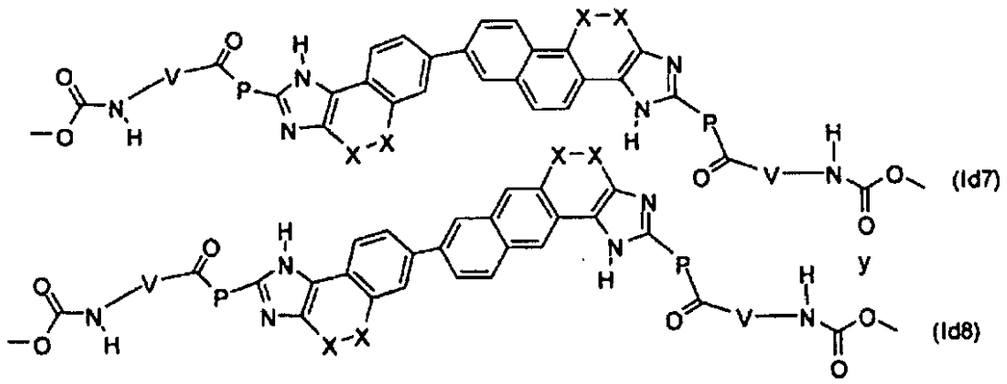


en donde X-X se selecciona de O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2, y CH_2-O-CH_2; o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Id) en donde L^4 es:



En una realización la invención provee un compuesto de formula (Id5) o (Id6) que se selecciona de:



(Id7)

y

(Id8)

en donde X-X se selecciona de O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2, y CH_2-O-CH_2; o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la siguiente formula (Id30): E^x-V^w-Z^v-P^u-L^n-L^n -P^u-Z^v-V^w-E^x (Id30); en donde al menos uno de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id30) en donde one n es 0, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10; y un n es 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, o 10.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id30) en donde al menos dos de n, u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id30) en donde al menos dos de n, u, v, w o x no son cero y al menos un n se selecciona de 0, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, y 10

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id30) en donde al menos dos de n, u, v, w o x no son cero y al menos un n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, y 10

En donde al menos tres de n, u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id30) en donde al menos dos de n, u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes de cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id30) en donde al menos tres de n, u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes de cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id30) en donde al menos tres de n, u, v, w o x no son cero y al menos tres de los grupos diferentes de cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id30) en donde al menos cuatro de n, u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id30) en donde al menos cuatro de n, u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes de cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id30) en donde al menos cuatro de n, u, v, w o x no son cero y al menos tres de los grupos diferentes de cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id30) en donde al menos cuatro de n, u, v, w o x no son cero y al menos cuatro de los grupos diferentes de cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id30) en donde la suma de n, u, v, w o x no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id30) en donde la suma de u, v, w o x no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id30) en donde al menos un u no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id30) en donde al menos un n, y al menos un u no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id30) en donde al menos dos de u, w y n no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id30) en donde al menos dos de u, y w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id30) en donde al menos dos de u, y w no son cero y al menos dos de los grupos diferentes de cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id30) en donde al menos w y ambos u no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id30) en donde al menos dos de u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes de cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id30) en donde al menos uno de u, o w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id30) en donde al menos dos de u, o w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id30) en donde al menos un u no es cero, y al menos un w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id30) en donde al menos dos de u no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id30) en donde al menos uno de w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id30) en donde al menos dos de w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id30) en donde ambos u no son cero, y al menos un w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la siguiente formula (Id31): E^x-V^w-Z^v-P^u-L^3-L^3 -P^u-Z^v-V^w-E^x (Id31).

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id31) en donde al menos uno de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id31) en donde al menos dos de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id31) en donde al menos tres de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id31) en donde al menos cuatro de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id31) en donde al menos dos u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes de cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id31) en donde al menos tres de u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes de cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id31) en donde al menos tres de u, v, w o x no son cero y al menos tres de los grupos diferentes de cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id31) en donde al menos cuatro de u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes de cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id31) en donde la suma de u, v, w y x no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id31) en donde al menos uno de u, o w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id31) en donde al menos dos de u, o w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id31) en donde al menos un u no es cero, y al menos un w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id31) en donde ambos u no son cero, y al menos un w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id31) en donde al menos un u no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id31) en donde ambos u no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id31) en donde al menos un w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id31) en donde ambos w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de la siguiente formula (Id32): E^x-V^w-Z^v-P^u-L^4-L^4 -P^u-Z^v-V^w-E^x (Id32).

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id32) en donde al menos uno de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id32) en donde al menos dos de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id32) en donde al menos tres de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id32) en donde al menos cuatro de u, v, w o x no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id32) en donde al menos dos u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes de cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id32) en donde al menos tres de u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes de cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id32) en donde al menos tres de u, v, w o x no son cero y al menos tres de los grupos diferentes de cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id32) en donde al menos cuatro de u, v, w o x no son cero y al menos dos de los grupos diferentes de cero no son la misma letra.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id32) en donde la suma de u, v, w y x no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id32) en donde al menos uno de u, o w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id32) en donde al menos dos de u, o w no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id32) en donde al menos un u no es cero, y al menos un w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id32) en donde ambos u no son cero, y al menos un w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id32) en donde al menos un u no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id32) en donde ambos u no son cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id32) en donde al menos un w no es cero.

En otra realización específica la invención provee un compuesto de formula (Id32) en donde ambos w no son cero.

Compuestos de formula (Ie)

Sol

En una realización de la invención, el compuesto de formula (I) es un compuesto de formula (Ie):

$$E^0\text{-}V^w\text{-}Z^0\text{-}P^u\text{-}Y^2\text{-}P^u\text{-}Z^0\text{-}V^w\text{-}E^0 \qquad \text{(Ie)}$$

en donde:

cada u es 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, o 11;

cada w es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

cada Y^2 es independientemente:

un sistema de anillo cinco a ocho fusionado con hasta treinta y dos átomos que puede ser totalmente aromático o parcialmente saturado, contiene átomos seleccionados de C, N, O, S, SO_2, SO y cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de H, oxo, R^{A1} y R^{A3};

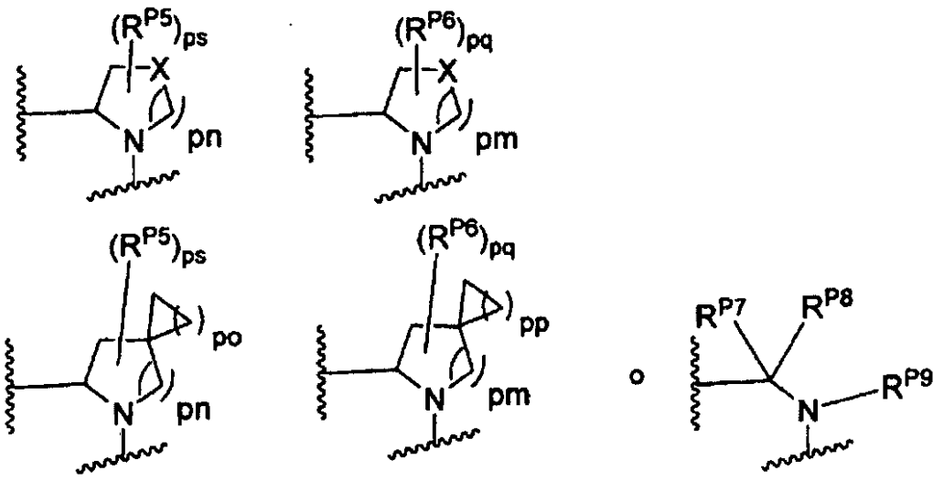
cada R^{A1} se selecciona independientemente de ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquilo)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R^{A3} se selecciona independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonil; R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloaquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo;

R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloaquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada P^0 es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn o pm es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

cada R^{P5} y R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; R^{Pa} y R^{Pb} are cada independientemente H, alquilo, arilo, o arilalquilo; o R^{Pa} y R^{Pb} tomados junto con el átomo al cual están unidos, forman un heterociclo;

pq y ps son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

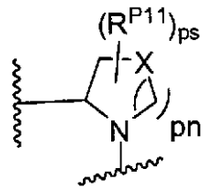
pm y pn son independientemente 0, 1, o 2;

po y pp son independientemente 1, 2, o 3;

R^{P7} y R^{P8} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, alcoxialquilo, alquilo, haloalquilo, y $(NR^{Pa}R^{Pb})$alquilo; o R^{P7} y R^{P8}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, foman un anillo saturado de cinco o seis miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de NR^{Pz}, 0, y S; en donde R^{Pz} se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R^{P9} se selecciona de hidrógeno y alquilo;

cada P^1 es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

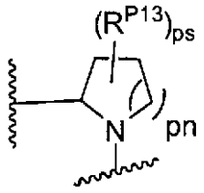
al menos un R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo,

heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterocicloxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo, $-NR^{hh}R^h$, ($NR^{hh}R^h$)alquilo, ($NR^{hh}R^h$)carbonilo, en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros; en donde cada R^{hh} es independientemente arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heteroarilsulfonilo, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; y el resto de R^{P11} son seleccionados independientemente de R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo,(NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterocicloxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

ps es 1, 2, 3, o 4;

pn es 0, 1, o 2;

cada P^3 es independientemente un anillo de la formula:



en donde:

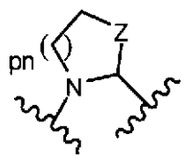
el anillo está sustituido con uno o más grupos oxo;

cada R^{P13} se selecciona independientemente de R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterocicloxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi,, cicloalquiloxi,, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

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

pn es 0, 1, o 2;

cada P^5 es independientemente un anillo de la formula:



en donde:

el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{P15} que son seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; y cuando dos grupos R^{P15} que están unidos al mismo carbono cuando se toman junto con el carbono al cual están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-6 miembros;

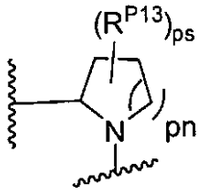
pn es 0, 1, o 2;

Z es O, S, S(=O), $S(=O)_2$, o NR^f;

cada R^f es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)O^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; o cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^7 es un anillo heterocíclico bicílico puenteado de 5-15 miembros que está unido al resto del compuesto de formula I mediante un enlace a N y mediante un enlace a C; en donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{P6} y R^{P11};

cada P^8 es independientemente un anillo de la formula:

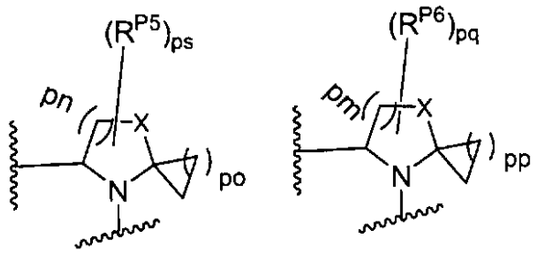


en donde:

ps es 2, 3, 4, 5, o 6;

cada R^{P13} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; en donde en al menos un caso, dos grupos R^{P13} que están unidos al mismo carbono son tomados junto con el carbono al cual están unidos, y forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

cada P^{10} es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn o pm es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

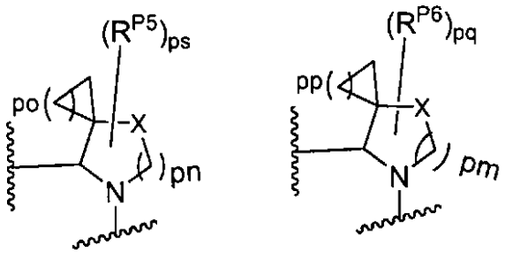
cada R^{P5} y R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq y ps son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm y pn son independientemente 0, 1, o 2;

po y pp son independientemente 1, 2, o 3;

cada P^{11} es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn o pm es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros

fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

cada R^{P5} y R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo de tres a seis miembros fusionado con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq y ps son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm y pn son independientemente 0, 1, o 2;

po y pp son independientemente 1, 2, o 3;

cada $-Z^0-$ es $-C(=O)-$ o $-C(=S)-$;

cada E^0 es independientemente $-NR^{Ec}R^{Ed}$ en donde

R^{Ec} y R^{Ed} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alqueniloxicarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilosulfonilo, formilo, haloalcoxicarbonilo, heterociclilo, heterociclilalcoxicarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, (NR^eR^f)alquilo, (NR^eR^f)alquilcarbonilo, (NR^eR^f)carbonilo, (NR^eR^f)sulfonilo, -C(NCN)O', y - $C(NCN)NR^XR^Y$, en donde R' se selecciona de alquilo y fenilo no sustituido, y en donde la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterociclilalquilo, y el heterociclilalquilocarbonil están además opcionalmente sustituidas con un grupo $-NR^eR^f$; y en donde el arilo, la parte arilo del arilalcoxicarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxicarbonilo, y el arilsulfonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalcoxicarbonilo, el heterociclilalquilo, el heterociclilalquilcarbonilo, el

heterociclilcarbonilo, y el heterocicliloxicarbonil están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

cada V^0 es independientemente H, alquilo, arilalquilo, alquenilo, CO, cicloaquilalquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, alcoxialquilcarbonilalquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilsulfanilalquilo, arialcoxialquilcarbonilalquilo, carboxialquilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilalquilo, hidroxialquilo, NRRCOalquilo;

y cuando en el arilalquilo, el alquilo puede estar sustituido con hasta tres grupos arilo, y la parte alquilo del arilalquilo está además opcionalmente sustituidas con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquiocarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxi;

y la parte arilo puede estar sustituida con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$alquilo, oxo, y $-P(O)O_2$, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y en donde la parte alquilo del arilalquil y el heterociclilalquilo no están sustituidas y en donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

y el heterociclilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo,

511

alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, (NR^XR^Y)alquilo, y oxo, en donde la parte alquilo del arilalquil y el heterociclilalquilo no están sustituidas y en donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo; la parte arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

cada V^1 es independientemente cianoalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$; R^{Va} y R^{Vb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^2 es independientemente haloalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$; R^{Va} y R^{Vb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^3 es independientemente alquilo, que está sustituido con uno o más oxo, y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, halo, arilo, alquenilo, y ciano;

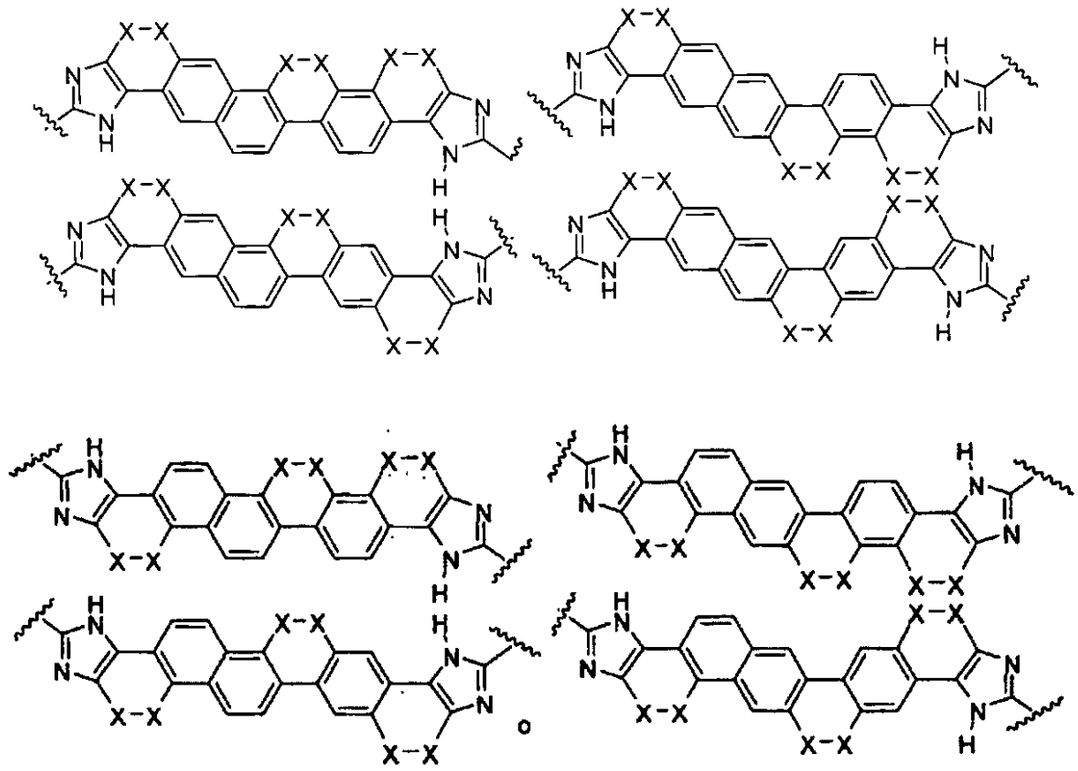
cada V^4 es independientemente haloalcoxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de

SM

cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^aR^bC(=O)O$-; R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo; y

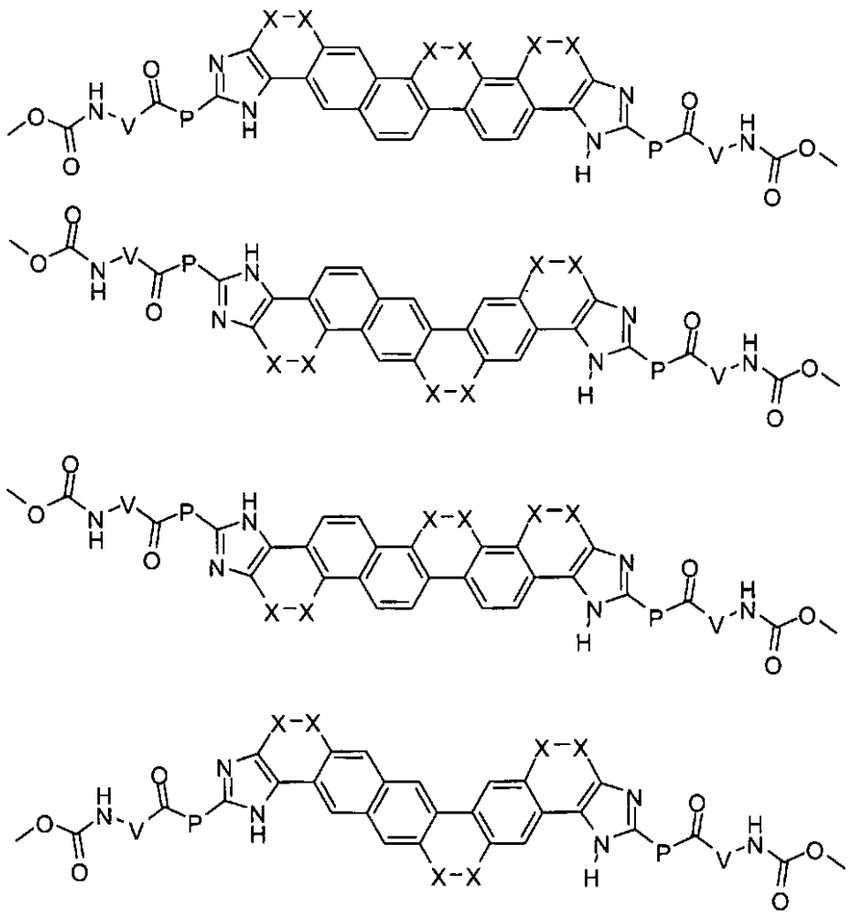
cada V^5 es independientemente alquilsulfonilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

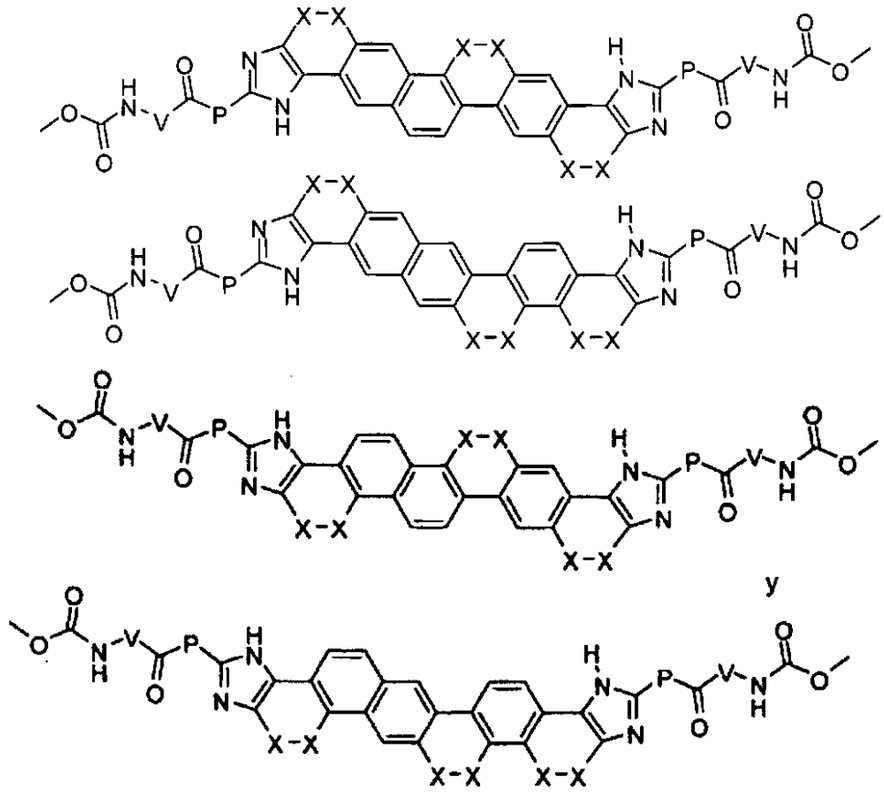
En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ie) en donde Y^2 es:



en donde X-X se selecciona de O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2, y CH_2-O-CH_2.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (Ie) que se selecciona de:





y

en donde X-X se selecciona de O, CH_2, CH=CH, CH_2-CH_2, CH_2-O, O-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2, y CH_2-O-CH_2; o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

Valores Específicos para E, P, V, y Z

En otra realización específica de la invención cada E es E^0.

En otra realización específica de la invención cada E es -NHC(=O)Oalquilo.

En otra realización específica de la invención E^0 es metoxicarbonilamino.

En una realización la invención E^0 es –NH2, alquilamino o dialquilamino.

En una realización la invención E^0 es cicloalquiloamino o cicloalquilo(alquil)amino, o dicicloalquiloamino.

En una realización la invención E^0 es heterociclilo.

En una realización la invención E^0 es heterociclilamino, donde el amino está opcionalmente sustituido con alquilo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (I) en donde al menos un E^0 es $-NR^{Ec}R^{Ed}$ en donde R^{Ec} es H y R^{Ed} es metoxicarbonilo.

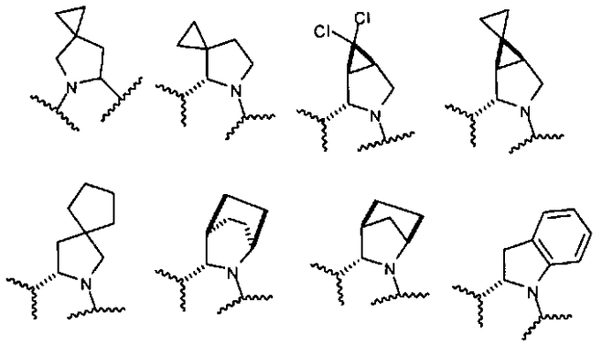
En una realización la invención provee un compuesto de formula (I) en donde al menos un E^0 es $-NR^{Ec}R^{Ed}$ en donde R^{Ec} es H o alquilo y R^{Ed} es H o alquilo.

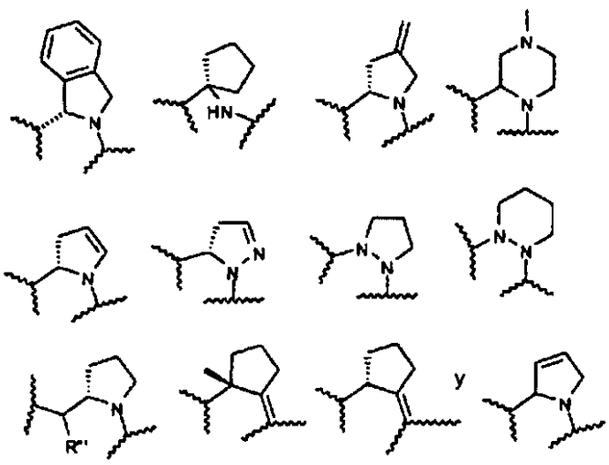
En una realización la invención provee un compuesto de formula (I) en donde al menos un E^0 es $-NR^{Ec}R^{Ed}$ en donde R^{Ec} es H, alquilo o cicloalquilo y R^{Ed} es cicloalquilo.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (I) en donde al menos un E^0 es un heterociclilo N-enlazado.

En una realización la invención provee un compuesto de formula (I) en donde al menos un E^0 es $-NR^{Ec}R^{Ed}$ en donde R^{Ec} es H, alquilo, o cicloalquilo; y R^{Ed} es heterociclo.

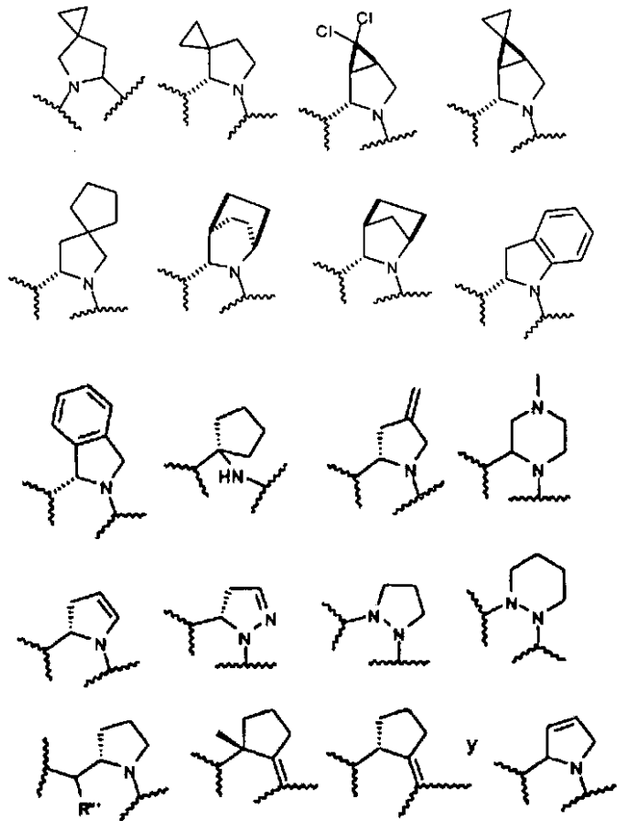
En otra realización específica de la invención P se selecciona de:





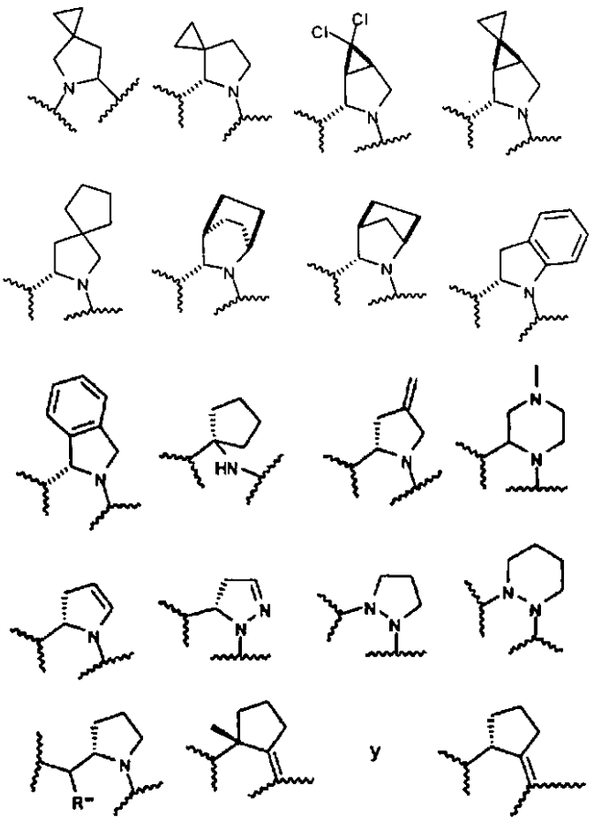
en donde R''' es hidrógeno o metilo.

En otra realización específica de la invención P se selecciona de



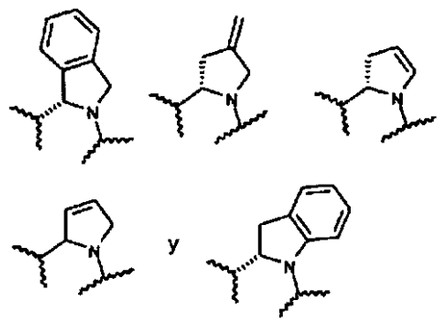
y otro P es P^0.

En otra realización específica de la invención P se selecciona de

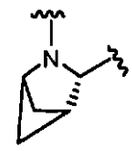


en donde R''' es hidrógeno o metilo; y otro P es P^0.

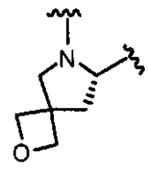
En otra realización específica de la invención P se selecciona de:



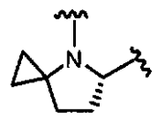
En otra realización específica de la invención al menos un P es P^7 y es:



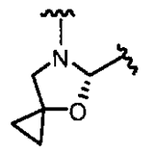
En otra realización específica de la invención al menos un P es P^8 y es:



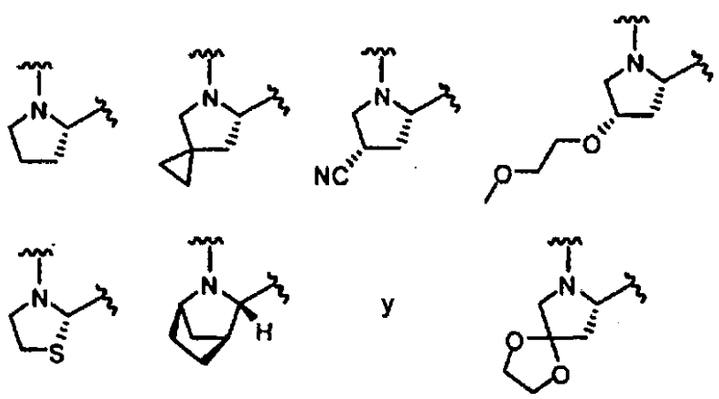
En otra realización específica de la invención P es P^{10} y es:



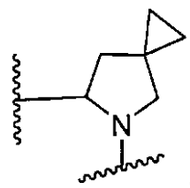
En otra realización específica de la invención P es P^{11} y es:



En otra realización específica de la invención cada P se selecciona independientemente de:

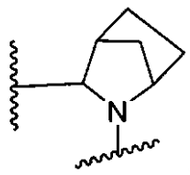


En otra realización específica de la invención P^0 es



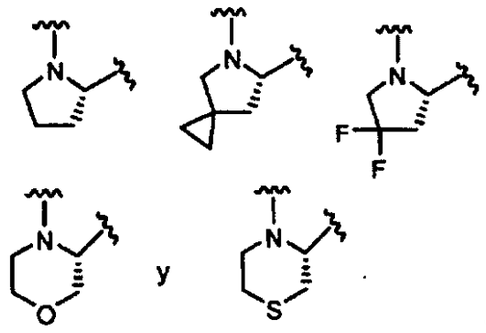
En otra realización específica de la invención P^7 es un sistema de anillo [2.2.1] o [2.2.2].

En otra realización específica de la invención P^7 es

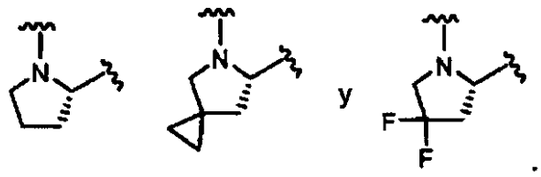


opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{P6} y R^{P11}.

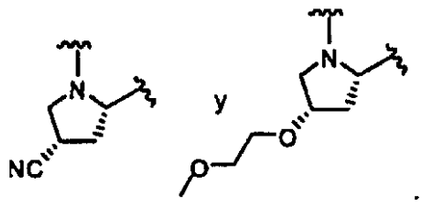
En otra realización específica de la invención P se selecciona de:



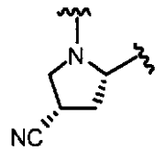
En otra realización específica de la invención P se selecciona de:



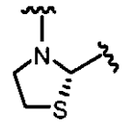
En otra realización específica de la invención P se selecciona de:



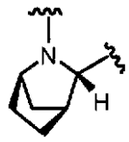
En otra realización específica de la invención P es:



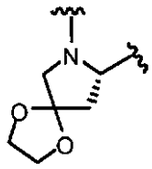
En otra realización específica de la invención P es:



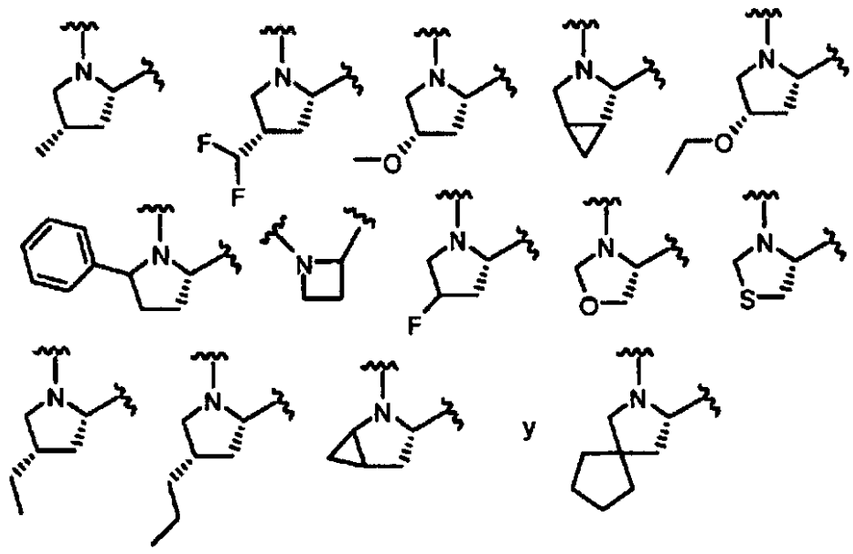
En otra realización específica de la invención P es:



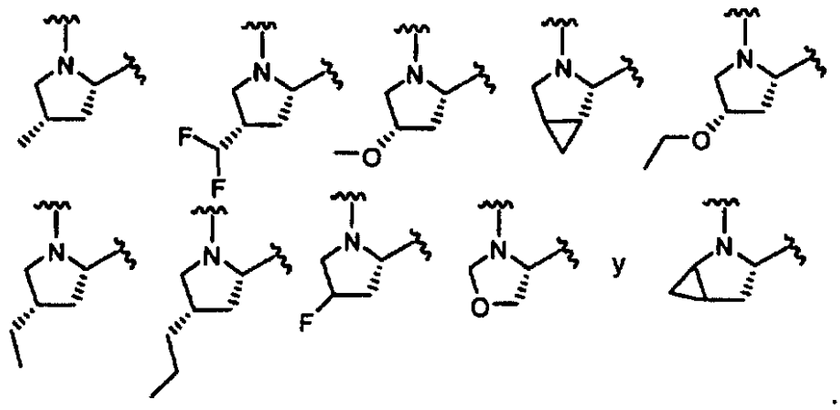
En otra realización específica de la invención P es:



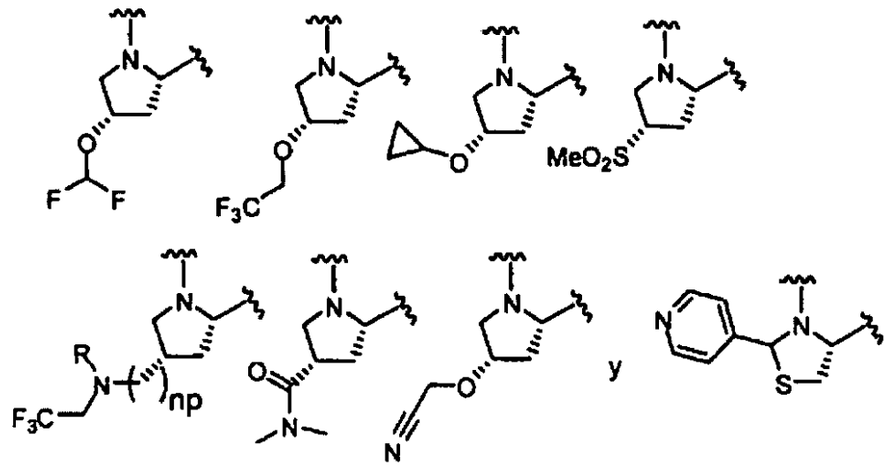
En otra realización específica de la invención P se selecciona de:



En otra realización específica de la invención P se selecciona de:

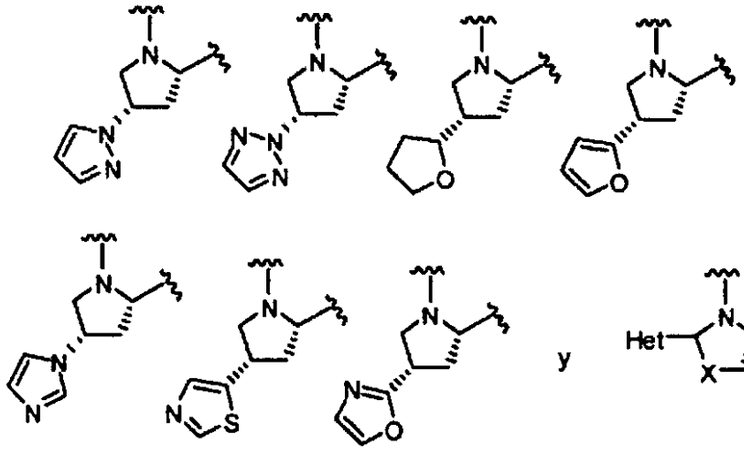


En otra realización específica de la invención P se selecciona de:



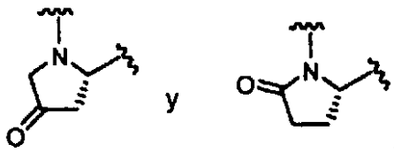
en donde R es hidrógeno o metilo y np es 0 o 1.

En otra realización específica de la invención P se selecciona de:

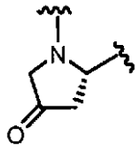


en donde X es O o S; y Het es un heterociclo.

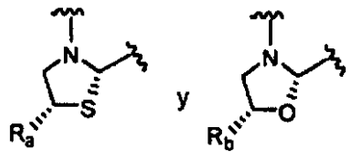
En otra realización específica de la invención P se selecciona de:



En otra realización específica de la invención P es :

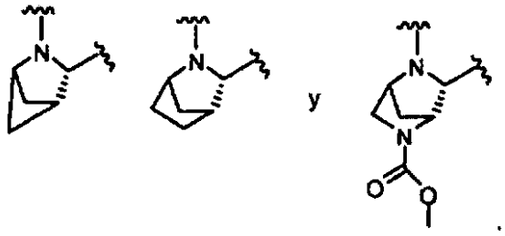


En otra realización específica de la invención P se selecciona de:

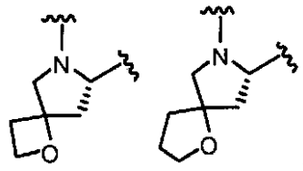


en donde R_a es hidrógeno o metilo y R_b es metilo, o etilo.

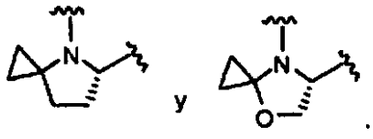
En otra realización específica de la invención P se selecciona de:



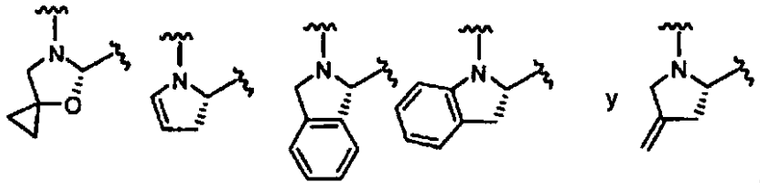
En otra realización específica de la invención P se selecciona de:



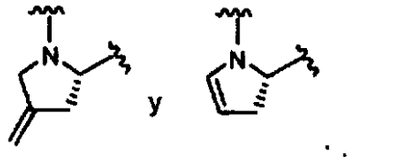
En otra realización específica de la invención P se selecciona de:



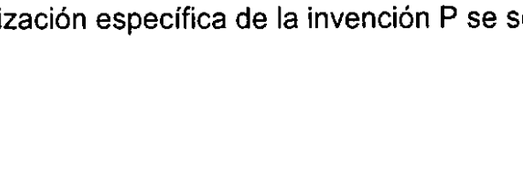
En otra realización específica de la invención P se selecciona de:

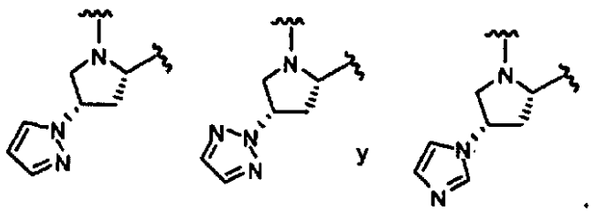


En otra realización específica de la invención P se selecciona de:

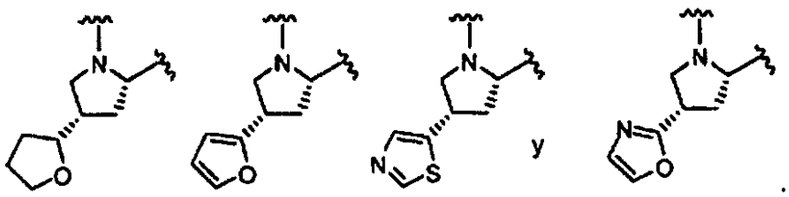


En otra realización específica de la invención P se selecciona de:

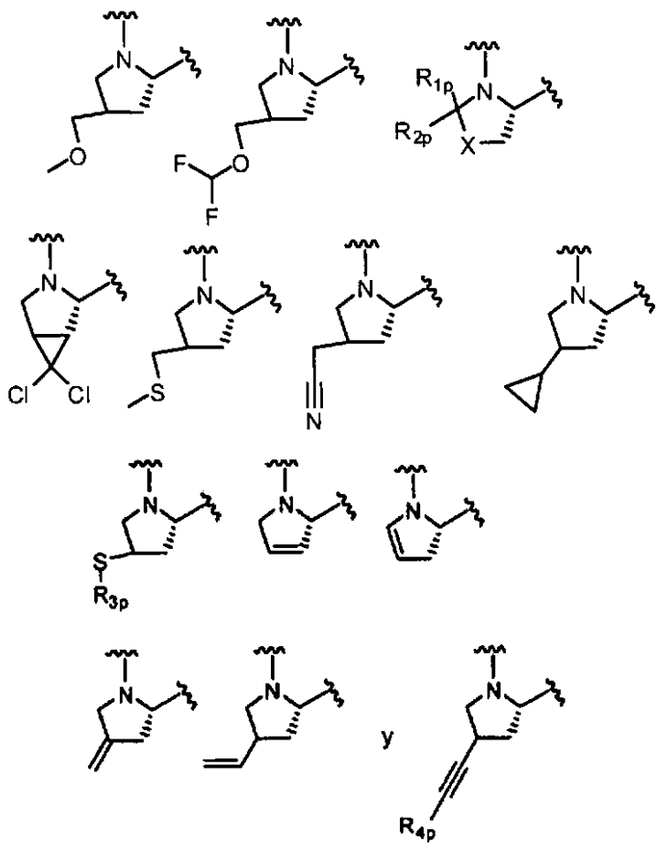




En otra realización específica de la invención P se selecciona de:

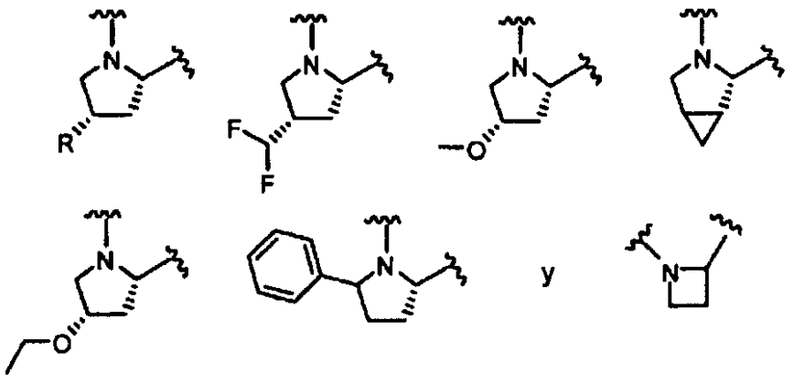


En otra realización específica de la invención P se selecciona de:



en donde X es O o S; R_{1p} y R_{2p} están enlazados a carbono, y cuando son tomados juntos forman un heterociclo de 4-6 miembros; R_{3p} es alquilo o cicloalquilo; y R_{4p} es hidrógeno, metilo, o ciclopropilo.

En otra realización específica de la invención P es P^0 y se selecciona de:



en donde R es alquilo.

En otra realización específica de la invención cuando P es un grupo divalente que está enlazado mediante un nitrógeno de P y mediante un carbono de P, es el nitrógeno de P que está conectado a Z.

En otra realización específica de la invención cada V es V^0.

En otra realización específica de la invención cada V es alquilo.

En otra realización específica de la invención cada V es isopropilo.

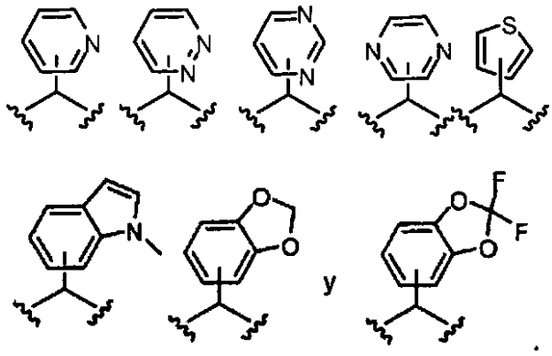
En otra realización específica de la invención cada V es isobutilo.

En otra realización específica de la invención cada V es V^2.

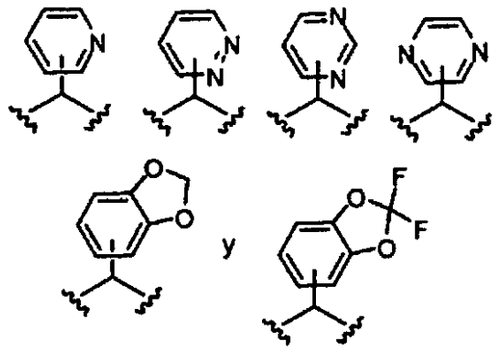
En otra realización específica de la invención cada V es haloalquilo.

En otra realización específica de la invención cada V se selecciona independientemente de V^0, V^1, V^2, V^3, V^4, y V^5.

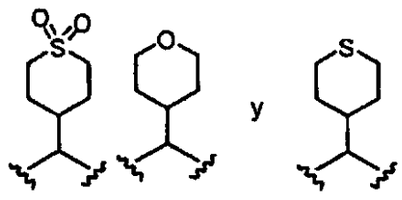
En otra realización específica de la invención al menos un V se selecciona de:



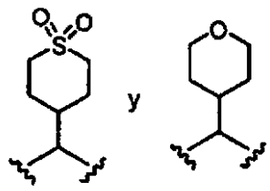
En otra realización específica de la invención al menos un V se selecciona de:



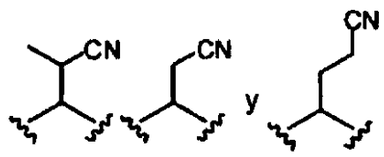
En otra realización específica de la invención al menos un V se selecciona de:



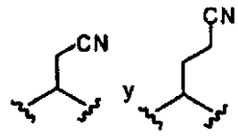
En otra realización específica de la invención al menos un V se selecciona de:



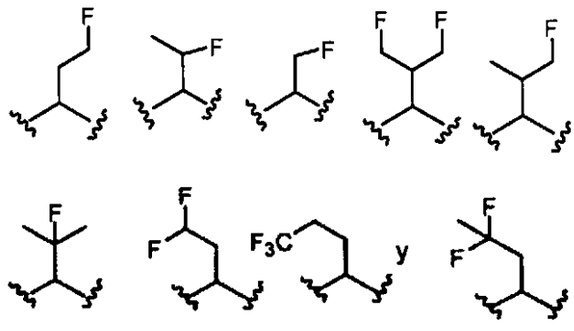
En otra realización específica de la invención al menos un V se selecciona de:



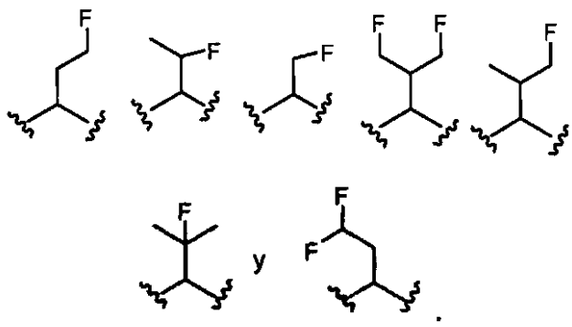
En otra realización específica de la invención al menos un V se selecciona de:



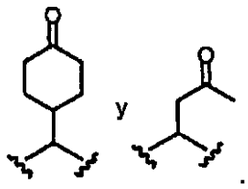
En otra realización específica de la invención al menos un V se selecciona de:



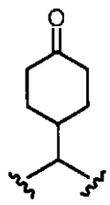
En otra realización específica de la invención al menos un V se selecciona de:



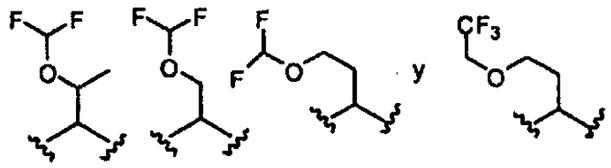
En otra realización específica de la invención al menos un V se selecciona de:



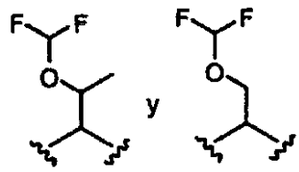
En otra realización específica de la invención al menos un V es:



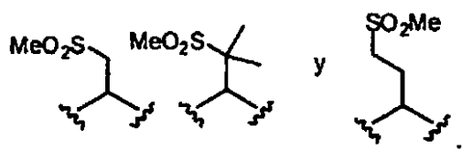
En otra realización específica de la invención al menos un V se selecciona de:



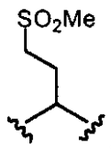
En otra realización específica de la invención al menos un V se selecciona de:



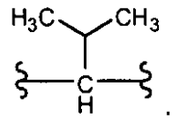
En otra realización específica de la invención al menos un V se selecciona de:



En otra realización específica de la invención al menos un V es:



En otra realización específica de la invención cada V es:



En otra realización específica de la invención cada V^2 es independientemente haloalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo; y cada V^4 es independientemente haloalcoxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}$ $C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo.

En otra realización específica de la invención cada V^0 es independientemente arilalquilo o heterociclilalquilo, en donde arilalquilo puede estar sustituido con hasta tres grupos arilo, y la parte alquilo del arilalquilo está además opcionalmente sustituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquiocarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxi; y la parte arilo puede estar sustituida con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$alquilo, oxo, y $-P(O)O_2$, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y en donde la parte alquilo del heterociclilalquilo está además opcionalmente sustituida con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro; y el heterociclilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$alquilo, y oxo.

En otra realización específica de la invención cada V es isobutilo.

En otra realización específica de la invención al menos un V es isobutilo.

En otra realización específica de la invención al menos un V es fenilmetilo, donde los grupos Z y E están cada uno conectados al grupo metilo (p.e. –CH(Ph)-).

En otra realización específica de la invención al menos un V es V^0 y al menos un V^0 es fenilmetilo, donde los grupos Z y E están cada uno conectados al grupo metilo y el fenilo puede estar sustituido como se describe en la descripción para el grupo arilo V^0.

En otra realización específica de la invención al menos un V^0 es arilmetilo, donde los grupos Z y E están cada uno conectados al grupo metilo y el arilo puede estar sustituido como se describe en la descripción para el grupo arilo V^0.

En otra realización específica de la invención al menos un V es V^0 y al menos un V^0 es heterociclilmetilo, donde los grupos Z y E están cada uno conectados al grupo metilo.

En otra realización específica de la invención al menos un V es V^0 y al menos un V^0 es heterociclilmetilo, donde los grupos Z y E están cada uno conectados al grupo metilo, y el grupo heterociclilo puede estar sustituido como se describe en la descripción para el grupo heterocicliclo V^0.

En otra realización específica de la invención cada V^2 es independientemente haloalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo.

En otra realización específica de la invención cada V^4 es independientemente haloalcoxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi,

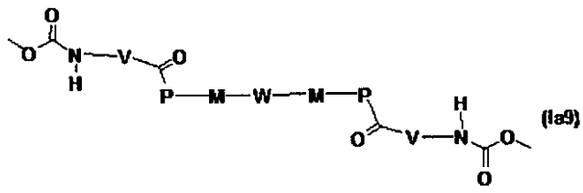
haloalcoxi, cicloalquenilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; en donde R^{Va} y R^{Vb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo.

En otra realización específica de la invención cada Z es Z^0.

En otra realización específica de la invención cada Z es –C(=O)-.

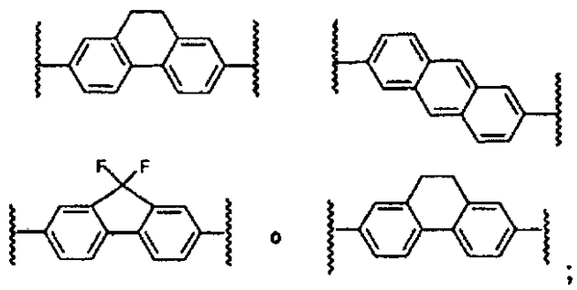
Para los compuestos de formula (I) aquí descritos, incluyendo los compuestos de formulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), y (Ie), se pueden aplicar cualquiera de los valores específicos anteriores o realizaciones para las variables E, P, V, y Z. Así, la invención también incluye realizaciones específicas en donde uno o más de los valores o realizaciones específicas para J, T, P, W, L, M, A, R9, E, P, V, y Z aquí descritas, están combinadas con una de las formulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), y (Ie), para proveer un sub-conjunto de compuestos que representan una realización específica de la invención.

Por ejemplo, al seleccionar un compuesto de formula (Ia9) anterior, junto con valores específicos para P, M, W, y V aquí identificados, se puede identificar una realización específica de la invención que es un compuesto de formula (Ia9):



en donde:

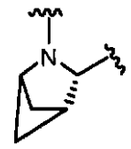
W es



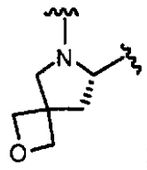
;

un M es imidazolilo y un M es bencimidazolilo;

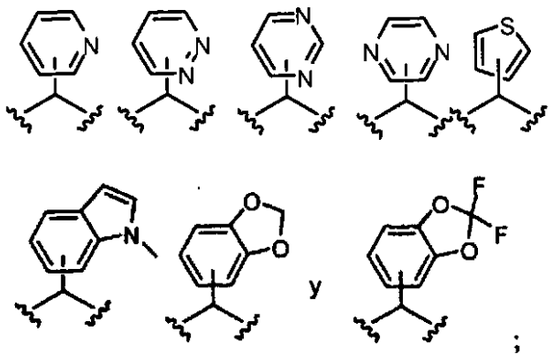
un P es P^7 y es:



un P es P^8 y es:


;

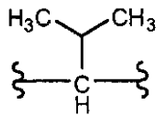
un V se selecciona de:


y

;

y

un V es :

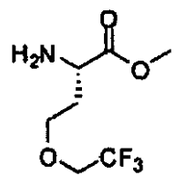

.

La invención provee todas estas combinaciones como realizaciones específicas de la invención.

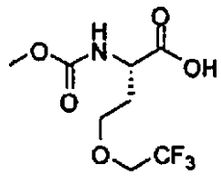
Intermediarios Sintéticos

La invención provee también procesos sintéticos e intermediarios sintéticos novedosos aquío revelados. Por ejemplo, la invención provee los

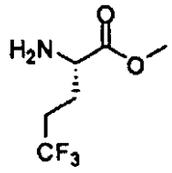
siguientes compuestos intermediarios específicos que son útiles para preparar los compuestos de formula (I):



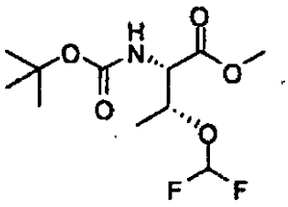
Metil éster del ácido 2-amino-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-butírico



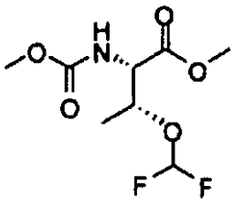
Ácido 2-metoxicarbonilamino-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-butírico



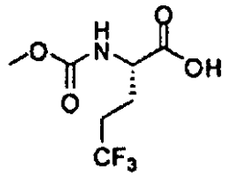
Metil éster del ácido 2-amino-5,5,5-trifluoro-pentanóico



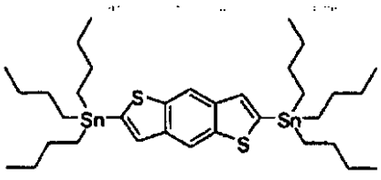
Metil éster del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-difluorometoxi-butírico



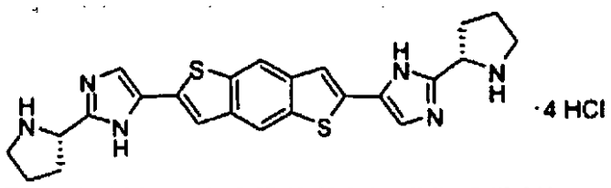
Metil éster del ácido 3-difluorometoxi-2-metoxicarbonilamino-butírico



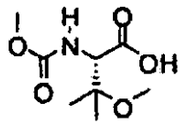
Ácido 5,5,5-trifluoro-2-metoxi-carbonilamino-pentanóico



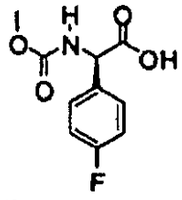
2,6-bis(tri-n-butilestanil)-benzo[1,2-b:4,5-b']ditiofeno



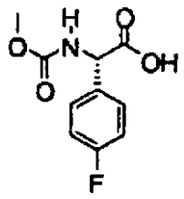
Tetraclorhidrato de 2-[5-(6-{2-[pirrolidin-2-il]-3*H*-imidazo-4-il}-benzo[1,2-b:4,5-b']ditiofen-2-il)-1*H*-imidazol-2-il]-pirrolidina



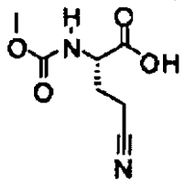
Ácido (s)-3-metoxi-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico



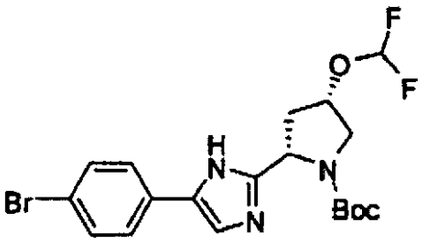
Ácido (R)-(4-fluoro-fenil)-metoxicarbonilamino-acético



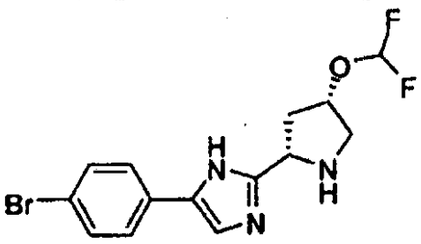
Ácido (S)-(4-fluoro-fenil)-metoxicarbonilamino-acético



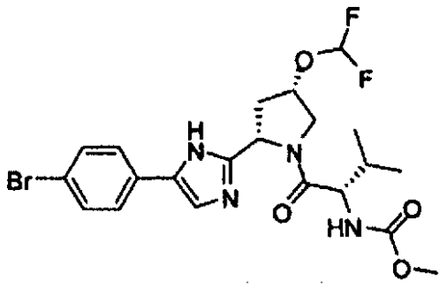
Ácido (S)-4-ciano-2-metoxicarbonil-aminobutírico



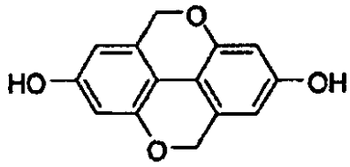
ter-butil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-difluorometoxi-pirrolidin-1-carboxílico



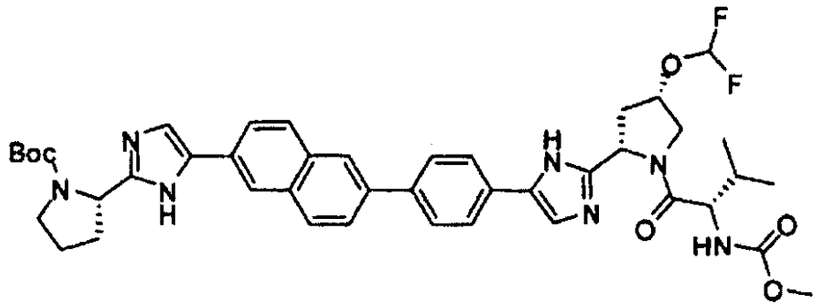
5-(4-bromo-fenil)-2-(4-difluorometoxi-pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol



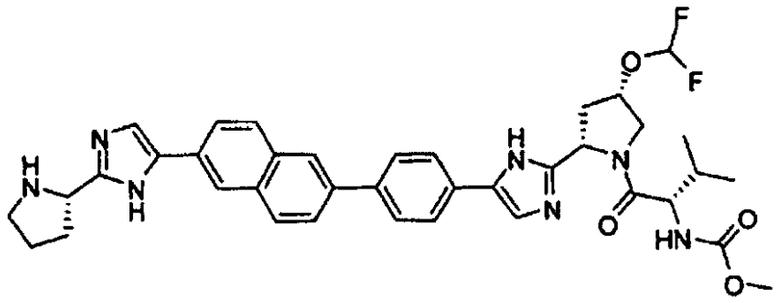
Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-difluorometoxi-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico



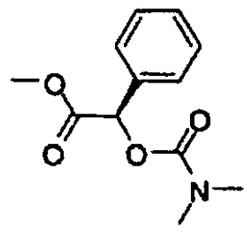
5,10-dihidro-cromeno [5,4,3-*cde*]cromen-2,7-diol



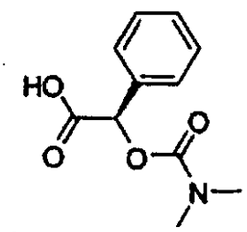
ter-butil éster del ácido 2-{5-[6-(4-{2-[4-difluorometoxi-1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3*H*-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1*H*-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico



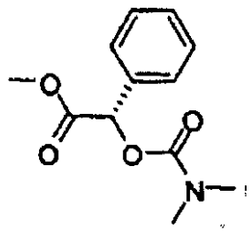
Metil éster del ácido {1-[4-difluorometoxi-2-(5-{4-[6-(2-pirrolidin-2-il-3*H*-imidazol-4-il)-naftalen-2-il]-fenil}-1*H*-imidazol-2-il)-pirrolidin-2-carbonil]-2-metoxi-propil}-carbámico



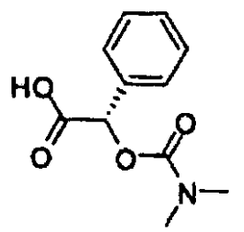
Metil éster del ácido dimetilcarbamoiloxi-fenil-acético



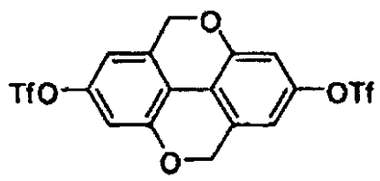
Ácido dimetilcarbamoiloxi-fenil-acético



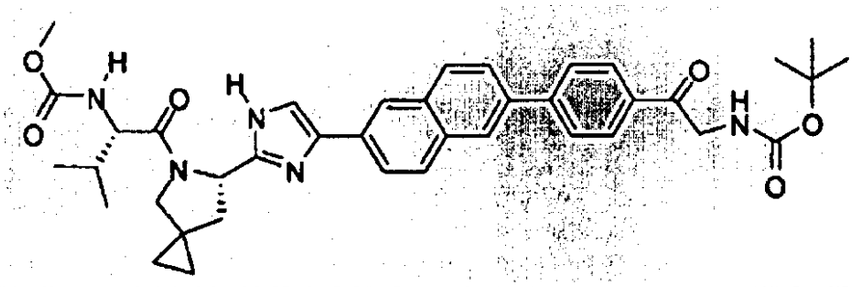
Metil éster del ácido dimetilcarbamoiloxi-fenil-acético



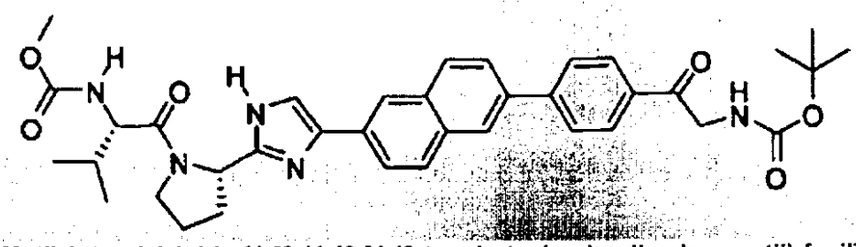
Ácido dimetilcarbamoiloxi-fenil-acético



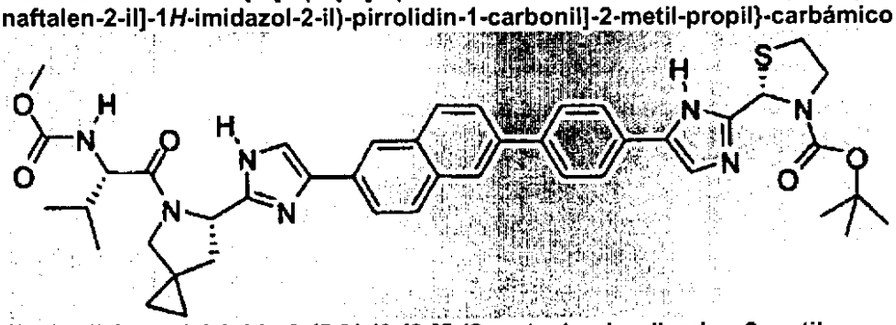
7-trifluoro-metanosulfoniloxi-5,10-dihidro-cromeno[5,4,3-cde]cromen-2-il éster



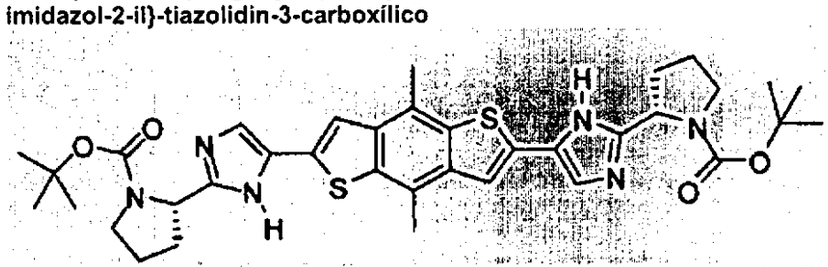
Metil éster del ácido {1-[6-4-(6-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-acetil)-fenil]-naftalen-2-il}-1*H*-imidazol-2-il)-5-aza-espiro[2,4]heptano-5-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico



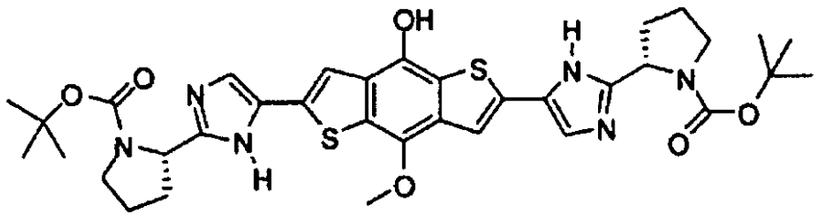
Metil éster del ácido {1-[2-(4-{6-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-acetil)-fenil]-naftalen-2-il]-1*H*-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico



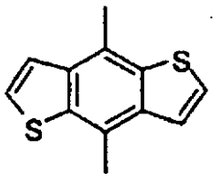
Ter-butil éster del ácido 2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2,4]-hept-6-il]-1*H*-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1*H*-imidazol-2-il}-tiazolidin-3-carboxílico



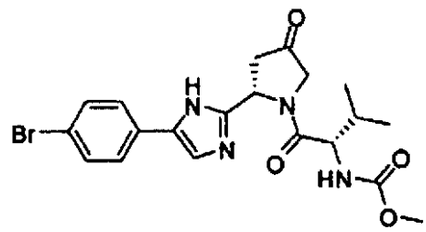
ter.butil éster del ácido 1-{2-[5-(6-{2-[1-carbámico tet.butil éster-pirrolidin-2-il]-3*H*-imidazol-4-il}-4,8-dimetil-1,5-ditia-s-indacen-2-il)-1*H*-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbámico



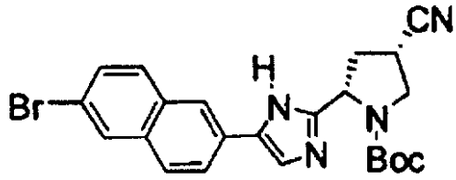
ter.butil éster del ácido 1-{2-[5-(6-{2-[1-carbámico tet.butil éster-pirrolidin-2-il]-3*H*-imidazol-4-il}-4,8-dimetoxi-1,5-ditia-s-indacen-2-il)-1*H*-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbámico



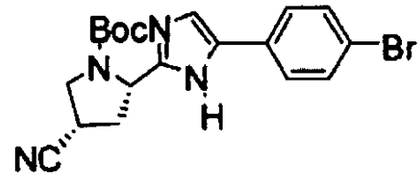
4,8-dimetil-1,5-ditia-s-indaceno



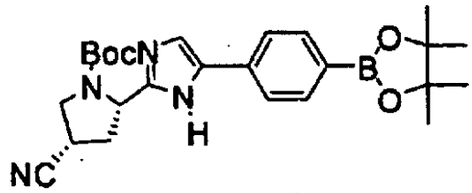
Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-oxo-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico



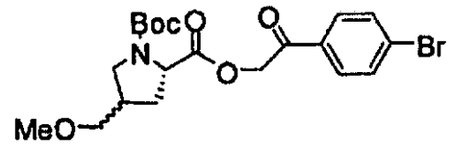
ter-butil éster del ácido 2-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1*H*-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carboxílico



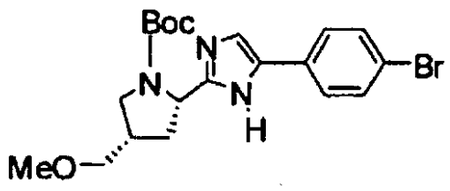
ter-butil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carboxílico



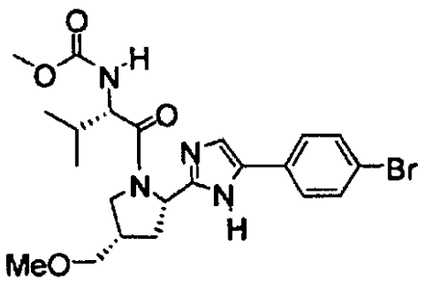
ter-butil éster del ácido 4-ciano-2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxoborolan-2-il)-fenil]-1*H*-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico



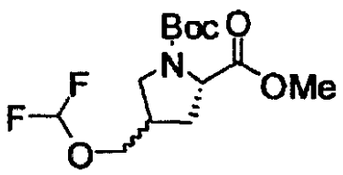
2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil] éster 1-terc-butil éster del ácido 4-metoximetil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



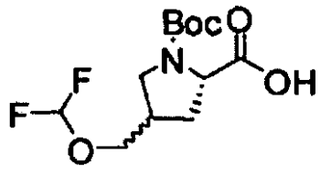
terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-metoximetil-pirrolidin-1-carboxílico



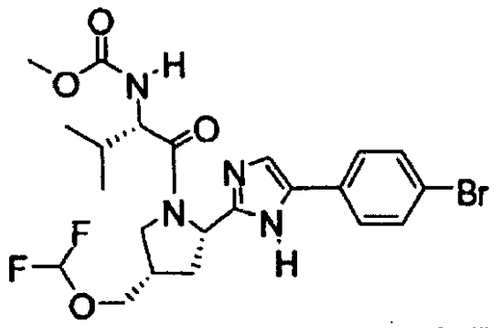
Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-metoximetil-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico



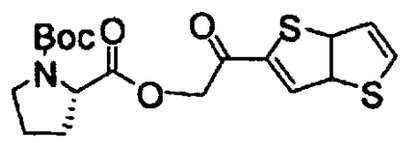
1-*terc*-butil éster 2-metil éster del ácido 4-difluorometoximetil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



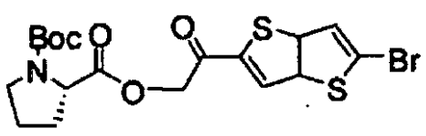
1-*terc*-butil éster del ácido 4-difluorometoximetil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



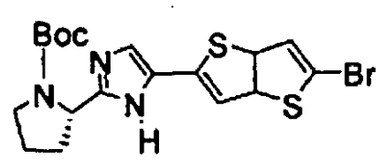
Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-difluorometoximetil-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico



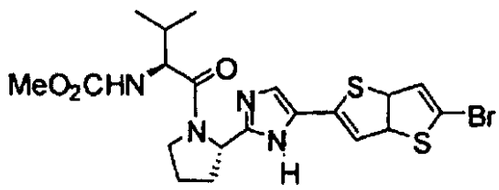
1-terc-butil éster 2-[2-(3a,6a-dihidro-tieno[3,2-b]tiofen-2-il)-2-oxo-etil] éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico



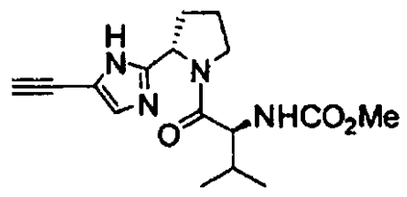
1-terc-butil éster 2-[2-(5-bromo-3a,6a-dihidro-tieno[3,2-b]tiofen-2-il)-2-oxo-etil] éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico



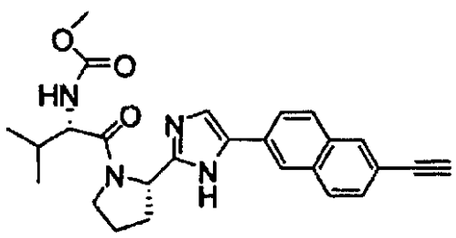
ter-butil éster del ácido 2-[5-(5-bromo-3a,6a-dihidro-tieno[3,2-b]tiofen-2-il)-1*H*-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico



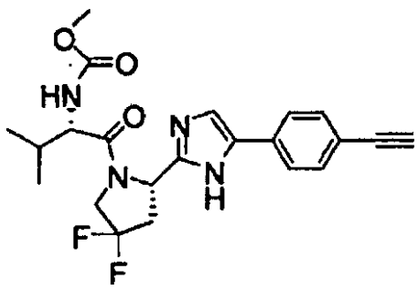
metil éster del ácido 1-{2-[5-(5-bromo-3a,6a-dihidro-tieno[3,2-b]tiofen-2-il)-1*H*-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico



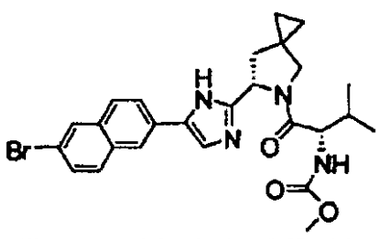
metil éster del ácido {1-[2-(5-etinil-1*H*-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico



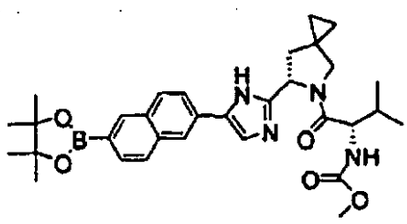
metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-etinil-naftalen-2-il)-1*H*-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico



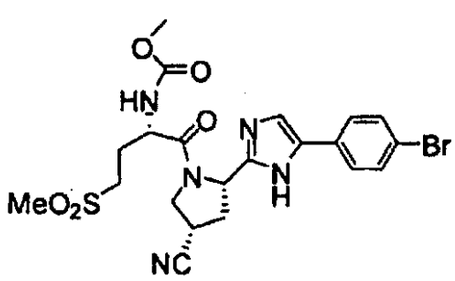
metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-etinil-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4,4-difluoro-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico



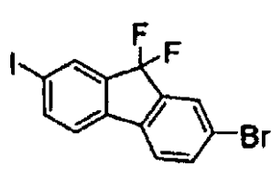
metil éster del ácido (1-{6-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1*H*-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2,4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico



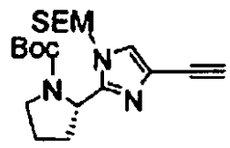
metil éster del ácido [2-metil-1-(6-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxoborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1*H*-imidazol-2-il)-5-aza-espiro[2,4]heptano-5-carbonil)-propil]-carbámico



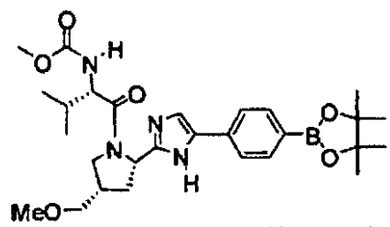
metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carbonil}-3-metanosulfonil-propil)-carbámico



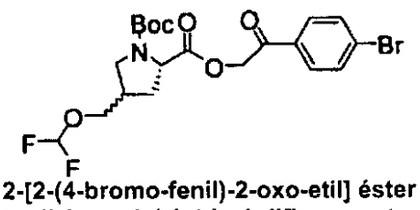
2-bromo-9,9-difluoro-7-yodo-9*H*-fluoreno



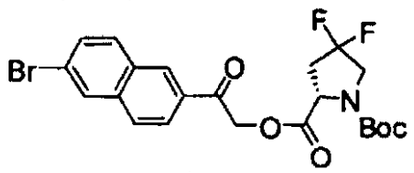
ter-butil éster del ácido 2-[4-etinil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico



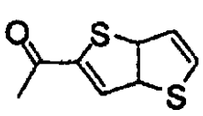
metil éster del ácido [1-(4-metoximetil-2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxoborolan-2-il)-fenil]-1*H*-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil}- carbámico



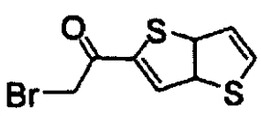
2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil] éster 1-terc-butil éster del ácido 4-difluorometoximetil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



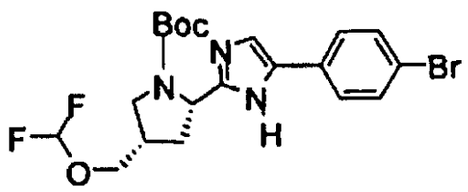
2-[2-(6-bromo-naftalen-2-il)-2-oxo-etil] éster 1-terc-butil éster del ácido 4,4-difluoro-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



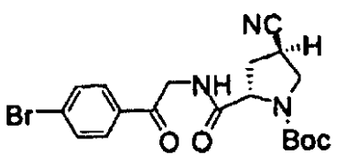
1(3a,6a-dihidro-tieno[3,2-*b*]tiofen-2-il)-etanona



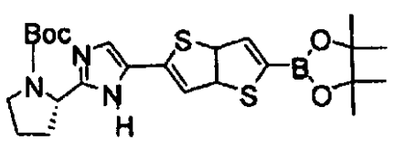
2-bromo-1-(3a,6a-dihidro-tieno[3,2-*b*]tiofen-2-il)-etanona



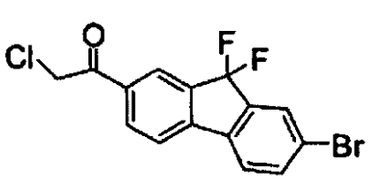
ter-butil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-difluorometoximetil-pirrolidin-1-carboxílico

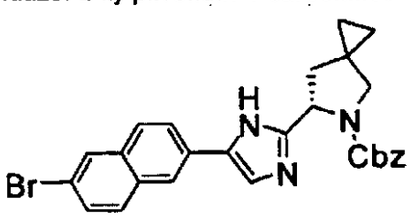


ter-butil éster del ácido 2-[-2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-4-ciano-pirrolidin-1-carboxílico

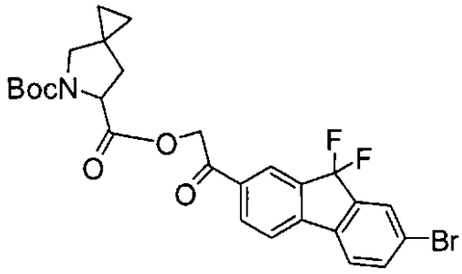


ter-butil éster del ácido 2-{5-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxoborolan-2-il)-3a,6a-dihidro-tieno[3,2-*b*]tiofen-2-il]-1*H*-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico

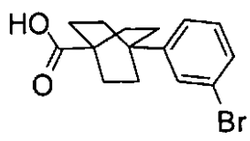


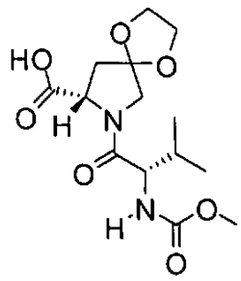


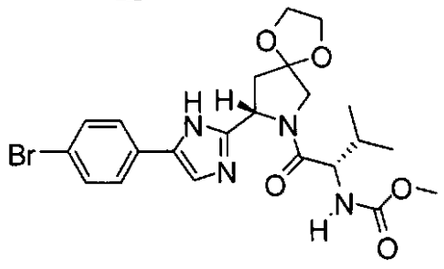
1-(7-bromo-9,9-difluoro-9*H*-fluoren-2-il)-2-cloro-etanona

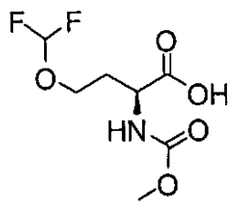


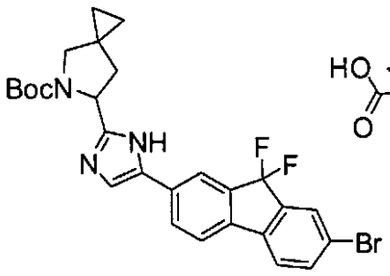
bencil éster del ácido 6-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1*H*-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico

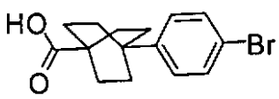


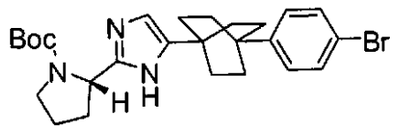




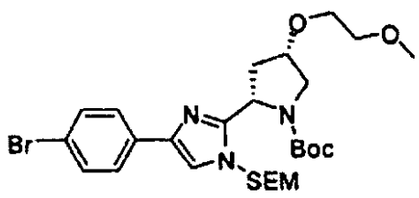




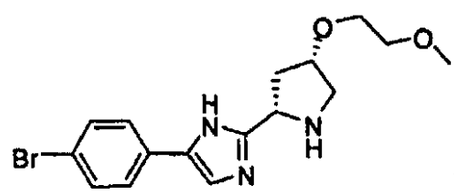




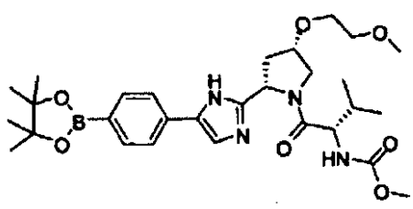
5

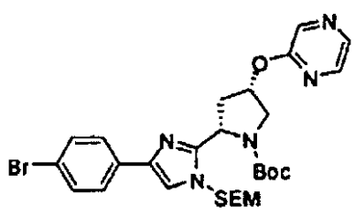


ter-butil éster del ácido 2-[4-(4-bromo-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il}-4-(2-metoxi-etoxi)-pirrolidin-1-carboxílico

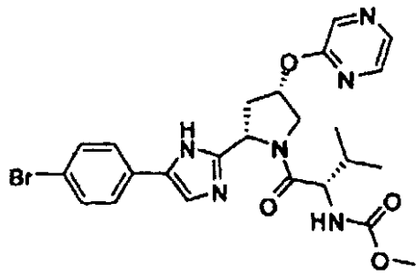


5-(4-bromo-fenil)-2-[4-(2-metoxi-etoxi)-pirrolidin-2-il]-1*H*-imidazol

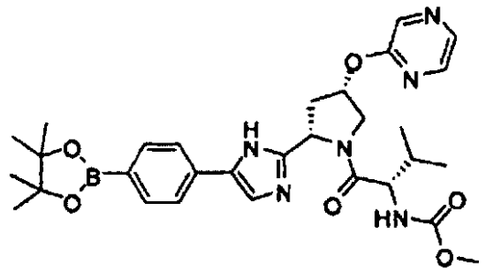




metil éster del ácido [1-(4-(2-metoxi-etoxi)-2-(5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1*H*-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

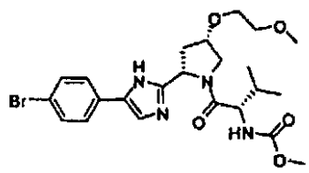


ter-butil éster del ácido 2-{4-(4-bromo-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazol-2-il}-4-(pirazin-2-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico

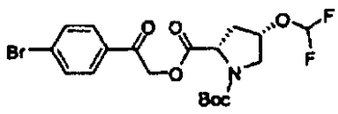


metil éster del ácido {1-[2-[5-(4-bromo-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-(pirazin-2-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

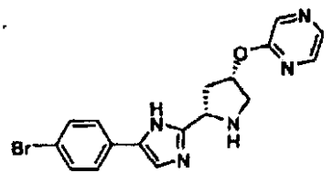
metil éster del ácido [2-metil-1-(4-(pirazin-2-iloxi)-2-(5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1*H*-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico



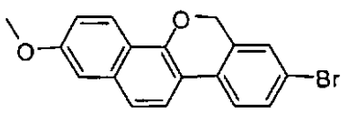
metil éster del ácido {1-[2-[5-(4-bromo-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-40-(2-metoxi-etoxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

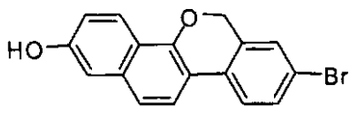


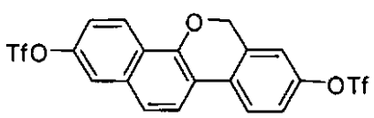
2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil] éster terc-butil éster del ácido 4-difluorometoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

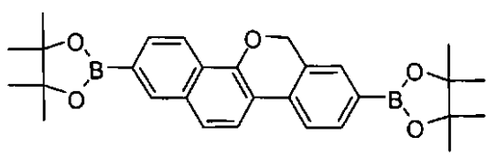


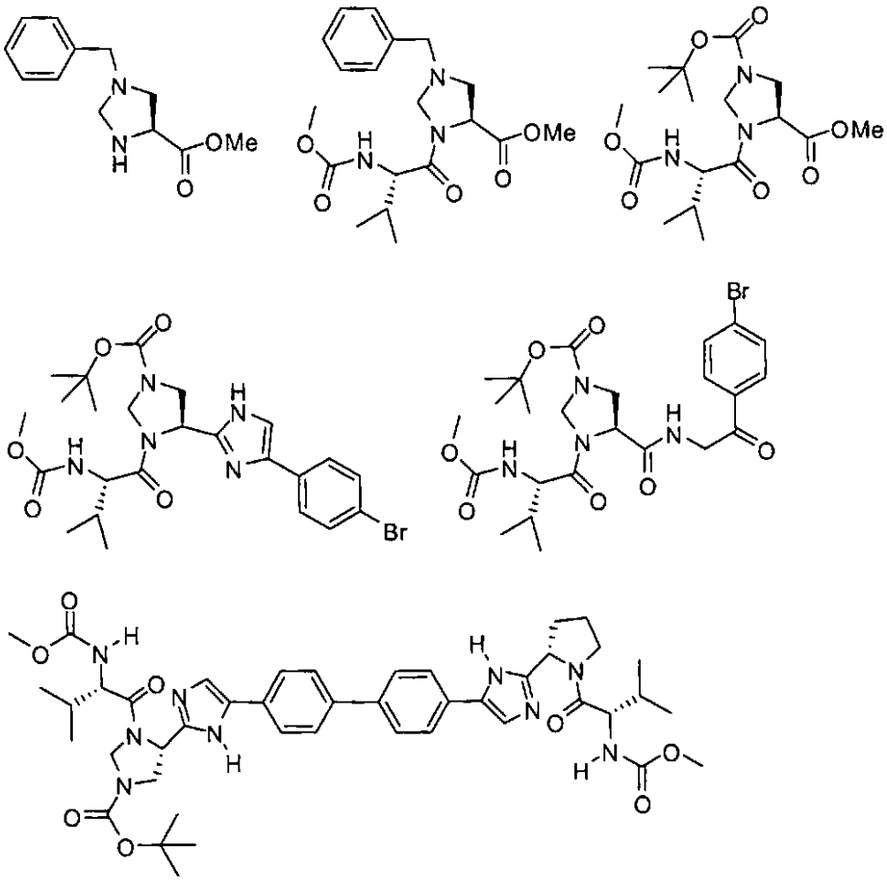
2-{5-[5-(4-bromo-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-pirrolidin-3-iloxi}-pirazina



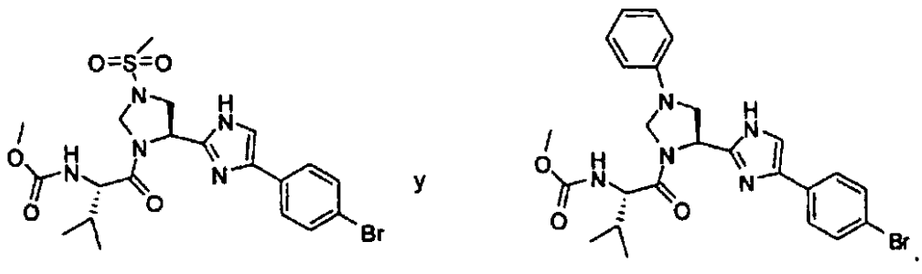








y



Métodos Ejmplares para Preparar los Compuestos de la invención.

La invención también se relaciona con los métodos para preparar las composiciones de la invención. Las composiciones se preparan mediante cualquiera de las técnicas aplicables de síntesis orgánica. Muchas de estas técnicas son bien conocidas en el arte. Sin embargo, muchas de las técnicas conocidas son elaboradas en el Compendium of Organic Synthetic Methods (John Wiley & Sons, New Yok), Vol. 1, Ian T. Harrison y Shuyen Harrison, 1971; Vol. 2, Ian T. Harrison y Shuyen Harrison, 1974; Vol. 3, Louis S. Hegedus y Leroy Wade, 1977; Vol. 4, Leroy G. Wade, Jr., 1980; Vol. 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984; y Vol. 6, Michael B. Smith; así como March, J., Advanced Oganic Chemistry, Third Edition, (John Wiley & Sons, New Yok, 1985), Comprehensive Oganic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Oganic Chemistry. En 9 Volúmenes, Barry M. Trost, Edito-in-Chief (Pergamon Press, New Yok, 1993 printing). Otros métodos adecuados para preparar los compuestos de la invención se describen en el Número de Publicación de Solicitud de Patente International WO 2006/020276.

Varios métodos ejemplares para la preparación de las composiciones de la invención se proveen en los esquemas y ejemplos siguientes. Estos métodos pretenden ilustrar la naturaleza de tales preparaciones y no pretenden limitar el alcance de los métodos aplicables.

Generalmente, las condiciones de reacción tales como temperatura, tiempo de reacción, solventes, procedimientos de trabajo, y similares, serán los comunes en la técnica para la reacción particular a realizar. El material de referencia citado, junto con el material citado allí, contiene descripciones detalladas de tales condiciones. Típicamente, las temperaturas serán de -100°C a 200°C, los solventes serán apróticos o próticos, y los tiempos de reacción serán de 10 segundos a 10 días. El trabajo consiste de extinguir cualquier reactivo no reaccionado seguido por la division entre un sistema de

agua/capa orgánica (extracción) y separación de la capa que contiene el producto.

Las reacciones de oxidación y reducción se realizan típicamente a temperaturas cerca a la temperatura ambiente (aproximadamente 20°C), aunque para las reducciones de hidruro de metal frecuentemente the temperatura se reduce hasta 0°C a -100°C, los solventes son típicamente apróticos para reducciones y pueden ser próticos o apróticos para oxidaciones. Los tiempos de reacción están ajustados para alcanzar las conversions deseadas.

Las reacciones de condensación se llevan a cabo típicamente a temperaturas cerca de la temperatura ambiente, aunque para las condensaciones cinéticamente controladas, no equilibrantes, también son comunes las temperaturas reducidas (0°C a -100°C). Los solventes pueden ser próticos (communes en reacciones de equilibrio) o apróticos (comunes en reacciones cinéticamente controladas).

Las técnicas sintéticas estándar tales como remoción azeotrópica de los subproductos de reacción y uso de condiciones de reacción anhidras (*p.e.*, ambientes de gas inerte) son comúnes en la técnica y se aplicarán cuando se pueda.

Los términos "tratado", "tratar", "tratamienti", y similares, cuando se usan en conexión con una operación sintética química, significan contactar, mezclar, reaccionar, dejar reaccionar, llevar a contacto, y otros términos comues en la técnica para indicar que una o más entidades químicas son tratadas de una manera tal que se convierten en una o más entidades químicas diferentes. Esto significa que "tratar el compuesto uno con el compuesto dos" es sinómino con "dejar que el compuesto uno reaccione con el compuesto dos", "contactar el compuesto uno con el compuesto dos", "reaccionar el compuesto uno con el compuesto dos", y otras expresiones comunes en la técnica de síntesis orgánicas para indicar razonablemente que el compuesto uno fue "tratado", "reaccionó", "se dejó reaccionar", etc., con el compuesto dos. Por

ejemplo, tratar indica la manera razonable y suaual en la cual los químicos orgánicos se dejan reaccionar. Las concentraciones normales (0.01M a 10M, típicamente 0.1M a 1M), temperaturas (-100°C a 250°C, típicamente -78°C a 150°C, más típicamente -78°C a 100°C, aún más típicamente 0°C a 100°C), los recipientes de reacción (típicamente vidrio, plástico, metal), solventes, presiones, atmósferas (típicamente aire para reacciones insensibles al oxígeno y al agua o nitrógeno o argón para sensibles al oxígeno o al agua), etc., están previstas a menos que se indique lo contrario. El conocimiento de reacciones similares conocidas en la técnica de síntesis orgánicas se usa para seleccionar las condiciones y aparatos para el "tratamiento" en un proceso dado. En particular, el experto en la técnica de síntesis orgánica selecciona condiciones y aparatos que se expera razonablemente que realicen de forma exitosa las reacciones químicas de los procesos descritos con base en el conocmiento de la técnica.

Las modificaciones de cada uno de los esquemas ejemplares en los Ejemplos (de aquí en adelante "esquemas ejemplares") conduce a diferentes análogos que los materiales ejemplares específicos producen. Las citaciones nombradas anteriormente que describen métodos de síntesis orgánica adecuados son aplicables a tales modificaciones.

En cada uno de los esquemas ejemplares, puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada paso o resie son separados y/o purificados (de aquí en adelante separados) al grado deseado de homogeneidad, mediante técnicas comunes en el arte. Típicamente, tales separaciones involucran extracción en fases múltiple, cristalización desde un solvente o mezcla de solventes, destilación, sublimación, o cromatografía. La cromatografía puede involucrar cualquier número de métodos que incluyen, por ejemplo: fase reversa y fase normal; exclusión de tamaño; intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía líquida de alta, media y baja presión; analítica a pequeña escala; lecho móvil simulado (SMB) y cromatografía de capa delgada

o gruesa preparativa, así como técnicas de cromatografía de capa a pequeña escala y cromatografía instantánea.

Otra clase de métodos de separación involucra el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unirse o hacer de otra forma separable un producto deseado, material de partida sin reaccionar, subproducto de reacción, o similares. Tales reactivos incluyen adsobents o absorbentes tales como cabón activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico, o similares. Alternativamente, los reactivos pueden ser ácidos en el case de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelatos selectivos tales como éteres corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX), o similares.

La selección de métodos apropiados de separación depende de la naturaleza de los materiales involucrados. Por ejemplo, el punto de ebullición, y peso molecular en la destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, estabilidad de materiales en medios ácidos y básicos en extracción de fase múltiple, y similares. El experto en la técnica aplicará las técnicas más probables para lograr la separación deseada.

Un solo estereoisómero, *p.e..*, un enantiómero, sustancialmentelibre de su estereoisómero puede ser obtenido mediante resolución de la mezcla racémica usando un método tal como formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962) by E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) *J. Chromatogr.*, 113, 3) 283-302). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención pueden ser separadas y aisladas mediante cualquier mpetodo adecuado, incluyendo: (1) formación de sales iónicas, diastereoméricas con compuestos quirales y separación mediante cristalización fraccionada y otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivatización quirales, separación de los diastereómeros, y

conversión de los estereómeros puros, y (3) separación de los estereómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente bajo condiciones quirales.

Bajo el método (1), las sales diastereoméricas pueden ser formadas mediante la reacción de bases enantioméricamente quirales tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α-metil-β-feniletilamina (anfetamina), y similares con compuestos asimétricos que portan la funcionalidad ácido, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas pueden ser inducidas para separarse mediante cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para separación de los isómeros ópticos de los compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido canfosulfónicos, ácido tartárico, ácido mandélico, o ácido láctico puede producir la formación de las sales diastereoméricas.

Alternativamente, mediante el método (2), el sustrato a ser resuelto reacciona con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (Eliel, E. and Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., p. 322). Los compuestos diastereoméricos se pueden formar mediante la reacción de compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quiral enantioméricamente puros, tales com derivados de mentilo, seguidos por separación de los diastereómero e hyidrólisis para dar el sustrato libre, enantioméricamente enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica involucra preparar ésteres quirales, tales como mentil éster, *p.e.*, (-) mentil cloroformiato en la presencia de base, o éster Mosher, α-metoxi-α-(trifluorometil)fenil acetato (Jacob III. (1982) *J. Og. Chem.* 47:4165), de la mezcla racémica, y analizar el espectro de RMN para la presencia de dos diastereómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables de compuestos atropisoméricos pueden ser separados y aislados mediante cromatografía de fase normal y reversa seguida por métodos de separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (Hoye, T., WO 96/15111). Mediante el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros puede ser separada mediante cromatografía usando una fase estacianaria quiral (Chiral

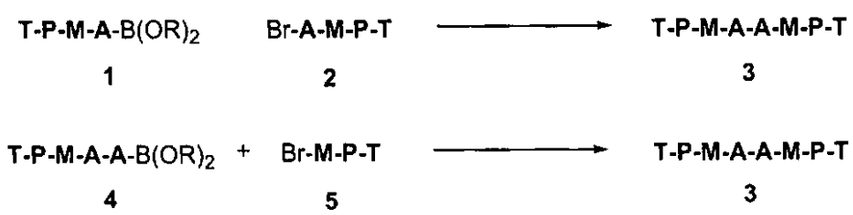
Liquid Chromatography (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman y Hall, New Yok; Okamoto, (1990) *J. of Chromatogr.* 513:375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados pueden ser diferenciados mediante mpetodos usados para diferenciar otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales com rotación óptica y dicroismo circular.

Esquemas y Ejemplos

Los aspectos generales de estos métodos ejemplares se describen a continuación y en los Ejemplos. Cada uno de los productos de los siguientes procesos es opcionalmente separado, aislado, y/o purificado antes de su uso en los procesos posteriores.

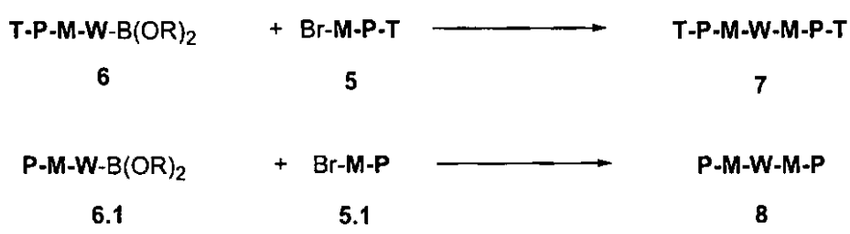
Aquí se proveen varios métodos ejemplares para la preparación de los compuestos de la invención, por ejemplo, en los Ejemplos siguientes. Estos métodos pretenden ilustrar la naturaleza de tales preparaciones y no pretenden limitar el alcance de los métodos aplicables. Ciertos compuestos de la invención se pueden usar como intermediarios para la preparación de otros compuestos de la invención. En los métodos ejemplares aquí descritos, el fragmento **E-V-** puede ser escrito también como **R9-**. Posteriormente, el fragmento **E-V-Z-** o **R9-Z-** puede ser escrito como **T-**. Los fragmentos **E-V-Z-P**, **R9-Z-P-**, o **T-P-** pueden todos ser escritos como **J-**.

Esquema 1: Síntesis Representativa de T-P-M-A-A-M-P-T



El Esquema 1 muestra una síntesis general de la molécula **T-P-M-A-A-M-P-T** de la invención, en donde se utiliza la reacción de acoplamiento crizado mediado por metal para construir el **enlace A-A** y/o **enlace A-M**. Para propósitos ilustrativos, la reacción de Suzuki es empleada para acoplar un Br-**M-P-T** y un intermediario $(RO)_2B$-**A-A-M-P-T** o un Br-**A-M-P-T** y un intermediario $(RO)_2B$-**A-M-P-T**. El éster borónico **1** (o **4**) es acoplado con un compañero de acoplamiento apropiado (p.e. arilbromuro **2** o **5)** usando un catalizador de paladio, tal como $Pd(PPh_3)_4$, para dar **3**. Las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por Paladio que permiten la formación del **enlace A-A**, pero emplean compañeros de acoplamiento y reactivos alternativos, incluyen por ejemplo las reacciones de Negishi, Kumada, Sonagashira y Stille.

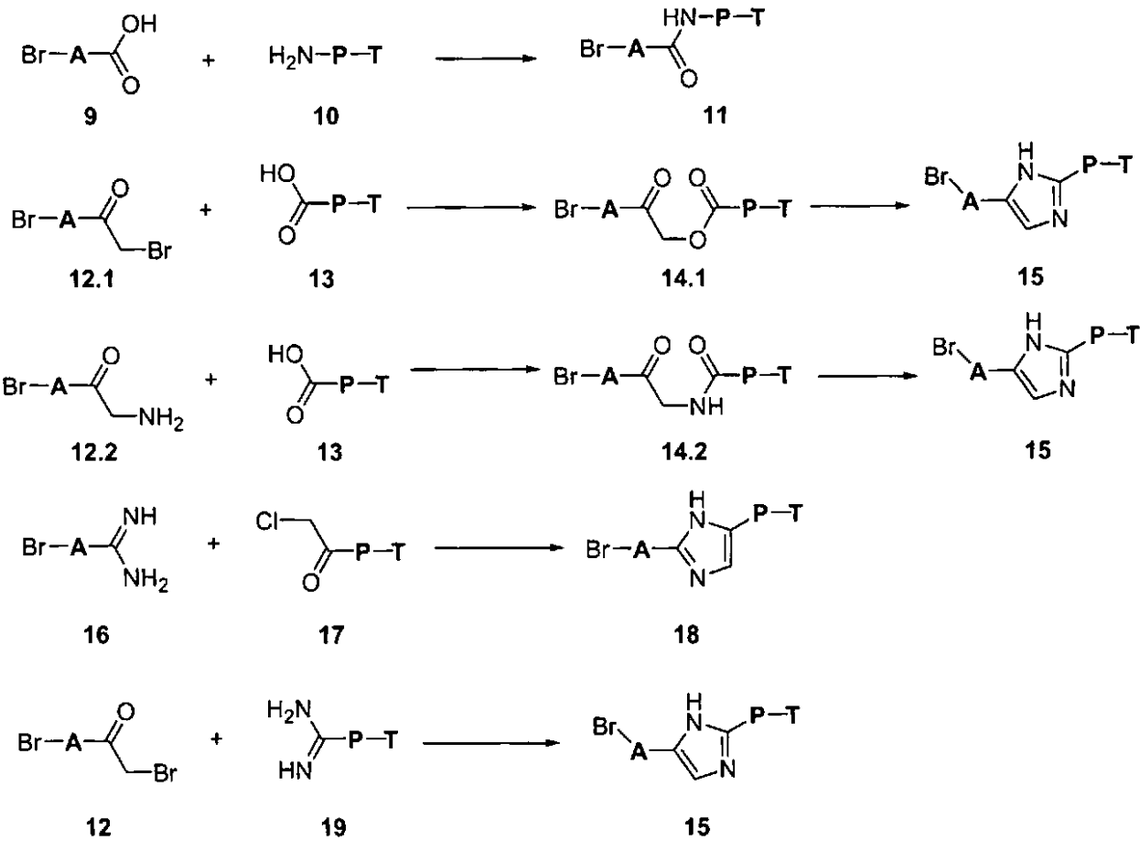
Esquema 1a: Síntesis Representativa de T-P-M-W-M-P-T



El Esquema 1a muestra una síntesis general de la molécula **T-P-M-W-M-P-T** y la molécula **P-M-W-M-P** de la invención, en donde se utiliza la reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición para construir el enlace **W-M**. Para propósitos ilustrativos, se emplea la reacción de Suzuki para acoplar un Br-**M-P-T** y un intermediario $(RO)_2B$-**W-M-P-T** o un Br-**M-P**-PG a un intermediario $(RO)_2B$-**W-M-P**-PG. El éster borónico **6** (o **6.1**) es acoplado con un compañero de acoplamiento apropiado (p.e. arilbromuro **5** o **5.1)** usando un catalizador de paladio, tal como $Pd(PPh_3)_4$, para dar **7 y 8**. Las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio que permiten la formación del **enlace A-A**, pero emplean compañeros de acoplamiento y reactivos

alternativos, incluyen por ejemplo las reacciones de Negishi, Kumada, Sonagashira y Stille.

Esquema 2: Síntesis Representativa de A-M-P-T



El Esquema 2 muestra una síntesis general de una molécula **A-M-P-T** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **M** es una amida o un imidazol. El acoplamiento de la amina **10** con ácido **9** se realiza usando un reactivo de acoplamiento de péptido (p.e. HATU) para dar **11** que contiene amida.

El ácido **13** es acoplado con una α-halocetona, tal como α-bromocetona **12.1**, bajo condiciones básicas (p.e. Et_3N) para dar **14.1**. Alternativamente, el ácido

13 es acoplado con una α-aminocetona **12.2,** bajo condiciones de formación de amida (p.e. EDC, Et_3N) para dar **14.2**. La reacción de **14.1** o **14.2** con una amina o sal de amina (p.e. acetato de amonio) produce la molécula que contiene imidazol Br-**A-M-P-T**.

La benzamidina **16** es acoplada con una α-halocetona tal como α -clorocetona **17** bajo condiciones básicas tales como K_2CO_3 para dar la molécula que contiene imidazol Br-**A-M-P-T 18**. **A-M-P-T 15** se puede preparar análogamente.

Esquema 3: Síntesis Representativa de A-M-P-T

2.1 **1.1**

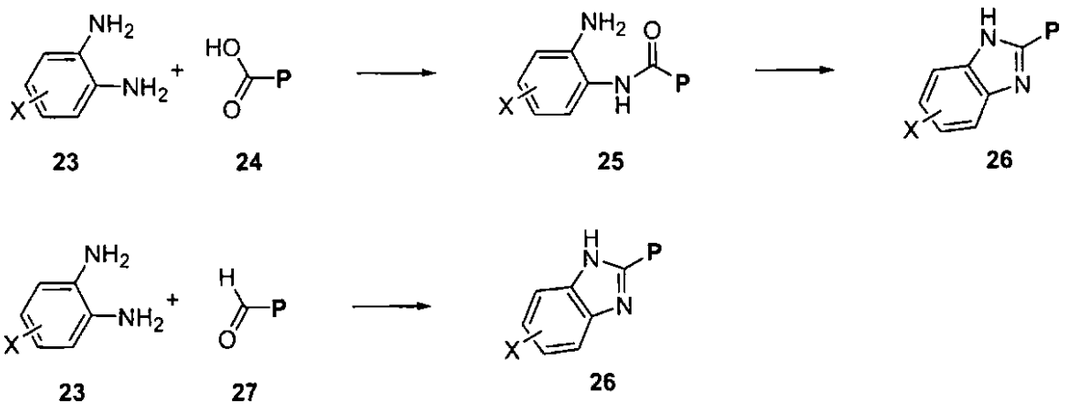
El Esquema 3 muestra una síntesis general de una molécula **A-M-P-T** de la invención en donde el borato o ácido borónico **1.1** se puede sintetizar a partir del bromuro **2.1**.

Esquema 4: Síntesis Representativa de A-M-P-Z-R9

20 **21** **22**

El Esquema 4 muestra una síntesis general de un fragmento **A-M-P-Z-R9** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **P** = pirrolidina y **Z** = carbonilo. El acoplamiento de amina **20** con ácido **21** se realiza usando un reactivo de acoplamiento de péptido (p.e. HATU) para dar **22**.

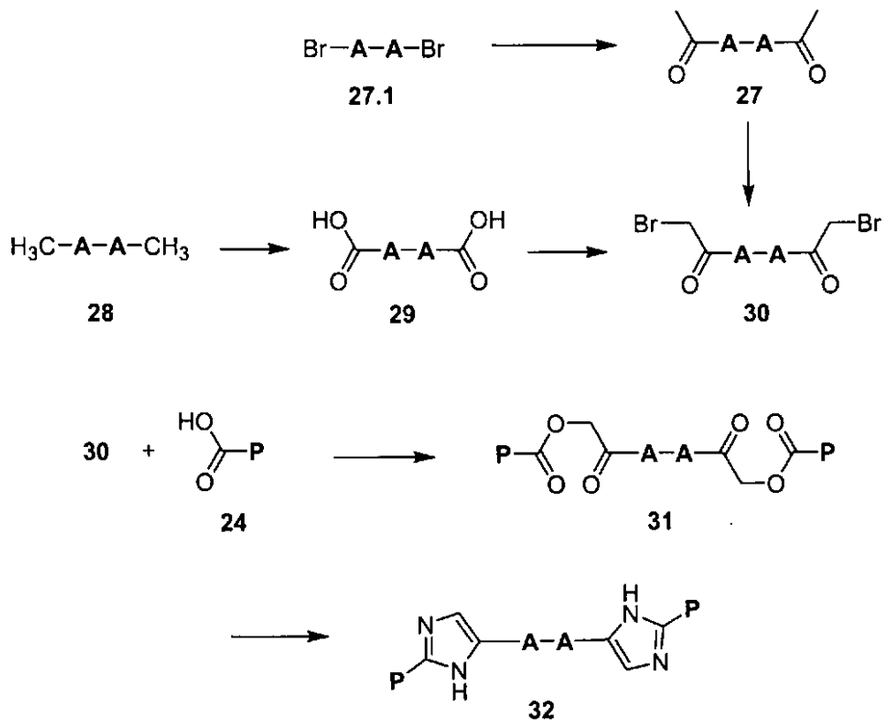
Esquema 5: Síntesis Representativa de L-P



El Esquema 5 muestra una síntesis general de una molécula **L-P** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **L** = bencimidazol. El ácido **24** es acoplado con **23** usando un reactivo de acoplamiento de péptido tal como HATU para dar **25.** El calentamiento en solvente (tal como etanol en relfujo) , produce el fragmento **L-P 26**.

Alternativamente, el fragmento **L-P 26** es obtenido mediane la reacción de diamina (tal como **23**) y compuesto carbonilo (tal como aldehído **27**) en un solvente bajo condiciones de calentamiento (p.e. etanol ajo irradiación de microondas).

Esquema 6: Síntesis Representativa del fragmento P-M-A-A-M-P

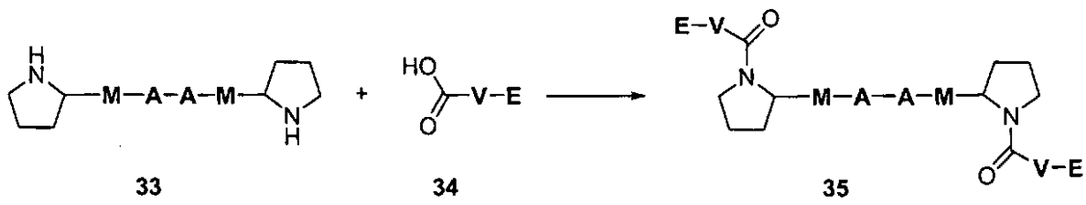


El Esquema 6 muestra una síntesis general de la molécula **P-M-A-A-M-P** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **M** = imidazol. Por ejemplo, la dicetona **27** es convertida a **30** usando bromuro. El Compuesto **27** puede estar disponible comercialmente o se puede preparar a partir de dibromuro **27.1** mediante el acoplamiento con un reactivo de vinilestaño tal como tributil(etoxivinil)estannano con paladio. El acoplamiento de **30** con ácido **24** bajo condiciones básicas tal como diisopropiletilamina produce el diéster **31**. La formación de imidazol se realiza mediante tratamiento de **31** con acetato de amonio para proveer la molécula que contiene imidazol **P-M-A-A-M-P**.

Alternativamente, el bromuro **30** puede ser sintetizado a partir de **28**. El compuesto de metilo **28** puede ser convertido al diácido correspondiente **29** usando permanganato de potasio como oxidante.

La conversión de **29** a **30** se puede realizar mediante una reacción de pasos múltiples, el primer tratamiento de **29** con cloruro de oxalilo, luego mediante trimetilsilil diazometano, luego con ácido brmhídrico para dar el compuesto **30**.

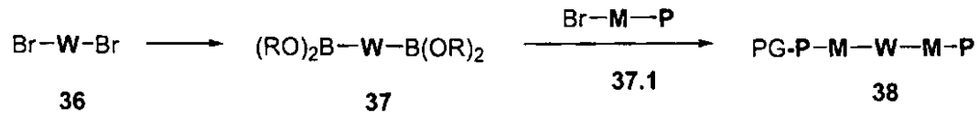
Esquema 7: Síntesis Representativa de E-V-P-M-A-A-M-P-V-E



33 **34** **35**

El Esquema 7 muestra una síntesis general de una molécula **E-V-P-M-A-A-M-P-V-E** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **P** = pirrolidina y **Z** = carbonilo. El acoplamiento de amina **33** con ácido **34** se realiza usando un reactivo de acoplamiento de péptido, tal como HATU, para dar **35**.

Esquema 8: Síntesis Representativa de P-M-W-M-P

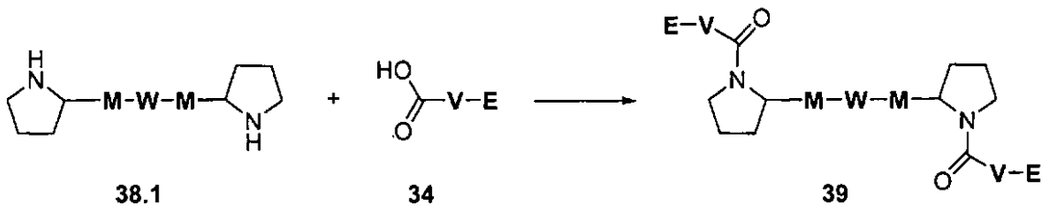


36 **37** **38**

El Esquema 8 muestra una síntesis general de la molécula de **P-M-W-M-P** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **W** = policíclico. La conversión de **36** a **37** se realizó usando reacciones mediadas por metal de transición. El éster o ácido diborónico **37** es acoplado cun un compañero de

reacción adecuado, tal como bromuro **37.1** usando condiciones de acoplamiento de Suzuki para dar **38**.

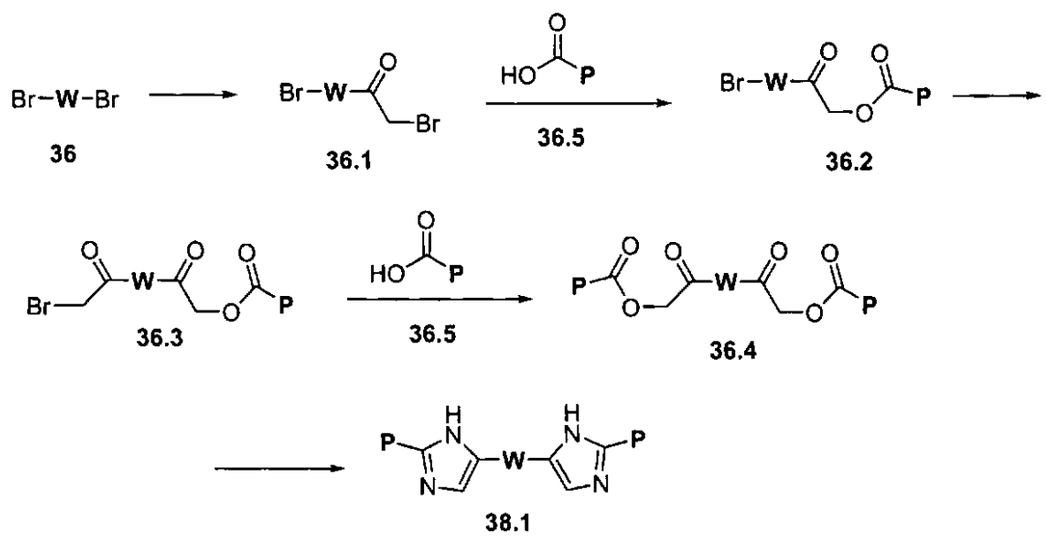
Esquema 9: Síntesis Representativa de E-V-P-M-W-M-P-V-E



38.1 **34** **39**

El Esquema 9 muestra una síntesis general de una molécula **E-V-P-M-W-M-P-V-E** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **P** = pirrolidina y **Z** = carbonilo. El acoplamiento de amina **38.1** con ácido **34** se realiza usando un reactivo de acoplamiento de péptido, tal como HATU, para dar **39**.

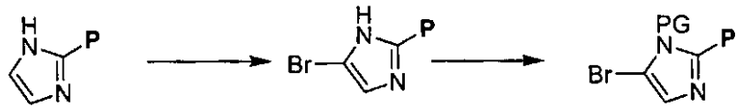
Esquema 9a: Síntesis Representativa de P-M-W-M-P



36 **36.1** **36.5** **36.2** **36.3** **36.5** **36.4** **38.1**

El Esquema **9a** muestra una síntesis general de una molécula **P-M-W-M-P** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **M** = imidazol, **W** = policíclico. El compuesto **36** fue acoplado con un reactivo de vinilestaño tal como tributil(etoxivinil)estannano con paladio, seguido por bromación e hidrólisis con NBS y agua, para dar bromocetona **36.1**. La reacción entre el bromuro **36.1** y un ácido carboxílico (**36.5**) bajo condición básico generó el éster **36.2**. Siguiendo la misma secuencia de reacción, el compuesto **36.2** fue convertido a diéster **36.4**. La conversión de **36.4** a **38.1** se realizó con reactivos de amoníaco tales com acetato de amonio a temperatura elevada.

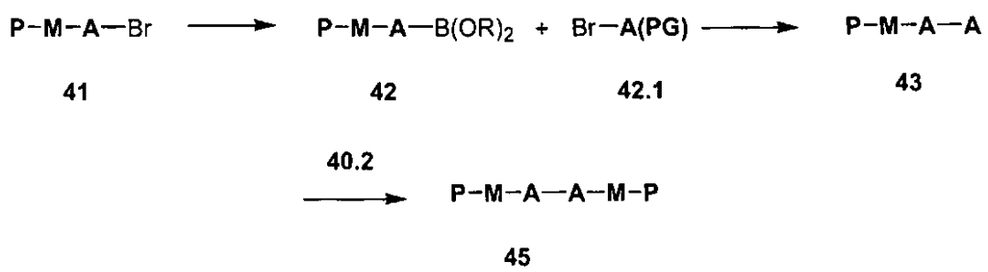
Esquema 10: Síntesis Representativa de M-P



40 **40.1** **40.2**

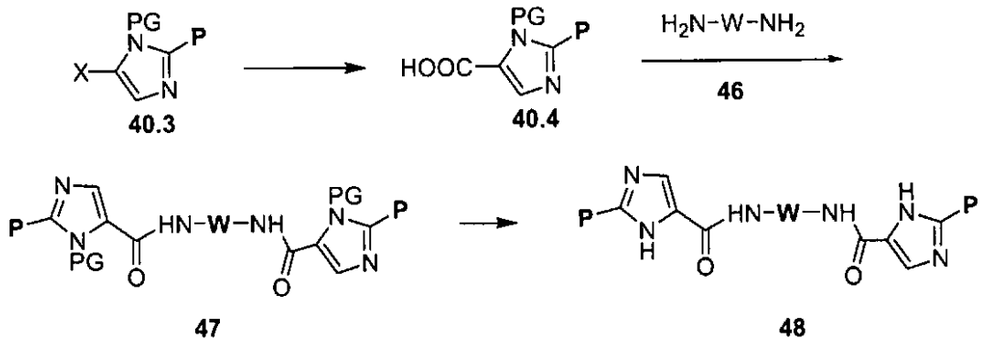
El Esquema 10 muestra una síntesis general de una molécula **M-P** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, PG es un grupo protector. El imidazol **40** puede ser halogenado, por ejemplo, bajo la acción de N-bromosuccinimida para dar bromoimidazol **40.1**. El bromoimidazol **40.1** puede ser protegido usando condiciones estándar para dar **40.2**, tal como SEM-Cl e hidruro de sodio cuando PG = SEM.

Esquema 11: Síntesis Representativa de P-M-A-A-M-P



El Esquema 11 muestra una síntesis general de una molécula **P-M-A-A-M-P** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **M** = imidazol. El éster borónico **42**, que puede ser preparado a partir de bromuro **41**, es acoplado con un comañero de acoplamiento apropiado y adecuadamente protegido (p.e. arilbromuro **42.1**, opcionalmente protegido con PG) usando un catalizador de paladio, tal como $Pd(PPh_3)_4$, para dar **43**. Las reacciones de acoplamiento cruzado med iadas por paladio que permiten la formación del **enlace A-A**, pero emplean compañeros de acoplamiento y reactivos alternativos, incluyen por ejemplo las reacciones de Negishi, Kumada y Stille. Si está opcionalmente protegido, la remoción del grupo protector (PG) (por ejemplo, hidrogenación catalítica de un bencil éster) provee el compuesto desprotegido **43**. El acoplamiento de **43** con imidazol adecuadamente protegido **40.2** (por ejemplo, PG = SEM éter) usando un catalizador de metal (p.e. CuI) produce **P-M-A-A-M-P** (**45**) protegido. La desprotección (por ejemplo desprotección de un SEM éter usando un ácido tal como TFA) provee el fragmento que contiene imidazol **P-M-A-A-M-P 45**.

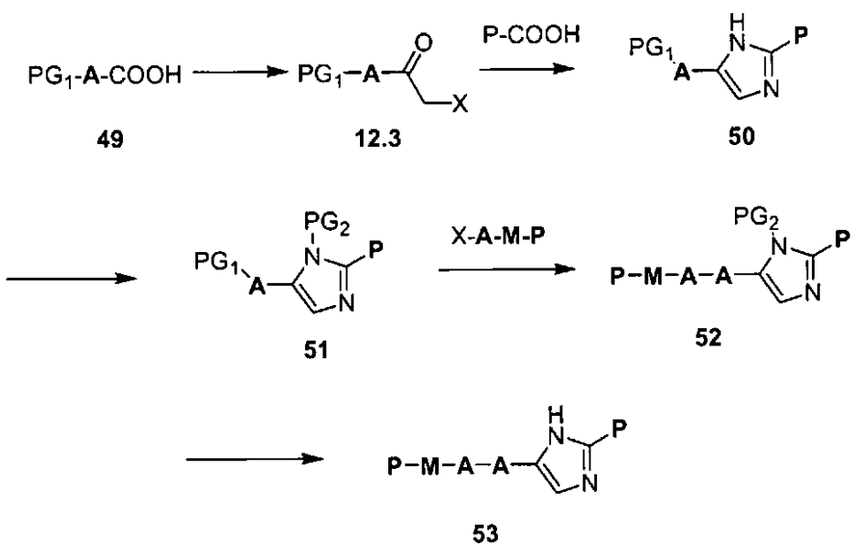
Esquema 12: Síntesis Representativa de P-M-W-M-P



El Esquema 12 muestra una síntesis general de una molécula **P-M-W-M-P** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **X** = halógeno o triflato, **M** = imidazol, y **W** es **46**, PG = grupo protector. El haloimdiazol **40.3**, tal como un

bromoimidazol, es sometido a una reacción de intercambio metal-halógeno, tal como BuLi en THF, y luego tratado con una fuente de CO_2, tal como CO_2 sólido, para dar **40.4**. El acoplamiento de **40.4** y **46** usando condiciones de acoplamiento de péptido, tal como HATU, produce **47**. La desprotección de PG, tal como desprotección con TFA de un grupo SEM, produce el compuesto **P-M-W-M-P 48**.

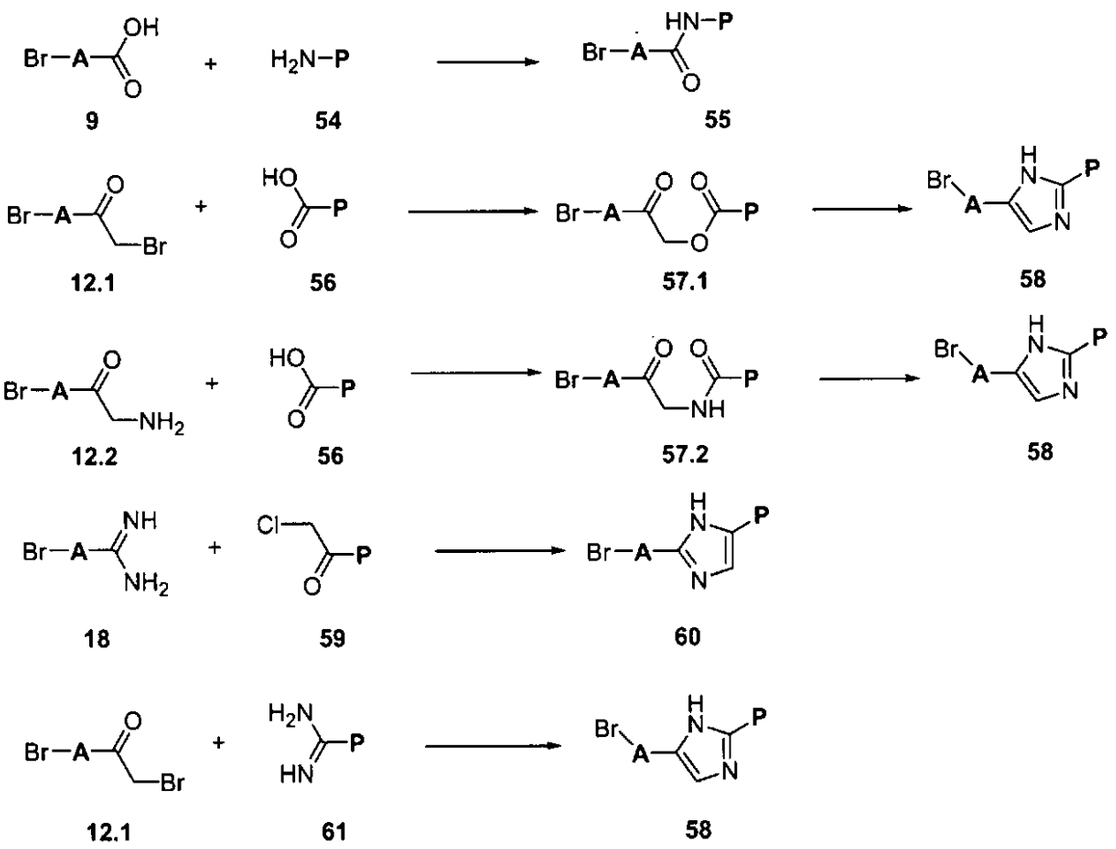
Esquema 13: Síntesis Representativa de P-M-A-A-M-P



El Esquema 13 muestra una síntesis general de una molécula **P-M-A-A-M-P** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **X** = halógeno, amina o triflato, **M** = imidazol, PG_1 y PG_2 = grupos protectores. El ácido protegido **49** (PG1 es un grupo protector adecuado, tal como Cbz) es convertido a α-halometil cetona **12.3**., que es luego transformada a PG_1-**A-M-P 50** usando las condiciones análogas para convertir **12.1** y **12.2 a 15**. El imidazole es sometido a protección, con SEM por ejemplo, para dar **51**, que es desprotegido, con H_2 y Pd para remover un Cbz por ejemplo, seguido por acoplamiento con el fragmento X-**A-M-P**, usando condiciones de acoplamiento

con Pd estándar por ejemplo, para dar **52**. La desprotección del PG, tal como desprotección de TFA de un grupo SEM, produce el compuesto **P-M-A-A-M-P 53**.

Esquema 14: Síntesis Representativa de A-M-P



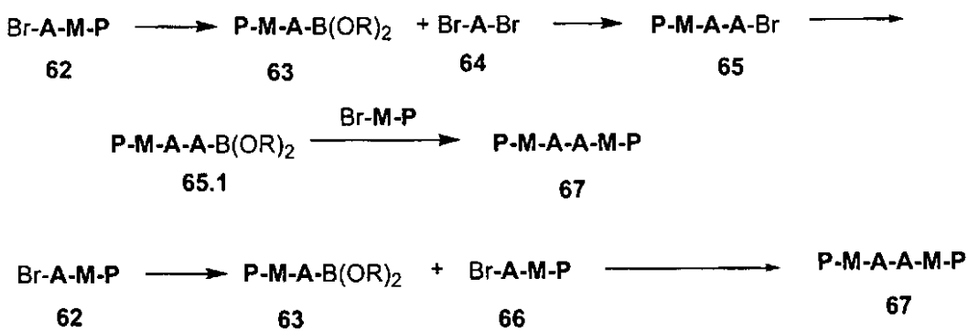
El Esquema 14 muestra una síntesis general de una molécula **A-M-P** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **M** es un enlace de amida, o un imidazol. El acoplamiento de amina **54** con ácido **9** se realiza usando un reactivo de acoplamiento de péptido (p.e. HATU) para dar **55** que contiene amida.

El ácido **56** es acoplado con una α-halocetona, tal como α-bromocetona **12.1,** bajo condiciones básicas (p.e. Et_3N) para dar **57.1**. Alternativamente, el ácido **56** es acoplado con una α-aminocetona **12.2,** bajo condiciones de formación de amida (p.e. EDC, Et_3N) para dar **57.2**. La reacción de **57.1 y 57.2** con una

amina o sal de amina (p.e. acetato de amonio) produce la molécula que contiene imidazol **A-M-P**.

La benzamidina **18** es acoplada con an α-halocetona tal como α-clorocetona **59** bajo condiciones básicas tal como K_2CO_3 para dar la molécula que contiene imidazol **A-M-P 60**. **A-M-P 58** se puede preparar análogamente.

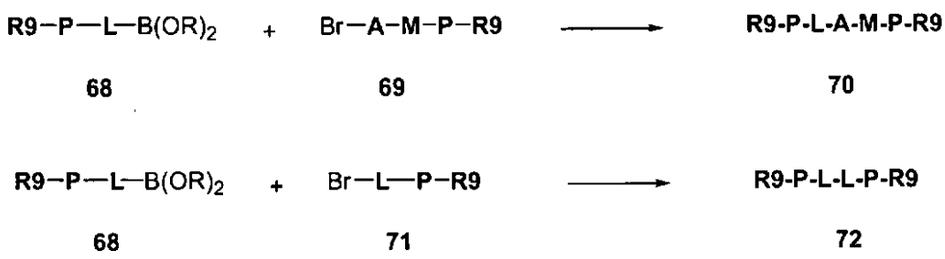
Esquema 15: Síntesis Representativa de P-M-A-A-M-P



El Esquema 15 muestra una síntesis general de una molécula **P-M-A-A-M-P** de la invención. El ácido borónico o su éster **63**, puede ser preparado a partir de bromuro **62** usando un catalizador de paladio (p.e. $Pd(PPh_3)_4$) y un reactivo de boro (bis(pinacolato)diboro, por ejemplo), es acoplado con un axceso de compañero de acoplamiento apropiado (p.e. una mitad di-halo-aromática o di-halo-heteroaromática **64)** usando un catalizador de paladio, tal como $Pd(PPh_3)_4$, para dar bromuro **65**, el cual es entonces convertido al ácido o éster borónico **65.1**. Las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio que permiten la formación del **enlace A-A**, pero emplean compañeros de acoplamiento y reactivos alternativos, incluyen por ejemplo las reacciones de Negishi, Kumada y Stille. El acoplamiento de Suzuki de **65.1** con halo-imidazol tal como bromo-imidazol usando un catalizador de paladio (tal como $Pd(PPh_3)_4$) produce el fragmento **P-M-A-A-M-P 67**.

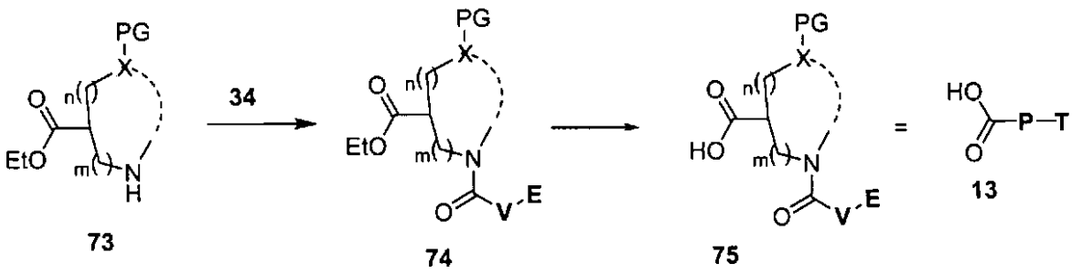
Alternativamente, el acoplamiento de Suzuki de **63** con el fragmento halo-**A-M-P** usando un catalizador de paladio (tal como $Pd(PPh_3)_4$) produce el fragmento **P-M-A-A-M-P 67**.

Esquema 16: Síntesis Representativa de R9-P-L-A-M-P-R9 y R9-P-L-L-P-R9



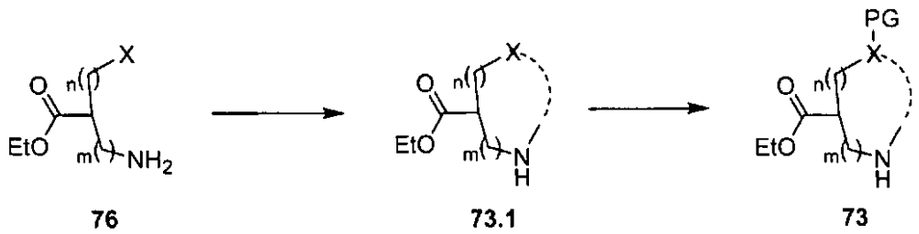
El Esquema 16 muestra una síntesis general de una molécula **R9-P-L-A-M-P-R9** y una molécula **R9-P-L-L-P-R9** de la invención en donde se utiliza una reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición para construir el **Enlace A-A**. Para propósitos ilustrativos, se emplea la reacción de Suzuki para acoplar $(RO)_2B$-**L-P-R9** y Br-**A-M-P-R9**. Eléster borónico **68** es acoplado con un compañero de acoplamiento apropiado (p.e. arilbromuro **69**) usando un catalizador de paladio (tal como $Pd(PPh_3)_4$) para dar **70**. Igualmente, **R9-P-L-L-P-R9 72** se prepara mediante el acoplamiento de los compuestos **68** y **71**.

Esquema 17: Síntesis Representativa de P-T



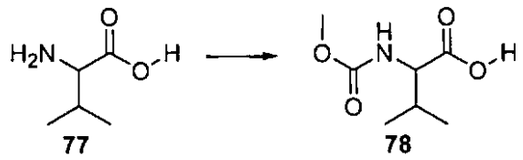
El Esquema 17 muestra una síntesis general de una molécula **P-T** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **P** = ya sea un amino éster acíclico o cíclico (tal como etil éster), protegido opcionalmente con PG si es necesario, **Z** = carbonilo, **X** = carbono o heteroátomo, y m y n = 0 - 5, independientemente. El acoplamiento de amina **73** con ácido **34** se realiza usando un reactivo de acoplamiento de péptido, tal como HATU, para dar **75**, el cual después de la remoción del grupo etilo, provee el compuesto **P-T**.

Esquema 18: Síntesis Representativa de P



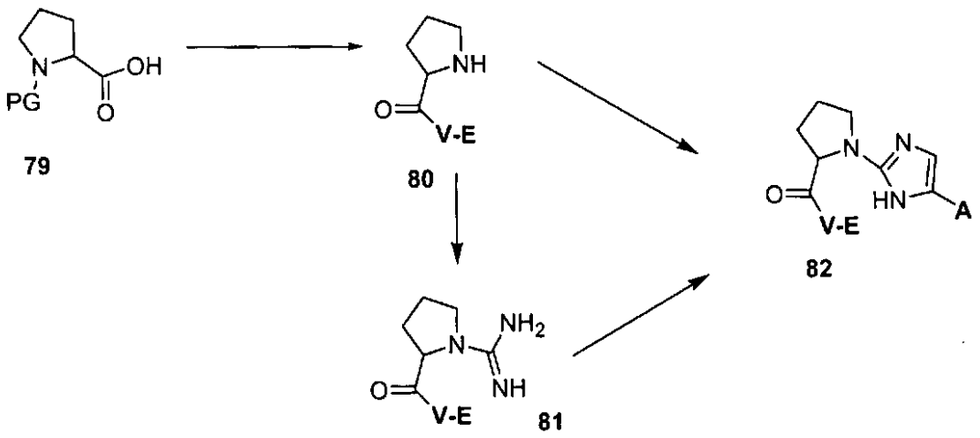
El Esquema 18 muestra una síntesis general de una molécula **P** de la invención en donde **X** = carbono o heteroátomo y m y n = 0 - 5, independientemente. Para propósitos ilustrativos, **P** está sustituido con un grupo etoxilcarbonilo. El amino éster disponible comercialmente, tal como un etil éster es convertido al amino éster sustituido o ciclizado **73.1**, mediante por ejemplo, afinación reductora o reacción de Mitsunobu. El compuesto **73.1** puede ser protegido para dar el compuesto **73** si es necesario.

Esquema 19: Síntesis Representativa de E-V



El Esquema 19 muestra una síntesis general de una molécula **E-V** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **V** es isobutilo y **E** es metoxicarbonilamino. El amino ácido **77** puede ser convertido al carbamato correspondiente **78**, tal como un metil carbamato mediante la reacción con metil cloroformiato bajo condiciones básicas (bicarbonato de sodio).

Esquema 20: Síntesis del E-V-Z-P-M-A

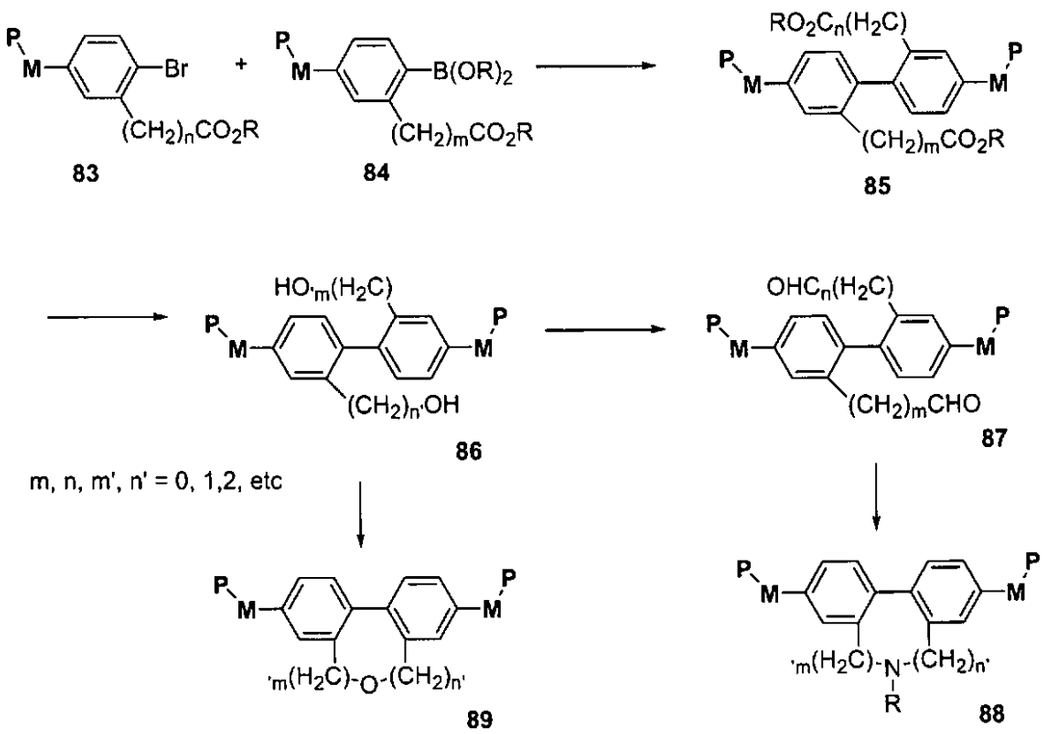


El Esquema 20 muestra la síntesis de una molécula **E-V-Z-P-M-A** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **M** es imidazol, **P** es pirrolidina, y **Z** es carbonilo. Un derivado de amino ácido puede reaccionar con un derivado de prolina N-protegido mediante condiciones de reacción que emplean un reactivo de acoplamiento, tal como HATU, desprotección del producto de acoplamiento resultante, por ejemplo en el caso de terc-butoxi

carbonilo, el tratamiento con una fuente de protón tal como HCl produjo el compuesto **80**. La conversion de **80 a E-V-Z-P-M-A (82)** se puede obtener bajo condiciones de reacción de sustitución aromática nucleofílica, por ejemplo el desplazamiento del metil sulfonato bajo condiciones básicas y temperaturas elevadas.

Alternativamente, para propósitos ilustrativos, el derivado de amino ácido **80** puede ser convertido a un compuesto que contiene guanidinio **1**, mediante una reacción con un reactivo de guanidilación. El compuesto **E-V-Z-P-M-A 82** puede ser obtenido mediante la reacción con un 1,2 di-electrófilo tal como un grupo carbonilo α-halogenado bajo condiciones básicas.

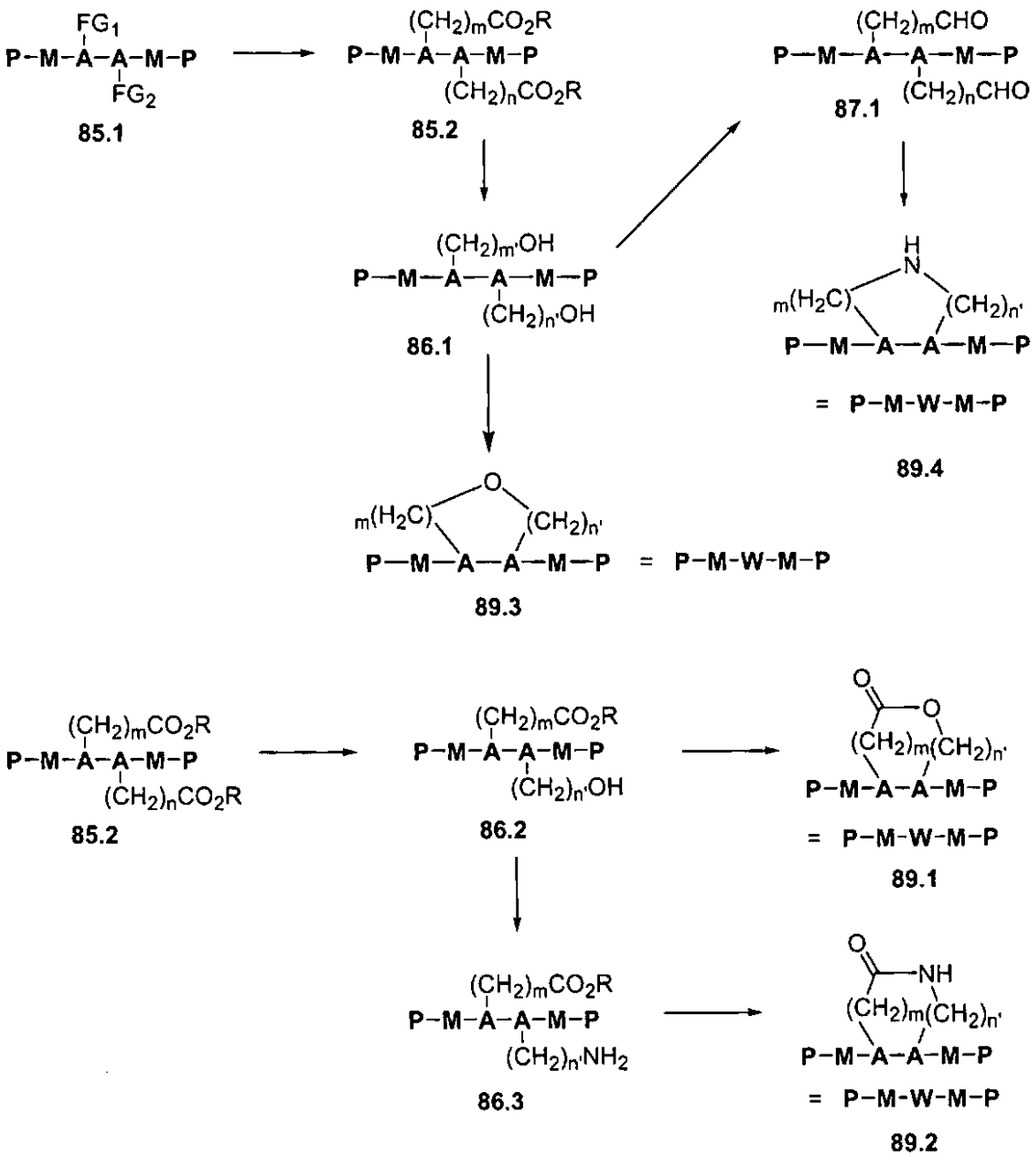
Esquema 21: Síntesis Representativa de P-M-W-M-P



El Esquema **21** muestra una síntesis general de una molécula **P-M-W-M-P** de la invención en donde. El éster borónico **84** es acoplado con un compañero de

acoplamiento apropiado (p.e. arilbromuro **83)** usando un catalizador de paladio, tal como $Pd(PPh_3)_4$, para dar **85**. El carboxilato **85** es reducido con reactivos tales como DIBAL-H para dar diol **86**. El tratamiento del diol **86** con ácidos tal como H_3PO_4 a temperatura elevada genera el compuesto **P-M-W-M-P 89**. Alternativamente, el diol **86** puede ser oxidado con reactivos tales como trióxido de piridina-azufre para formar dialdehído **87**, que reacciona con aminas en la presencia de reactivos reductores tales como $NaBH(OAc)_3$ para dar el compuesto **P-M-W-M-P 88**.

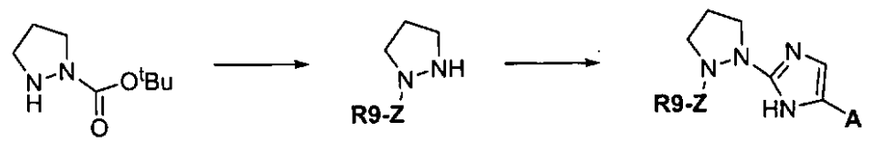
Esquema 21a: Síntesis Representativa de P-M-W-M-P



El Esquema **21a** muestra una síntesis general de una molécula **P-M-W-M-P** de la invención. Para propósitos ilustrativos, FG_1 y FG_2 pueden ser convertidos a ésteres unidos a un grupo **A**. El carboxilato **85.2** es reducido con reactivos, tales como DIBAL-H, para dar diol **86.1**. El tratamiento del diol **86.1** con ácidos,

tal como H_3PO_4, a temperatura elevada genera el compuesto **P-M-W-M-P 89.3**. Alternativamente, el diol **86.1** puede ser oxidado con reactivos tal como trióxido de piridina-azufre para formar dialdehído **87.1**, que reacciona con aminas en la presencia de reactivos reductores, tal como $NaBH(OAc)_3$ para dar el compuesto **P-M-W-M-P 89.4**. El carboxilato **85.2** es reducido selectivamente para dar hidroxil éster **86.2**, que puede ser ciclizado para formar el compuesto **P-M-W-M-P 89.1**. El compuesto **86.1** es convertido a amina éster **86.3**, por ejemplo mediante formación de azida y reducción con hidrogenación. El compuesto **86.3** puede ser ciclizado para formar el compuesto **P-M-W-M-P 89.2**.

Esquema 22: Construcción de un R9-Z-P-M-A

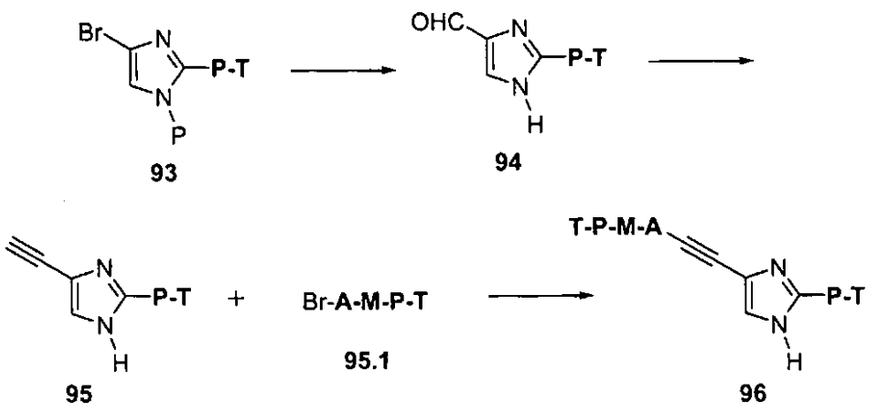


90 **91** **92**

El Esquema 22 muestra la síntesis general de una molécula **R9-Z-P-M-A**, para propósitos ilustrativos partiendo de derivado de terc-butoxi carbonilo **90** (J. Am. Chem. Soc. 2003, 1221). El compuesto **90** puede ser acilado con el sustituyente **T** en donde **Z** es carbonilo, mediante condiciones de reacción que emplean un reactivo de acoplamiento tal como HATU. La remoción del grupo protector, por ejemplo en el caso de terc-butoxicarbonilo mediante el tratamiento con una fuente de protón tal como HCl, produce el compuesto **91.** Un compuesto como **91** puede ser obtenido bajo condiciones de reacción de sustitución aromática nucleofílica, por ejemplo el desplazamiento del metil sulfonato bajo condiciones básicas y temperaturas elevadas para dar el compuesto **R9-Z-P-M-A 92**. Alternativamente, **91** puede ser convertido en un

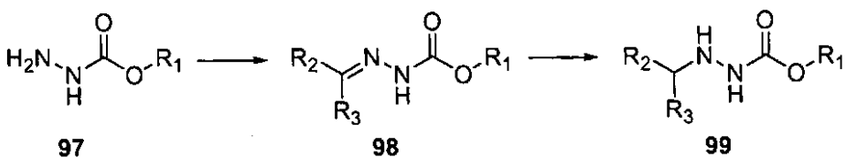
derivado de guanidinio. Cuando está adecuadamente sustituido, la ciclización provee el compuesto **R9-Z-P-M-A 92**.

Esquema 23: Síntesis Representativa de T-P-M-A-A-M-P-T



El Esquema 23 muestra una síntesis general de una molécula **T-P-M-A-A-M-P-T** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **M** = imidazol y **A** = alquino. El bromoimidazol **93** es alquinilado mediante litiación y atrapamiento con un equivalente de formiato (p.e. DMF). El aldehído **94** es convertido al alquino **95** usando un reactivo basado en fósforo (p.e. reactivo de Ohira-Bestmann). El compuesto **95** es acoplado con un Br-**A-M-P-T** bajo condiciones de Sonagashira para dar el compuesto que contiene alquino **96**.

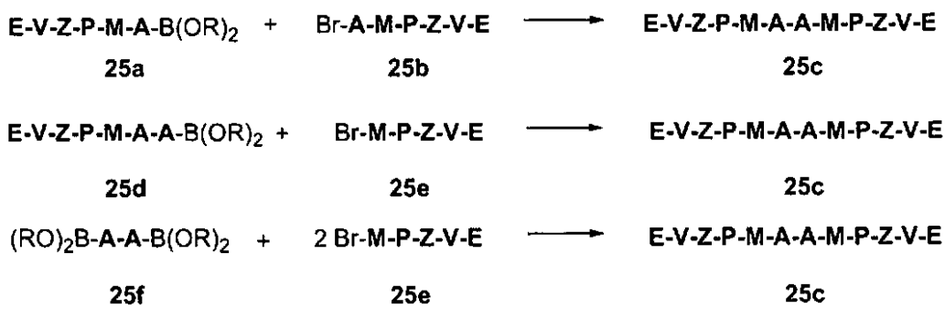
Esquema 24: Síntesis Representativa del Fragmento R9



El Esquema 24 muestra una síntesis general de una molécula **R9** de la invención. La reracción del carboxilato de hidrazina **97** con una cetona o

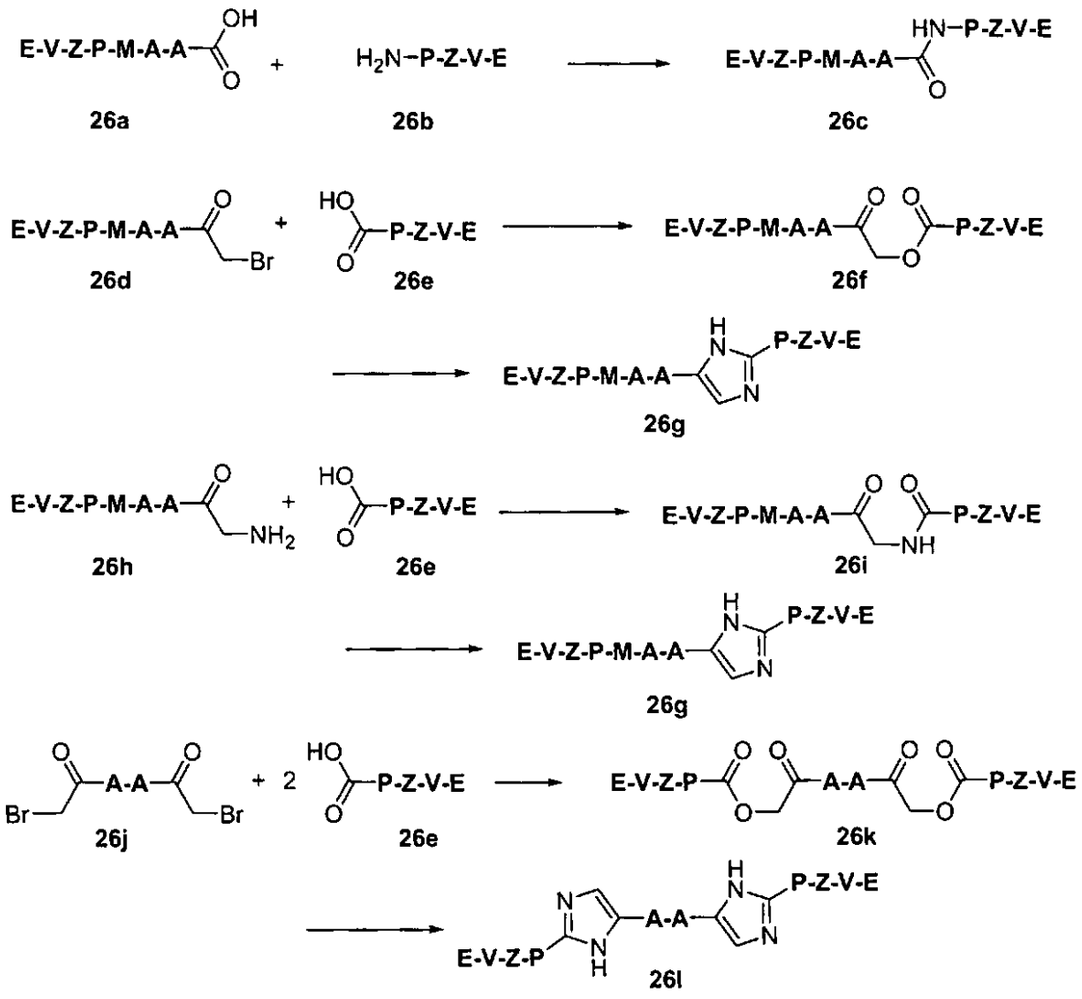
aldehído, tal como acetona, bajo condiciones ácidas (p.e. AcOH) produce la imina **98**. La reación de **98** bajo condiciones reductoras, tales como PtO_2 y gas hidrógeno, produce el hidrazincarboxilato sustituido **99**.

Esquema 25: Síntesis Representativa de E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E



El Esquema 25 muestra una síntesis general de la molécula **E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E** de la invención, en donde se utiliza una reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición para construir el **Enlace A-A** y/o enlace **A-M**. Para propósitos ilustrativos, se emplea la reacción de Suzuki para acoplar Br-**M-P-Z-V-E** y $(RO)_2$B-**A-A-M-P-Z-V-E** o $(RO)_2$B-**A-M-P-Z-V-E** y Br-**A-M-P-Z-V-E**. El éster borónico **25a** (o **25d**) es acoplado con un compañero de acoplamiento apropiado (p.e. arilbromuro **25b** o **25e)** usando un catalizador de paladio, tal como $Pd(PPh_3)_4$, para dar **25c**. La formación de multiples enlaces **A-M** puede ser conducida de una manera similar. Por ejemplo, la reacción de Suzuki puede emplearse también para acoplar $(RO)_2$B-**A-A**-$B(O)_2$ (**25f**) **y** dos equivalentes de Br-**M-P-Z-V-E**. Para cada reacción de acoplamiento crizado mediada por metal de transición, los papeles del nucleófilo y el electrófilo pueden ser invertidos para dar el mismo producto de acoplamiento. Las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio que permiten la fomación del enlace **A-A** y/o **A-M**, pero emplean compañeros y reactivos de acoplamiento alternativos, incluyen por ejemplo las reacciones de Negishi, Kumada, Sonagashira y Stille.

Esquema 26: Síntesis Representativa de E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E

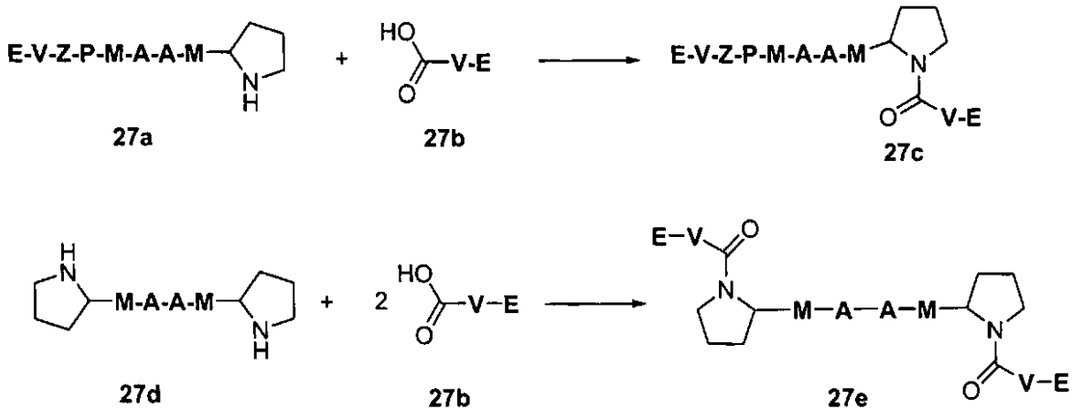


El Esquema 26 muestra una síntesis general de una molécula **E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **M** es una amida, o un imidazol. El acoplamiento de ácido **26a** con amina **26b** se realiza usando un reactivo de acoplamiento de péptido (p.e. HATU) para dar el producto de amida **26c**.

La formación de un imidazol se realiza mediante acoplamiento del ácido **26d** con una α-halocetona, tal como α-bromocetona **26e**, bajo condiciones básicas

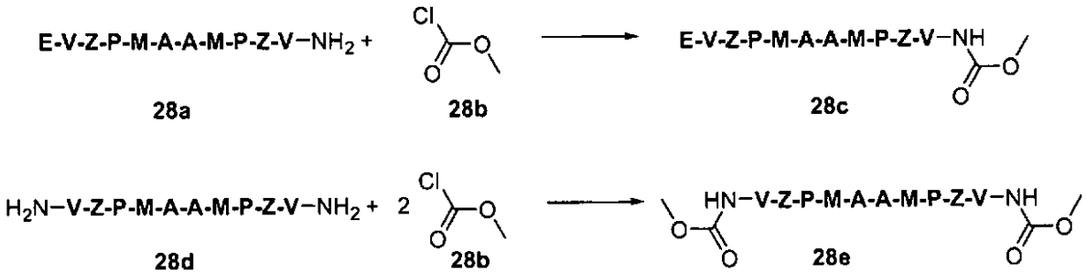
(p.e. Et_3N) para dar **26f**. Alternativamente, el ácido **26d** es acoplado con an α-aminocetona **26h,** bajo condiciones de formación de amida (p.e. EDC, Et_3N) para dar **26i**. La reacción de **26f** o **26i** con una amina o sal de amina (p.e. acetato de amonio) produce la molécula que contiene imidazol **26g**. La formación de imidazoles múltiples se realiza de la misma manera, partiendo de una bis-α-halocetona tal como α-bromocetona **26j**, para dar la molécula **26l**.

Esquema 27: Síntesis Representativa de E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E



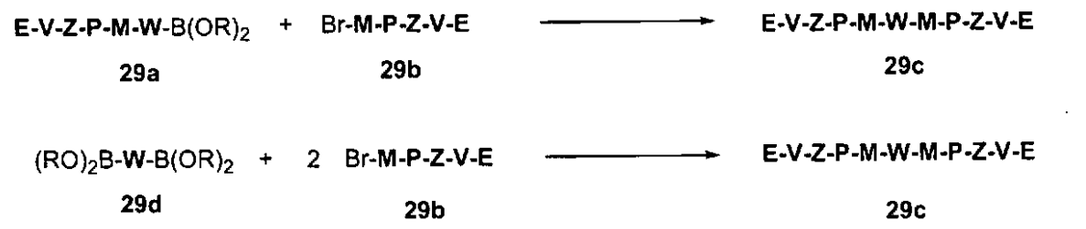
El Esquema 27 muestra una síntesis general de una molécula **E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **P** es pirrolidina y **Z** es un carbonilo. El acoplamiento de amina **27a** con ácido **27b** se realiza usando un reactivo de acoplamiento de péptido (p.e. HATU) para dar **27c**. Alternativamente, la amina **27d** es acoplada con dos equivalentes de **27b** bajo condiciones similares para dar **27e**.

Esquema 28: Síntesis Representativa de E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E



El Esquema 28 muestra una síntesis general de una molécula **E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **E** es metoxicarbonilamino. El tratamiento de ya sea **28a** o **28d** con uno o dos equivalentes respectivamente de **28b** bajo condiciones básicas (p.e. bicarbonato de sodio) provee la molécula **28c** o **28e**.

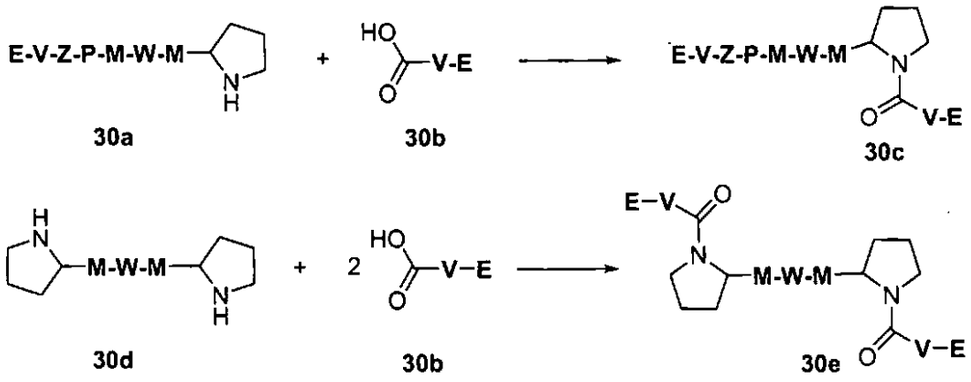
Esquema 29: Síntesis Representativa de E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E



El Esquema 29 muestra una síntesis general de la molécula **E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E** de la invención, en donde se utiliza la reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición para construir el enlace **W-M**. Para propósitos ilustrativos, se emplea la reacción de Suzuki para acoplar Br-**M-P-Z-V-E** a una molécula $(RO)_2$B-**W-M-P-Z-V-E** o $(RO)_2$B-**W**-B$(O)_2$. El éster borónico **29a** (o **29d**) es acoplado con un compañero de acoplamiento apropiado (p.e. arilbromuro **29b)** usando un catalizador de paladio, tal como $Pd(PPh_3)_4$, para dar **29c**. Para cada reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición, los papeles del nucleófilo y electrófilo pueden ser invertidos para

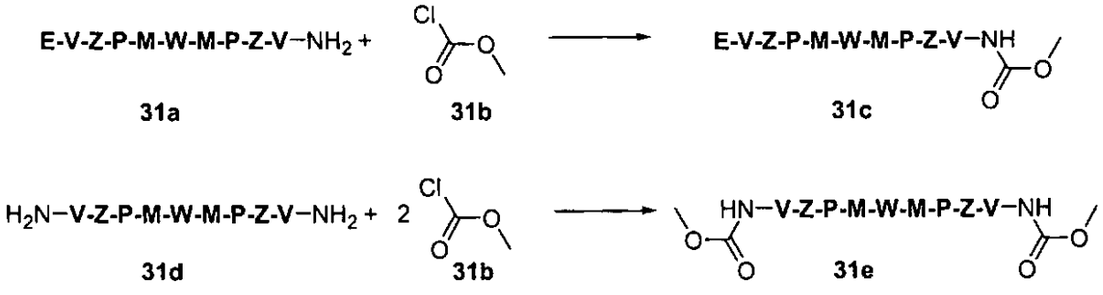
proveer el mismo producto de acoplamiento. Las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio que permiten la formación del enlace **M-W**, pero emplean compañeros de acoplamiento y reactivos alternativos, incluyen por ejemplo las reacciones de Negishi, Kumada, Sonagashira y Stille.

Esquema 30: Síntesis Representativa de E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E



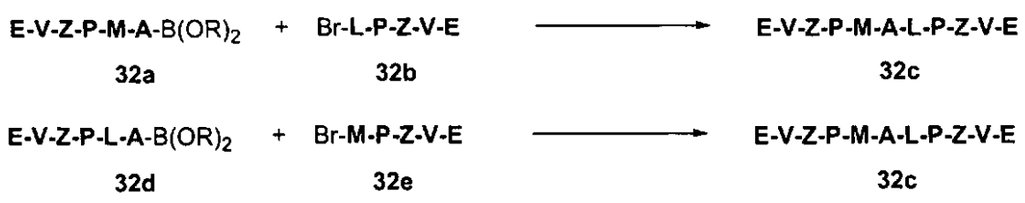
El Esquema 30 muestra una síntesis general de una molécula **E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **P** es pirrolidina y **Z** es un carbonilo. El acoplamiento de amina **30a** con ácido **30b** se realiza usando un reactivo de acoplamiento de péptido (p.e. HATU) para dar **30c**. Alternativamente, la amina **30d** es acoplada con dos equivalentes de **30b** bajo condiciones similares para proveer **30e**.

Esquema 31: Síntesis Representativa de E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E



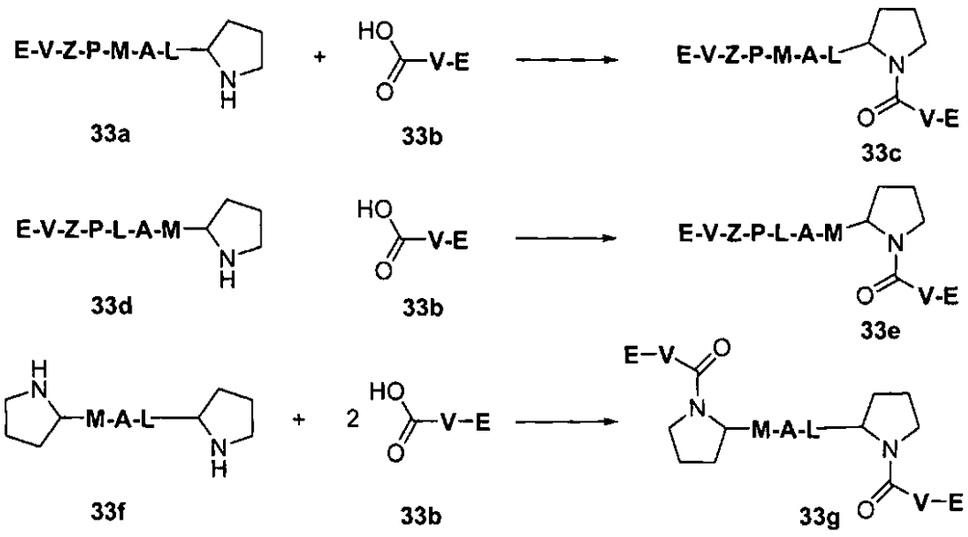
El Esquema 31 muestra una síntesis general de una molécula **E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **E** es metoxicarbonilamino. El tratamiento de ya sea **31a** o **31d** con uno o dos equivalentes respectivamente de **31b** bajo condiciones básicas (p.e. bicarbonato de sodio) provee la molécula **31c** o **31e**.

Esquema 32: Síntesis Representativa de E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E



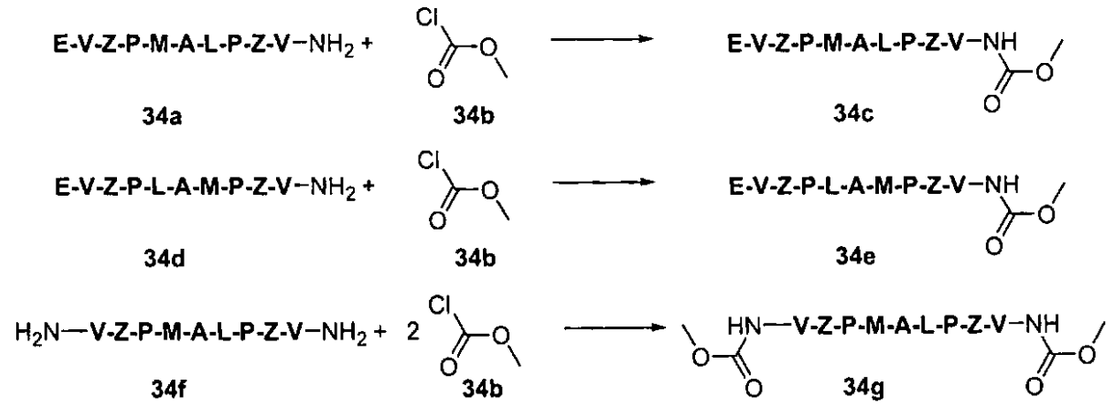
El Esquema 32 muestra una síntesis general de la molécula **E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E** de la invención, en donde se utiliza la reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición para construir el enlace **M-A** o **A-L**. Para propósitos ilustrativos, se emplea la reacción de Suzuki para acoplar un éster borónico a un arilbromuro. El éster borónico **32a** (o **32d**) es acoplado con un compañero de acoplamiento apropiado (p.e. arilbromuro **32b** o **32e**) usando un catalizador de paladio, tal como $Pd(PPh_3)_4$, para dar **32c**. Para cada reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición los papeles del nucleófilo y electrófilo pueden ser invertidos para dar el mismo producto de acoplamiento. Las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio que permiten cualquier formación de enlace **M-A** o **A-L**, pero emplean compañeros de acoplamiento y reactivos alternativos, incluyen por ejemplo las reacciones de Negishi, Kumada, Sonagashira y Stille.

Esquema 33: Síntesis Representativa de E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E



El Esquema 33 muestra una síntesis general de una molécula **E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **P** es pirrolidina y **Z** es un carbonilo. El acoplamiento de amina **33a** o **33d** con ácido **33b** se realiza usando un reactivo de acoplamiento de péptido (p.e. HATU) para dar **33c** o **33e**, respectivamente. Alternativamente, la amina **33f** es acoplada con dos equivalentes de **33b** bajo condiciones similares para proveer **33g**.

Esquema 34: Síntesis Representativa de E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E

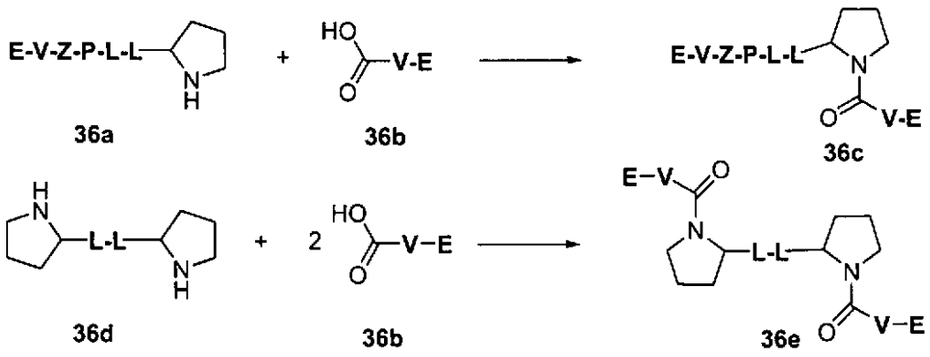


El Esquema 34 muestra una síntesis general de una molécula **E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **E** es metoxicarbonilamino. El tratamiento de ya sea **34a** o **34d** con **34b** bajo condiciones básicas (p.e. bicarbonato de sodio) provee la molécula **34c** o **34e**. De manera correspondiente, el tratamiento de **34f** con dos equivalentes de **34b** provee **34g** bajo condiciones similares.

Esquema 35: Síntesis Representativa de E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E

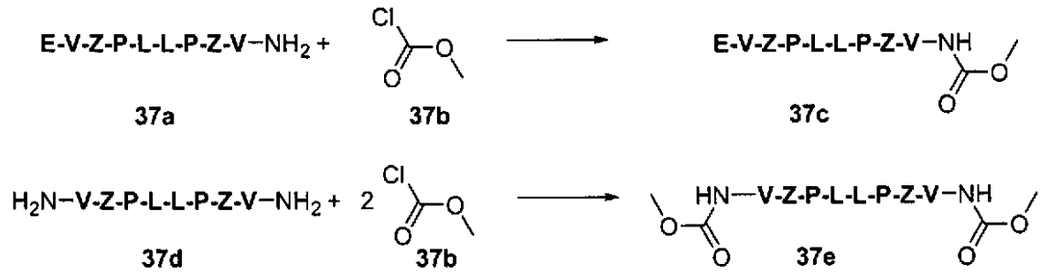
El Esquema 35 muestra una síntesis general de la molécula **E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E** de la invención, en donde se utiliza la reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición para construir el enlace **L-L**. Para propósitos ilustrativos, se emplea la reacción de Suzuki para acoplar un éster borónico a un arilbromuro. El éster borónico **35a** es acoplado con un compañero de acoplamiento apropiado (p.e. arilbromuro **35b**) usando un catalizador de paladio, tal como $Pd(PPh_3)_4$, para dar **35c**. Para cada reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición, los papeles del nucleófilo y electrófilo pueden ser invertidos para proveer el mismo producto de acoplamiento. Las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio que permitencualquier formación de enlace **L-L**, pero emplean compañeros de acoplamiento y reactivos alternativos, incluyen por ejemplo las reacciones de Negishi, Kumada, Sonagashira y Stille.

Esquema 36: Síntesis Representativa de E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E



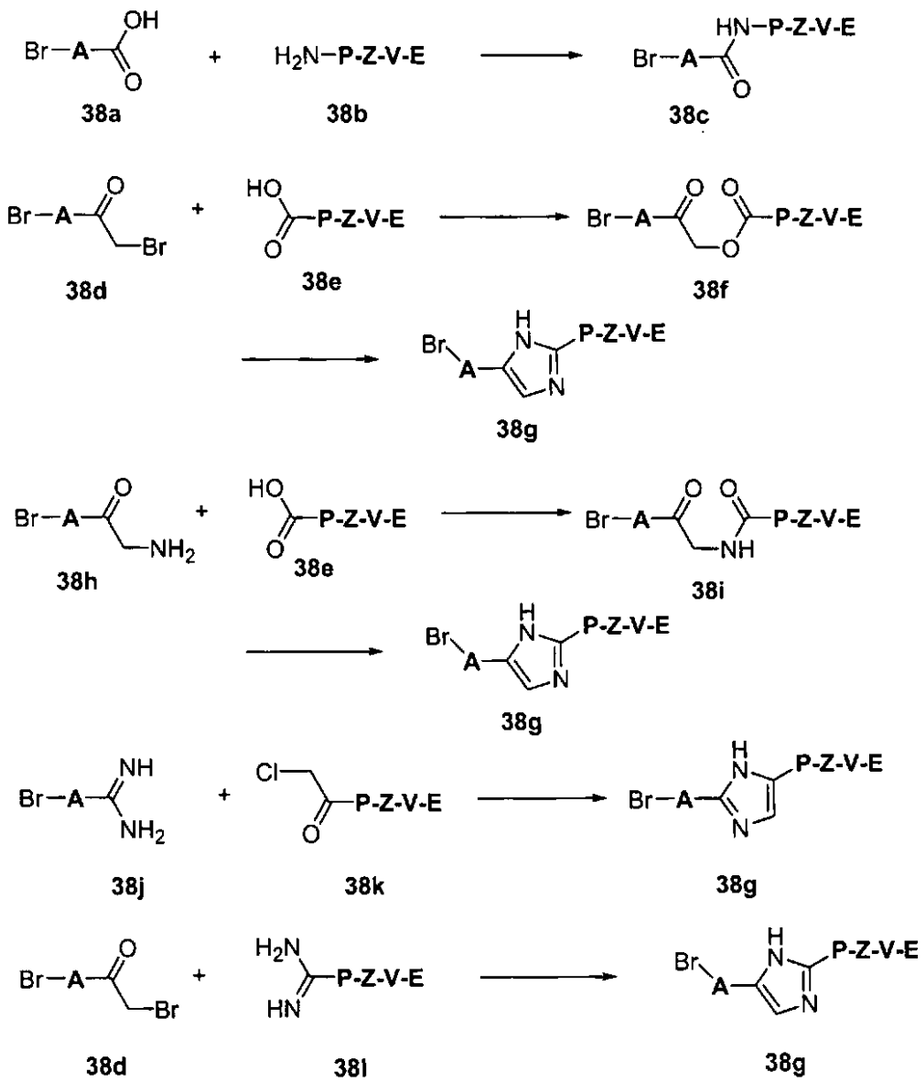
El Esquema 36 muestra una síntesis general de una molécula **E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **P** es pirrolidina y **Z** es un carbonilo. El acoplamiento de amina **36a** con ácido **36b** se realiza usando un reactivo de acoplamiento de péptido (p.e. HATU) para dar **36c**. Alternativamente, la amina **36d** es acoplada con dos equivalentes de **36b** bajo condiciones similares para proveer **36e**.

Esquema 37: Síntesis Representativa de E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E



El Esquema 37 muestra una síntesis general de una molécula **E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **E** es metoxicarbonilamino. El tratamiento de ya sea **37a** o **37d** con **37b** bajo condiciones básicas (p.e. bicarbonato de sodio) provee la molécula **37c** o **37e**.

Esquema 38: Síntesis Representativa de R-**A-M-P-**R^1

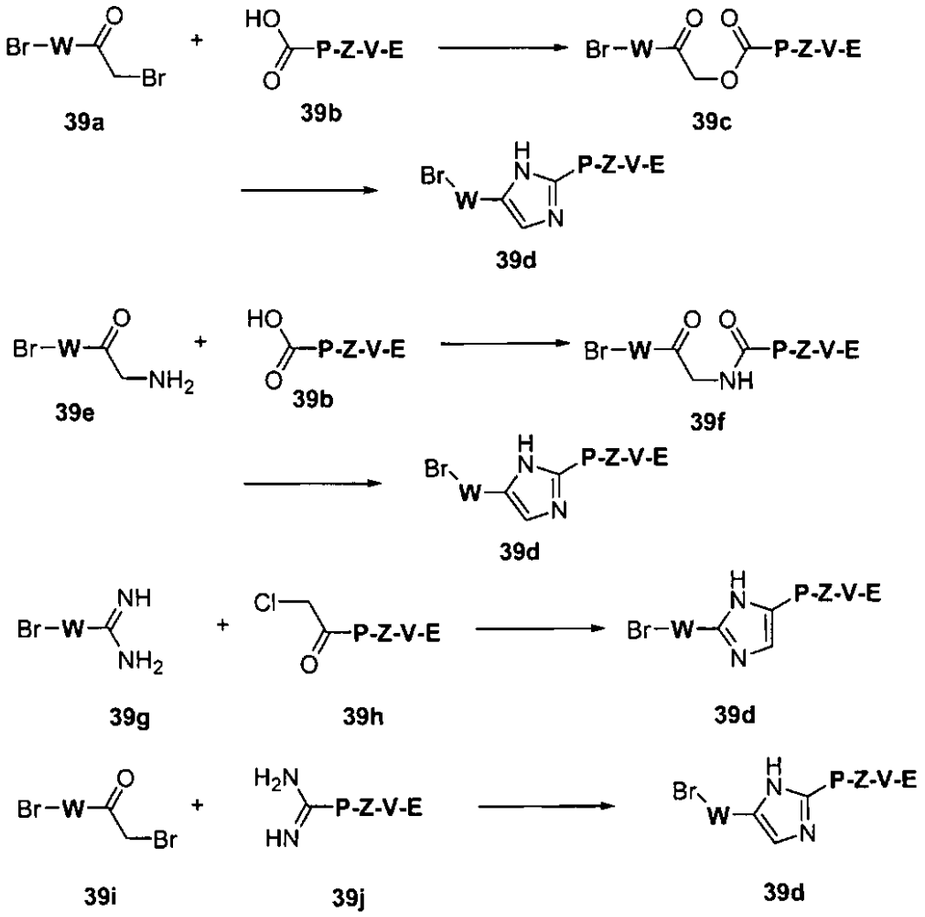


El Esquema 38 muestra una síntesis general de un intermediario R-**A-M-P-**R^1 de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **M** es una amida o an imidazol, R es un grupo genérico que se describe como Br, y R^1 es un grupo genérico que se describe como **-Z-V-E**. El acoplamiento de amina **38b** con ácido **38a** se realiza usando un reactivo de acoplamiento de péptido (p.e. HATU) para dar **38c** que contiene amida.

El ácido **38e** es acoplado con una α-halocetona, tal como α-bromocetona **38d,** bajo condiciones básicas (p.e. Et_3N) para dar **38f**. Alternativamente, el ácido **38e** es acoplado con una α-aminocetona **38h,** bajo condiciones de formación de amida (p.e. EDC, Et_3N) para dar **38i**. La reacción de **38f** o **38i** con una amina o sal de amina (p.e. acetato de amonio) produce el intermediario que contiene imidazol Br-**A-M-P-Z-V-E** (**38g**).

La benzamidina **38j** es acoplada con una α-halocetona tal como α-clorocetona **38k** bajo condiciones básicas tal como K_2CO_3 para dar **38g**. El intermediario Br-**A-M-P-Z-V-E** se puede preparar análogamente a partir del acoplamiento de **38d y 38l**.

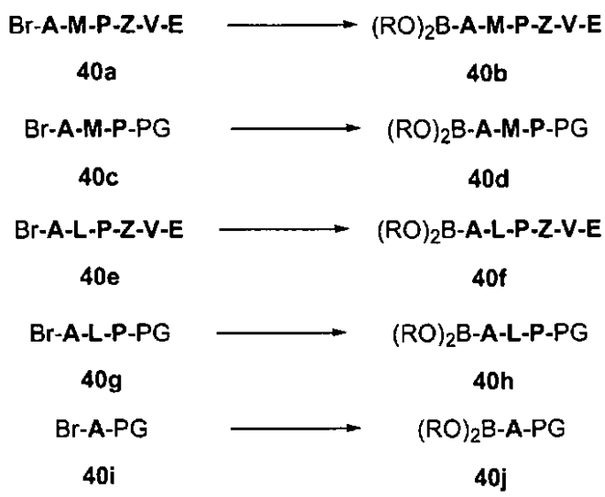
Esquema 39: Síntesis Representativa de R-**W-M-P**-R^1



El Esquema 39 muestra una síntesis general de un intermediario R-**W**-**M**-**P**-R^1 de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **M** es una amida o un imidazol, R es un grupo genérico que se describe como Br, y R^1 es un grupo genérico que se describe como **-Z-V-E**. El ácido **39b** es acoplado con una α-halocetona, tal como α-bromocetona **39a,** bajo condiciones básicas (p.e. Et_3N) para dar **39c**. Alternativamente, el ácido **39b** es acoplado con una α-aminocetona **39e,** bajo condiciones de formación de amida (p.e. EDC, Et_3N) para dar **39f**. La reacción de **39c** o **39f** con una amina o sal de amina (p.e. acetato de amonio) produce el intermediario que contiene imidazol Br-**A**-**M**-**P**-**Z**-**V**-**E** (**39d**).

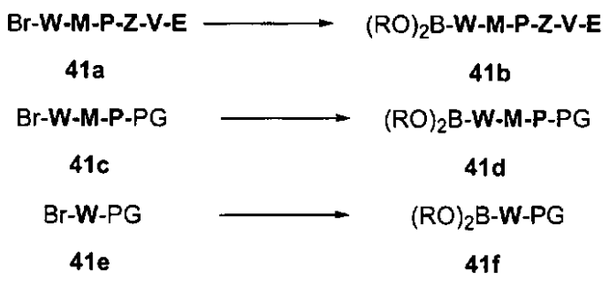
La benzamidina **39g** es acoplada con una α-halocetona tal como α-clorocetona **39h** bajo condiciones básicas tal como K_2CO_3 para dar **39d**. El intermediario Br-**A-M-P-Z-V-**E se puede preparar análogamente a partir del acoplamiento de **39i y 39j**.

Esquema 40: Síntesis Representativa de R-**A**-R^1



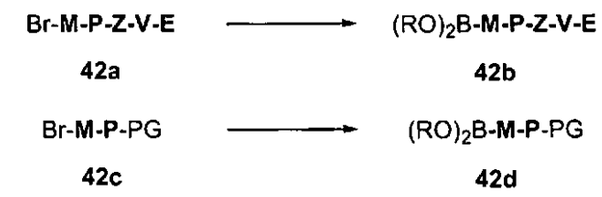
El Esquema 40 muestra una síntesis general de un intermediario R-**A**-R^1 de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, R es un grupo genérico que se describe como un éster borónico y R^1 es un grupo genérico que se describe como **-M-P-Z-V-E**, **-M-P-**PG, **-L-P-Z-V-E**, **-L-P-**PG, o un grupo protector. Se utiliza una reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición para instalar el éster borónico en un grupo **A**. El tratamiento del arilbromuro correspondiente con un catalizdor de paladio, tal como $PdCl_2$(dppf), y una fuente de boro tal como bis(pinacolato)diborano provee el éster borónico **40b**, **40d**, **40f**, **40h**, o **40j**.

Esquema 41: Síntesis Representativa de R-**W**-R^1



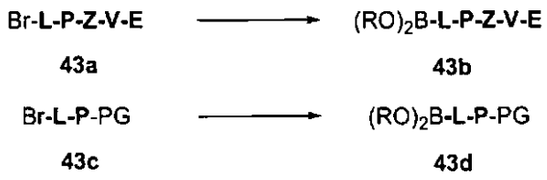
El Esquema 41 muestra una síntesis general de un intermediario R-**W**-R^1 de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, R es un grupo genérico que se describe como un éster borónico y R^1 es un grupo genérico que se describe como **-M-P-Z-V-E**, **-M-P**-PG, o un grupo protector. Se utiliza una reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición para instalar el éster borónico en un grupo **W**. El tratamiento del arilbromuro correspondiente con un catalizador de paladio, tal como $PdCl_2$(dppf), y una fuente de boro tal como bis(pinacolato)diborano provee el éster borónico **41b**, **41d**, o **41f**.

Esquema 42: Síntesis Representativa de R-**M**-R^1



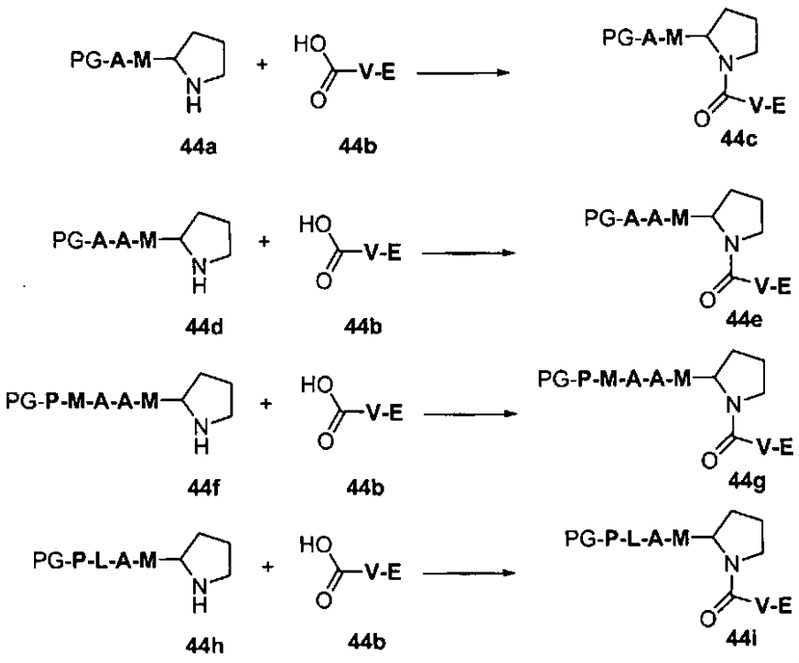
El Esquema 42 muestra una síntesis general de un intermediario R-**M**-R^1 de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, R es un grupo genérico que se describe como un éster borónico y R^1 es un grupo genérico que se describe como **-P-Z-V-E** o **-P**-PG. Se utiliza una reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición para instalar el éster borónico en un grupo **M**. El tratamiento del arilbromuro correspondiente con un catalizador de paladio, tal como $PdCl_2$(dppf), y una fuente de boro tal como bis(pinacolato)diborano provee el éster borónico **42b** o **42d**.

Esquema 43: Síntesis Representativa de R-L-R^1



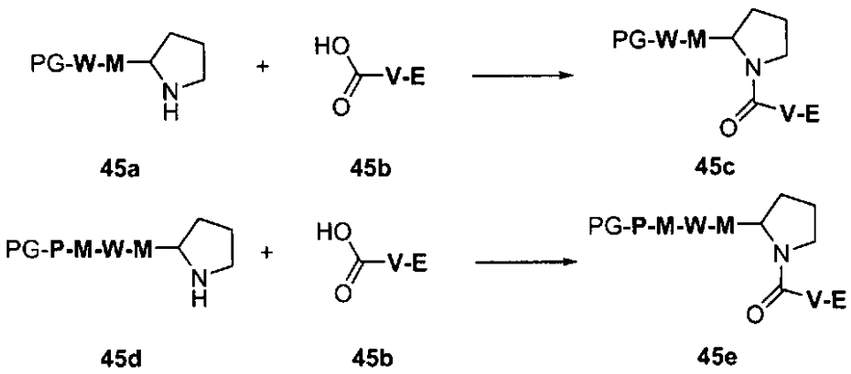
El Esquema 43 muestra una síntesis general de un intermediario R-**L**-R^1 de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, R es un grupo genérico que se describe como un éster borónico y R^1 es un grupo genérico que se describe como **-P-Z-V-E** o **-P**-PG. Se utiliza una reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición para instalar el éster borónico en un grupo **L**. El tratamiento del arilbromuro correspondiente con un catalizador de paladio, tal como $PdCl_2$(dppf), y una fuente de boro tal como bis(pinacolato)diborano provee el éster borónico **43b** o **43d**.

Esquema 44: Síntesis Representativa de R-**A-M-P-Z-V-E**



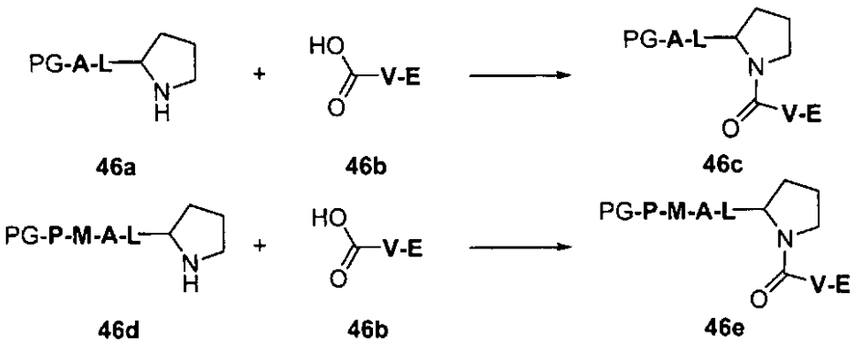
El Esquema 44 muestra una síntesis general de un intermediario R-**A-M-P-Z-V-E** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **P** es pirrolidina, **Z** es carbonilo, y R es un grupo genérico que se describe ya sea como **-A**-PG, **-A-M-P**-PG, **-L-P**-PG, o un grupo protector. El acoplamiento de amina **44a**, **44d**, **44f**, o **44h** con ácido **44b** se realiza usando un reactivo de acoplamiento de péptido (p.e. HATU) para dar **44c**, **44e**, **44g**, o **44i**, respectivamente.

Esquema 45: Síntesis Representativa de R-**W-M-P-Z-V-E**



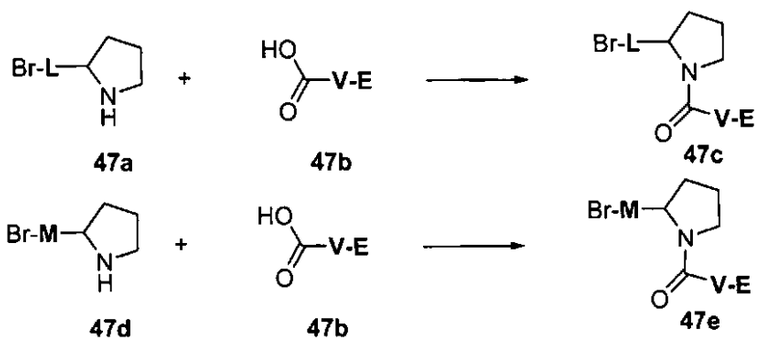
El Esquema 45 muestra una síntesis general de un intermediario R-**W-M-P-Z-V-E** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **P** es pirrolidina, **Z** es carbonilo, y R es un grupo genérico que se describe ya sea como **-M-P**-PG o un grupo protector. El acoplamiento de amina **45a** o **45d** con ácido **45b** se realiza usando un reactivo de acoplamiento de péptido (p.e. HATU) para dar **45c** o **45e**, respectivamente.

Esquema 46: Síntesis Representativa de R-**A-L-P-Z-V-E**



El Esquema 46 muestra una síntesis general de un intermediario R-**A-L-P-Z-V-E** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **P** es pirrolidina, **Z** es carbonilo, y R es un grupo genérico que se describe ya sea como **-M-P**-PG o un grupo protector. El acoplamiento de amina **46a** o **46d** con ácido **46b** se realiza usando un reactivo de acoplamiento de péptido (p.e. HATU) para dar **46c** o **46e**, respectivamente.

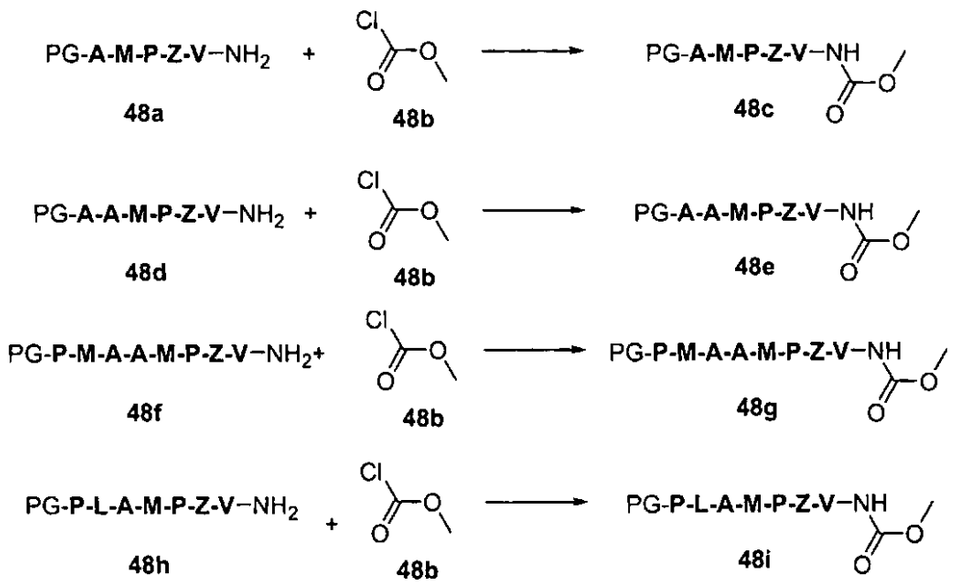
Esquema 47: Síntesis Representativa de R-**L-P-Z-V-E y** R-**M-P-Z-V-E**



El Esquema 47 muestra una síntesis general de un intermediario R-**L-P-Z-V-E** o R-**M-P-Z-V-E** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **P** es pirrolidina, **Z** es carbonilo, y R es un grupo genérico que se describe como Br. El acoplamiento de amina **47a** o **47d** con ácido **47b** se realiza usando un

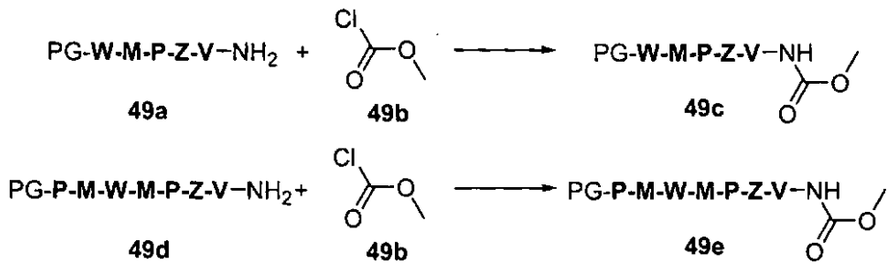
reactivo de acoplamiento de péptido (p.e. HATU) para dar **47c** o **47e**, respectivamente.

Esquema 48: Síntesis Representativa de R-A-M-P-Z-V-E



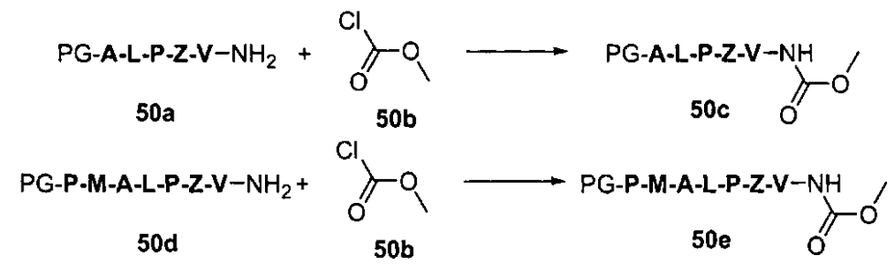
El Esquema 48 muestra una síntesis general de un intermediario R-**A-M-P-Z-V-E** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **E** es metoxicarbonilamino y R es un grupo genérico que se describe ya sea como un **-A**-PG, **-A-M-P**-PG, **-L-P**-PG, o un grupo protector. El tratamiento de **48a**, **48d**, **48f**, o **48h** con **48b** bajo condiciones básicas (p.e. bicarbonato de sodio) provee el intermediario **48c**, **48e**, **48g**, o **48i**, respectivamente.

Esquema 49: Síntesis Representativa de R-**W-M-P-Z-V-E**



El Esquema 49 muestra una síntesis general de un intermediario R-**W-M-P-Z-V-E** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **E** es metoxicarbonilamino y R es un grupo genérico que se describe ya sea como -**M-P**-PG o un grupo protector. El tratamiento de **49a** o **49d** con **49b** bajo condiciones básicas (p.e. bicarbonato de sodio) provee el intermediario **49c** o **49e**, respectivamente.

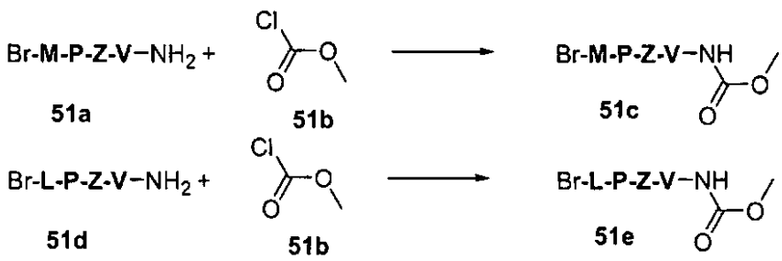
Esquema 50: Síntesis Representativa de R-**A-L-P-Z-V-E**



El Esquema 50 muestra una síntesis general de un intermediario R-**A-L-P-Z-V-E** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **E** es metoxicarbonilamino y R es un grupo genérico que se describe ya sea como un -**M-P**-PG o un grupo protector. El tratamiento de **50a** o **50d** con **50b** bajo

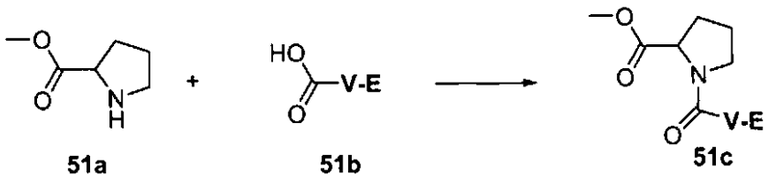
condiciones básicas (p.e. bicarbonato de sodio) provee el intermediario **50c** o **50e**, respectivamente.

Esquema 51: Síntesis Representativa de R-A-L-P-Z-V-E



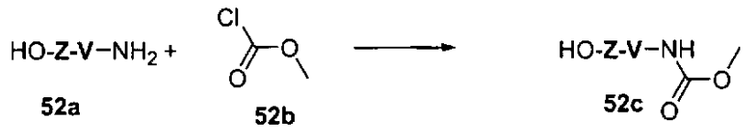
El Esquema 51 muestra una síntesis general de un intermediario R-**L-P-Z-V-E** o R-**M-P-Z-V-E** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **E** es metoxicarbonilamino y R es un grupo genérico que se describe como un Br. El tratamiento de **51a** o **51d** con **51b** bajo condiciones básicas (p.e. bicarbonato de sodio) provee el intermediario **51c** o **51e**, respectivamente.

Esquema 51a: Síntesis Representativa de R-P-Z-V-E



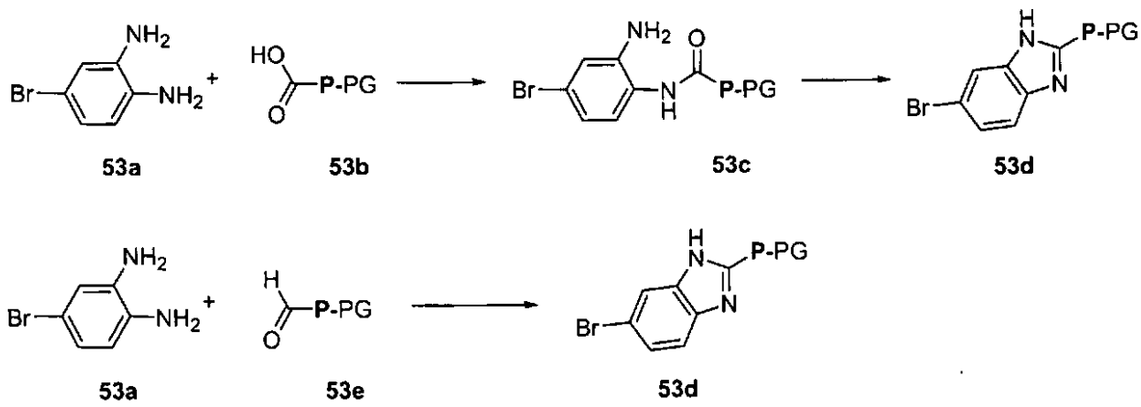
El Esquema 51a muestra una síntesis general de un intermediario R-**P-Z-V-E** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **P** es pirrolidina, **Z** es carbonilo, y R es un grupo genérico que se describe como un metoxicarbonilo. El acoplamiento de amina **51a** con ácido **51b** se realiza usando un reactivo de acoplamiento de péptido (p.e. HATU) para dar **51c**.

Esquema 52: Síntesis Representativa de R-Z-V-E



El Esquema 52 muestra una síntesis general de un intermediario R-**Z-V-E** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **E** es metoxicarbonilamino y R es un grupo genérico que se describe como un hidroxilo. El tratamiento de **52a** bajo condiciones básicas (p.e. bicarbonato de sodio) con **52b** provee el intermediario **52c**.

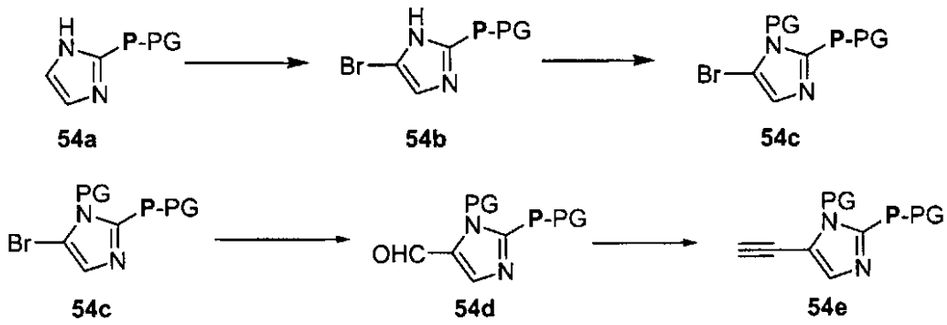
Esquema 53: Síntesis Representativa de R-L-P-R^1



El Esquema 53 muestra una síntesis general de un intermediario R-**L-P**-R^1 ide la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **L** es bencimidazol, R es un grupo genérico que se describe como un bromuro, y R^1 es un grupo protector. El ácido **53b** es acoplado con **53a** usando un reactivo de acoplamiento de péptido tal como HATU para dar **53c**. El calentamiento en olvente (tal como etanol en reflujo) produce el intermediario R-**L-P**-R^1 **53d**.

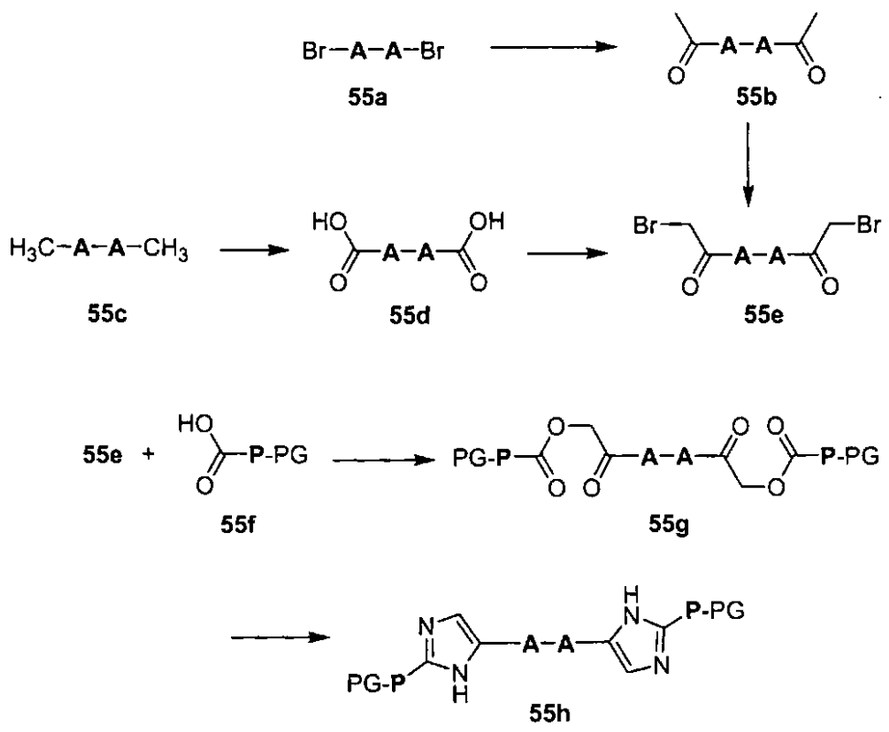
Alternativamente, el intermediario R-**L-P**-R^1 **53d** se obtiene mediante la reacción de una diamina (tal como **53a**) y comuesto carbonilo (tal como aldehído **53e**) en un solvente bajo condiciones de calentamiento (p.e. etanol bajo irradiación de microondas).

Esquema 54: Síntesis Representativa de R-**M-P**-R^1



El Esquema 54 muestra una síntesis general de un intermediario R-**M-P**-R^1 de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **M** es imidazol, R es un grupo genérico que se describe como un bromuro, aldehído, o alquino y R^1 es un grupo protector. El imidazol **54a** puede estar halogenado, por ejemplo, bajo la acción de N-bromosuccinimida para proveer bromoimidazol **54b**. El bromoimidazol **54b** puede ser protegido usando condiciones estándar para dar **54c**, tal como SEM-Cl e hidruro de sodio cuando PG = SEM. El bromoimidazol **54b** puede ser elaborado adicionalmente, por ejemplo, al aldehído o alquino correspondiente. La litiación de **54c y** condensación con un equivalente de formiato (p.e. DMF) provee el aldehído **4d**. El aldehído **54d** es convertido al alquino **54e** usando un reactivo basado en fósforo (p.e. reactivo de Ohira-Bestmann).

Esquema 55: Síntesis Representativa de R-**P-M-A-A-M-P**-R

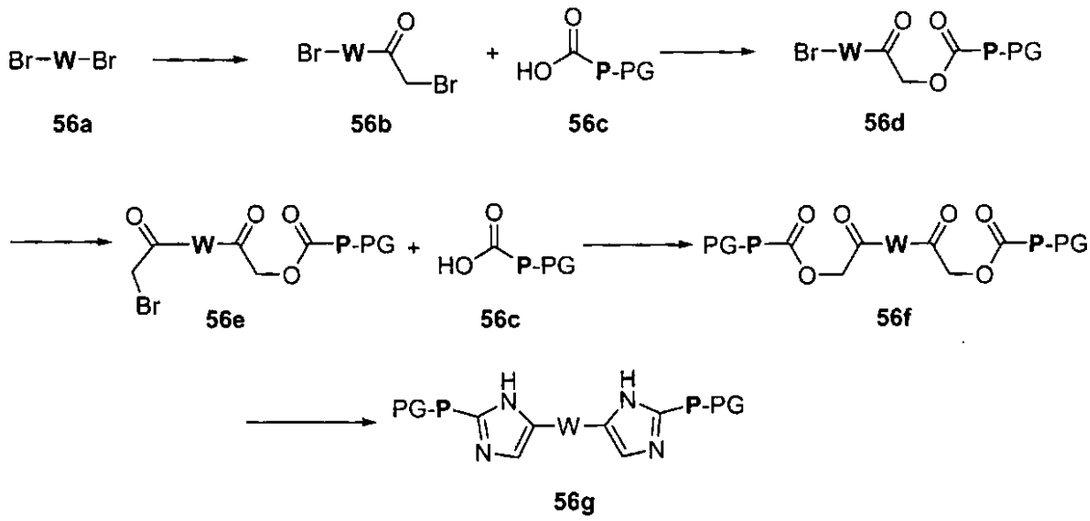


El Esquema 55 muestra una síntesis general de un intermediario R-**P-M-A-A-M-P**-R de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **M** es imidazol y R es un grupo genérico que se describe como un grupo protector. Por ejemplo, la dicetona **55b** es convertida a **55e** usando bromo. El compuesto **55b** puede estar disponible comercialmente o puede prepararse a partir del dibromuro correspondiente **55a** mediante acoplamiento con un reactivo de vinilestaño tal como tributil(etoxivinil)estannano en la presencia de un catalizador de paladio. El acoplamiento de **55e** con ácido **55f** bajo condiciones básicas tal como diisopropiletilamina produce diéster **55g**. La formación del imidazol se realiza mediante tratamiento de **55g** con acetato de amonio para proveer el intermediario que contiene imidazol R-**P-M-A-A-M-P**-R (**55h**).

Alternativamente, el bromuro **55e** puede ser sintetizado a partir de **55c**. El compuesto de dimetilo **55c** puede ser convertido al diácido correspondiente **55d** usando permanganato de potasio como oxidante.

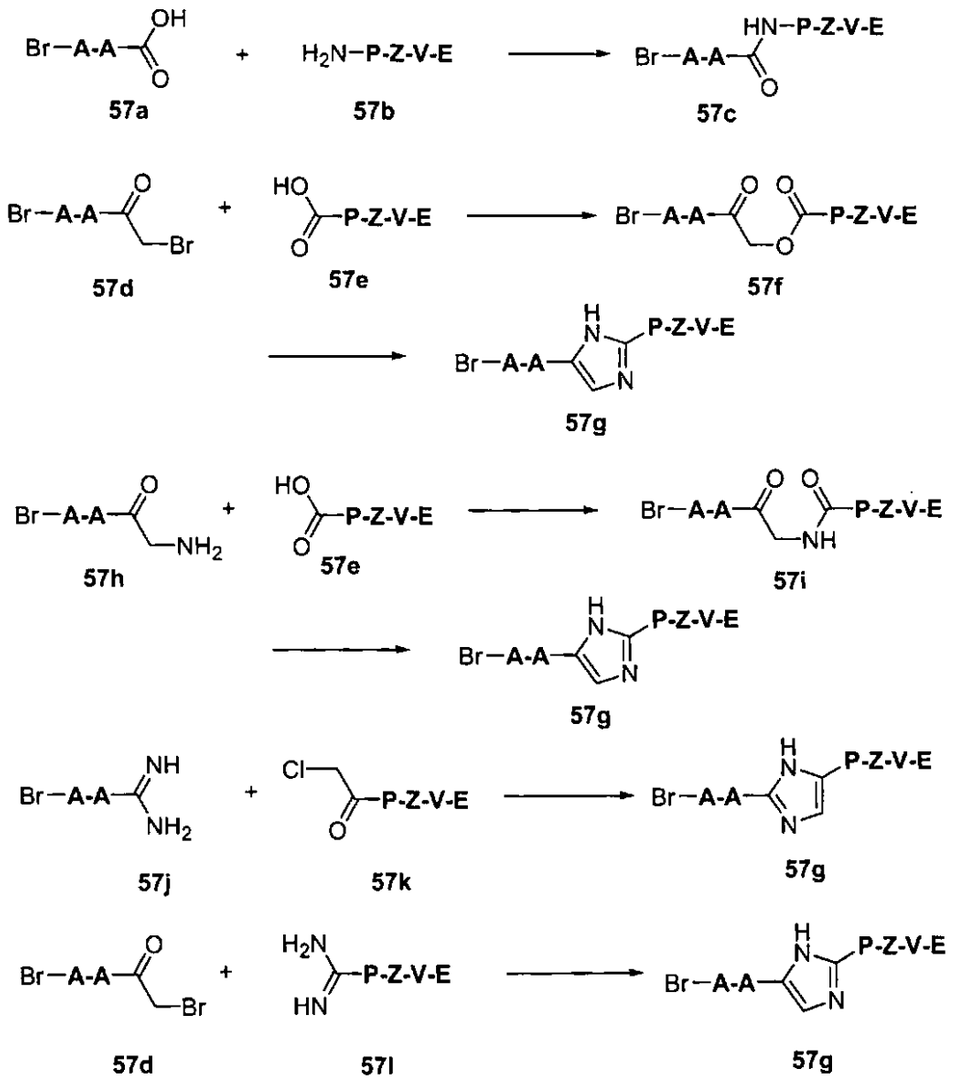
La conversión de **55d** a **55e** se puede realizar mediante una homologación de múltiples pasos. Por ejemplo, el tratamiento de **55d** con cloruro de oxalilo, seguida por trimetilsilil diazometano y luego ácido bromhídrico puede dar el compuesto **55e**.

Esquema 56: Síntesis Representativa de R-**P**-**M**-**W**-**M**-**P**-R



El Esquema **56** muestra una síntesis general de un intermediario R-**P**-**M**-**W**-**M**-**P**-R de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **M** es imidazol y R es un grupo genérico que se describe como un grupo protector. El compuesto **56a** es acoplado con reactivo de vinilestaño tal como tributil(etoxivinil)estannano en la presencia de un catalizador de paladio, seguido por bromación e hidrólisis con NBS y agua, para dar la bromocetona **56b**. La reacción entre bromuro **56b** y un ácido carboxílico bajo condición básica genera el éster **56d**. Siguiendo la misma secuencia de reacción, el compuesto **56d** puede ser elaborado al diéster **56f**. La conversión de **56f** a **56g** se realiza con reactivos de amoníaco tales como acetato de amonio a temperatura elevada.

Esquema 57: Síntesis Representativa de R-A-A-M-P-R^1



El Esquema 57 muestra una síntesis general de un intermediario R-**A-A-M-P-**R^1 de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, **M** es una amida o un imidazol, R es un grupo genérico que se describe como Br, y R^1 es un grupo genérico que se describe como **-Z-V-E**. El acoplamiento de amina **57b** con ácido **57a** se realiza usando un reactivo de acoplamiento de péptido (p.e. HATU) para dar **57c** que contiene amida.

El ácido **57e** es acoplado con una α-halocetona, tal como α-bromocetona **57d,** bajo condiciones básicas (p.e. Et_3N) para dar **57f**. Alternativamente, el ácido **57e** es acoplado con una α-aminocetona **57h,** bajo condiciones de formación de amida (p.e. EDC, Et_3N) para dar **57i**. La reacción de **57f** o **57i** con una amina o sal de amina (p.e. acetato de amonio) produce el intermediario que contiene imidazol Br-**A-M-P-Z-V-E** (**57g**). El acoplamiento de 57j y 57k y, en la alternativa, el acoplamiento de 57d y 57l bajo condiciones apropiadas también se puede usar en la preparación del intermediario Br-**A-M-P-Z-V-E** (**57g**).

Esquema 58: Síntesis Representativa de R-**A-A-M-P-**R^1

E-V-Z-P-M—A-A–$B(OR)_2$	+ Br-**M-P-**PG	⟶	**E-V-Z-P-M—A-A–M-P-**PG
58a	**58b**		**58c**
PG-**P-M—A-A**–$B(OR)_2$	+ Br-**M-P-**PG	⟶	PG-**P-M—A-A–M-P-**PG
58d	**58b**		**58e**
PG—**A-A**–$B(OR)_2$	+ Br-**M-P-**PG	⟶	PG—**A-A–M-P-**PG
58f	**58b**		**58g**
$(RO)_2B$—**A-A**–$B(OR)_2$	+ 2 Br-**M-P-**PG	⟶	PG-**P-M—A-A–M-P-**PG
58h	**58b**		**58e**
PG-**P-M—A**—$B(OR)_2$	+ Br-**A-M-P-**PG	⟶	PG-**P-M—A-A–M-P-**PG
58i	**58j**		**58e**

El Esquema 58 muestra una síntesis general de la molécula R-**A-A-M-P-**R^1 de la invención, en donde se utiliza una reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición para construir el **Enlace A-A** o enlace **A-M**. Para propósitos ilustrativos, se emplea la reacción de Suzuki para acoplar dos intermediarios correspondientes, R es un grupo genérico que se describe como **-M-P-Z-V-E**, **-M-P-**PG, ouna grupo protector, y R^1 es un grupo genérico que se describe como un grupo protector. El éster borónico **58a**, **58d**, **58f** o **58i** es acoplado con un compañero de acoplamiento apropiado (p.e. arilbromuro

58b o **58j**) usando un catalizador de paladio, tal como $Pd(PPh_3)_4$, para dar **58c**, **58e**, o **58g**. La formación de multiples enlaces **A-M** puede ser conducida de una manera similar. Por ejemplo, la reacción de Suzuki también puede emplearse para acoplar $(RO)_2B$-**A-A**-$B(O)_2$ (**58h**) **y** dos equivalentes de Br-**M-P**-PG. Para cada reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición, los papeles del nucleófilo y electrófilo pueden ser invertidos para proveer el mismo producto de acoplamiento. Las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio que permiten la formación del enlace **A-A** y/o **A-M**, pero emplean compañeros de acoplamiento y reactivos alternativos, incluyen por ejemplo las reacciones de Negishi, Kumada, Sonagashira y Stille.

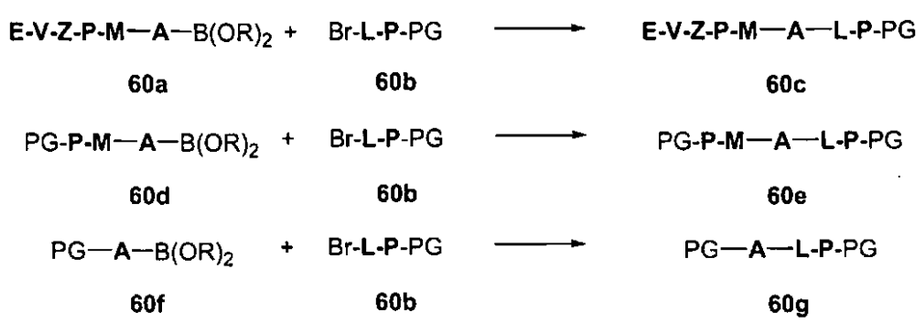
Esquema 59: Síntesis Representativa de R-**W-M-P-**R^1

E-V-Z-P-M—**W**—$B(OR)_2$	+	Br-**M-P**-PG	⟶	**E-V-Z-P-M**—**W**—**M-P**-PG
59a		**59b**		**59c**
PG-**P-M**—**W**—$B(OR)_2$	+	Br-**M-P**-PG	⟶	PG-**P-M**—**W**—**M-P**-PG
59d		**59b**		**59e**
PG—**W**—$B(OR)_2$	+	Br-**M-P**-PG	⟶	PG—**W**—**M-P**-PG
59f		**59b**		**59g**
$(RO)_2B$—**W**—$B(OR)_2$	+	2 Br-**M-P**-PG	⟶	PG-**P-M**—**W**—**M-P**-PG
59h		**59b**		**59i**

El Esquema 59 muestra una síntesis general de la molécula R-**W-M-P**-R^1 de la invención, en donde se utiliza una reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición para construir el enlace **W-M**. Para propósitos ilustrativos, se emplea la reacción de Suzuki para acoplar dos intermediarios correspondientes, R es un grupo genérico que se describe como **-M-P-Z-V-E**, **-M-P**-PG, o un grupo protector, y R^1 es un grupo genérico que se describe como un grupo protector. El éster borónico **59a**, **59d**, o **59f** es acoplado con un compañero de acoplamiento apropiado (p.e. arilbromuro **59b**) usando un

catalizador de paladio, tal como $Pd(PPh_3)_4$, para dar **59c**, **59e**, o **59g**. La formación de multiples enlaces **W-M** se puede conducir de una manera similar. Por ejemplo, la reacción de Suzuki también se puede emplear para acoplar $(RO)_2B$-**W**-$B(O)_2$ (**59h**) y dos equivalentes de Br-**M-P**-PG. Para cada reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición los papeles del nucleófilo y electrófilo pueden ser invertidos para proveer el mismo producto de acoplamiento. Las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio que permiten la formación del enlace **W-M**, pero emplean compañeros de acoplamiento y reactivos alternativos, incluyen por ejemplo las reacciones de Negishi, Kumada, Sonagashira y Stille.

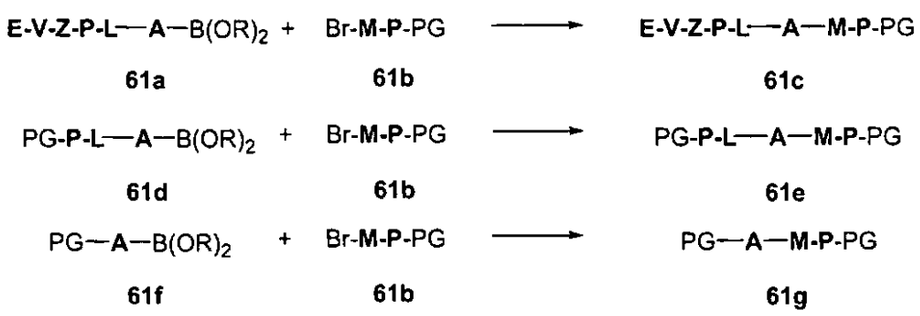
Esquema 60: Síntesis Representativa de R-**A-L-P**-R^1



El Esquema 60 muestra una síntesis general de la molécula R-**A-L-P**-R^1 de la invención, en donde se utiliza una reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición para construir el enlace **A-L**. Para propósitos ilustrativos, se emplea la reacción de Suzuki para acoplar dos intermediarios correspondientes, R es un grupo genérico que se describe como **-M-P-Z-V-E**, **-M-P**-PG, o un grupo protector, y R^1 es un grupo genérico que se describe como un grupo protector. El éster borónico **60a**, **60d**, o **60f** es acoplado con un compañero de acoplamiento apropiado (p.e. arilbromuro **60b**) usando un catalizador de paladio, tal como $Pd(PPh_3)_4$, para dar **60c**, **60e**, o **60g**. Para cada reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición los

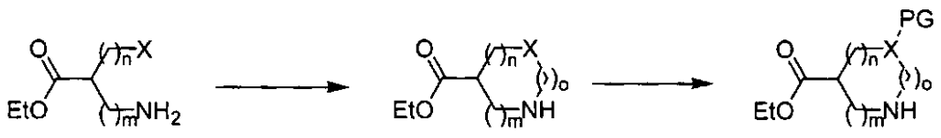
papeles del nucleófilo y electrófilo pueden ser invertidos para proveer el mismo producto de acoplamiento. Las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio que permiten la formación del enlace **A-L**, pero emplean compañeros de acoplamiento y reactivos alternativos, incluyen por ejemplo las reacciones de Negishi, Kumada, Sonagashira y Stille.

Esquema 61: Síntesis Representativa de R-**A-M-P**-R^1



El Esquema 61 muestra una síntesis general de la molécula R-**A-M-P**-R^1 de la invención, en donde se utiliza una reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición para construir el enlace **A-M**. Para propósitos ilustrativos, se emplea la reacción de Suzuki para acoplar dos intermediarios correspondientes, R es un grupo genérico que se describe como **-L-P-Z-V-E**, **-L-P**-PG, o un grupo protector, y R^1 es un grupo genérico que se describe como un grupo protector. El éster borónico **61a**, **61d**, o **61f** es acoplado con un compañero de acoplamiento apropiado (p.e. arilbromuro **61b**) usando un catalizador de paladio, tal como $Pd(PPh_3)_4$, para dar **61c**, **61e**, o **61g**. Para cada reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal de transición los papeles del nucleófilo y electrófilo pueden ser invertidos para proveer el mismo producto de acoplamiento. Las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio que permiten la formación del enlace **A-M**, pero emplean compañeros de acoplamiento y reactivos alternativos, incluyen por ejemplo las reacciones de Negishi, Kumada, Sonagashira y Stille.

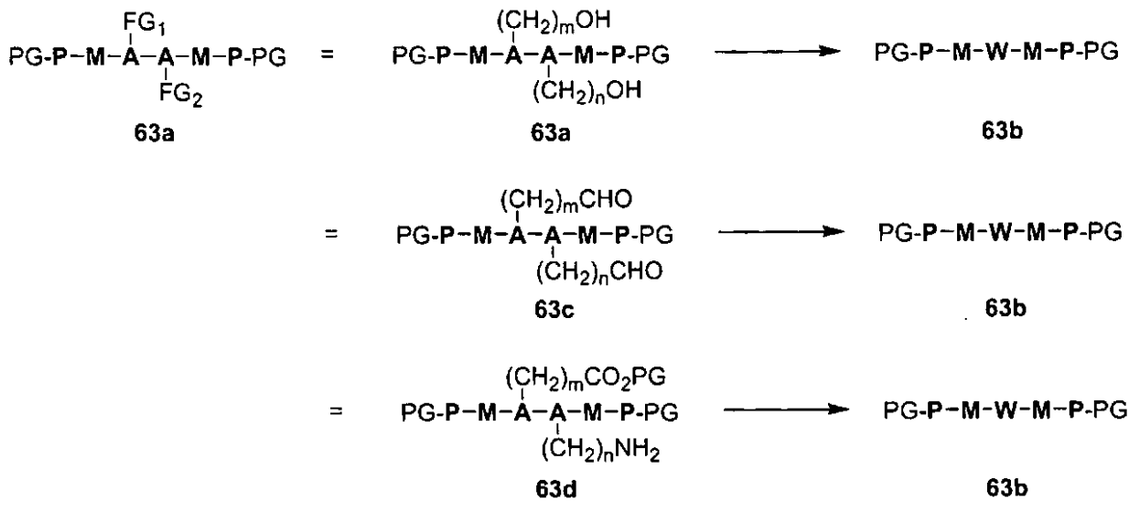
Esquema 62: Síntesis Representativa de R-**P**-H



62a **62b** **62c**

El Esquema 62 muestra una síntesis general de una molécula R-**P**-H de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, R es un grupo genérico que se describe como etoxicarbonilo y P es un anillo carbocíclico o heterocíclico (p.e. X es carbono o heteroátomo) y m, n, y o son 0 - 3, independientemente. El amino éster **62a** es convertido al amino éster sustituido o ciclizado **62b** mediante, por ejemplo, una afinación reductora o reacción de Mitsunobu. El compuesto **62b** puede ser protegido para dar el compuesto **62c** si es necesario.

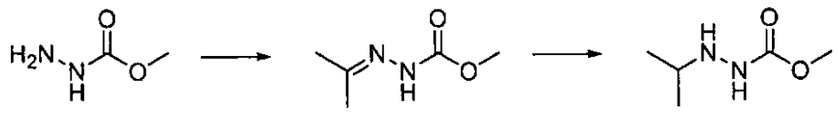
Esquema 63: Síntesis Representativa de R-**P-M-W-M-P**-R



El Esquema **63** muestra una síntesis general de un intermediario R-**P-M-W-M-P**-R de la invención en donde, para propósitos ilustrativos, R es un grupo

genérico que se describe como un grupo protector y **A** está funcionalizado con un grupo descrito ya sea como hidroxialquilo, aminoalquilo, carbonilalquilo, o alcoxicarbonilalquilo. La ciclización de **63a**, **63c**, y **63d** se puede realizar mediante varias transformaciones de grupo funcional que incluyen, pero no se limitan a, reacción de Mitsunobu, afinación reductora, y lactamización.

Esquema 64: Síntesis Representativa de H-**V-E**



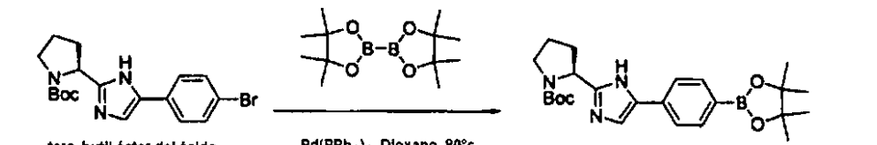
64a **64b** **64c**

El Esquema 64 muestra una síntesis general de un intermediario H-**V-E** de la invención en donde, para propósitos ilustrativos **E** es metoxicarbonilamino y **V** es isopropilamino. La reacción de carboxilato de hidrazina **64a** con una acetona o aldehído, tal como acetona, bajo condiciones ácidas (p.e. AcOH) produce la imina **64b**. La reacción de **64b** bajo condiciones reductoras, tal como PtO_2 y gas hidrógeno, produce el carboxilato de hidrazina sustituido **64c**.

La invención se ilustrará ahora mediente los siguientes Ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

Ejemplo AA



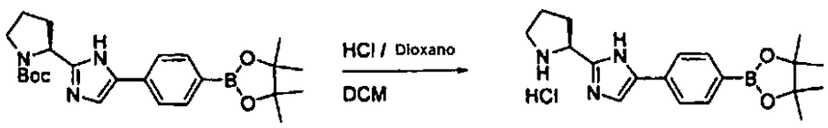
terc-butil éster del ácido 2-[5(4-Bromo-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

$Pd(PPh_3)_4$, Dioxano, 80°c
KOAc

terc-butil éster del ácido 2-(5-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1*H*-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico

***ter*-butil éster del ácido (S)-2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico:** Se agregó 1,4-dioxano (300 mL) a una mezcla de terc-butil éster del ácido (S)-2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (21.1 g, 53.7 mmol), bis(pinacolato)diboro (27.3g, 107.5 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (3.10 g, 2.68 mmol), y acetato de potasio (15.02 g, 153.0 mmol), y se calentó a 80°C por 16 horas. La mezcla fue enfriada y el sólido resultante fue filtrado. La mayoría del 1,4-dioxano fue removido del filtrado bajo presión reducida y el residuo resultante fue recuperado en etil acetato (300 mL). La fase orgánica fue lavada con bicarbonato de sodio saturado (2x 150 mL), salmuera (100 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtración el solvente fue removido del filtrado bajo presión reducida. El aceite resultante fue sometido a cromatografía de gel de sílice usando una columna ISCO de 330 g y efluente de 20-100 % de etil acetato y hexanos. Las fracciones que contienen el producto fueron combinadas y el solvente fue removido bajo presión reducida para dar terc-butil éster del ácido (S)-2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (18 g, 76 %) y sólido amarillo claro.

Ejemplo AB



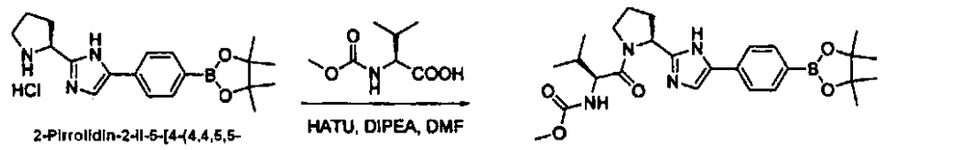
terc-butil éster del ácido 2-{5-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1*H*-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico

2-Pirrolidin-2-il-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1*H*-imidazol

Clorhidrato de (S)-2-pirrolidin-2-il-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol: Una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 N, 75 mL) se agregó a una solución de terc-butil éster del ácido (S)-2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-

imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (7.0 g, 15.9 mmol) en diclorometano (50 mL). Se observó evolución de gas. Después de 30 minutos, se formó un sólido. Después de 1.5 horas, el sólido resultante fue aislado mediante filtración con lavado de dietil éter. Se removió cualquier solvente residual bajo presión reducida para dar clorhidrato de (S)-2-pirrolidin-2-il-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol (5.6 g, 95 %) como un sólido blanco opaco.

Ejemplo AC



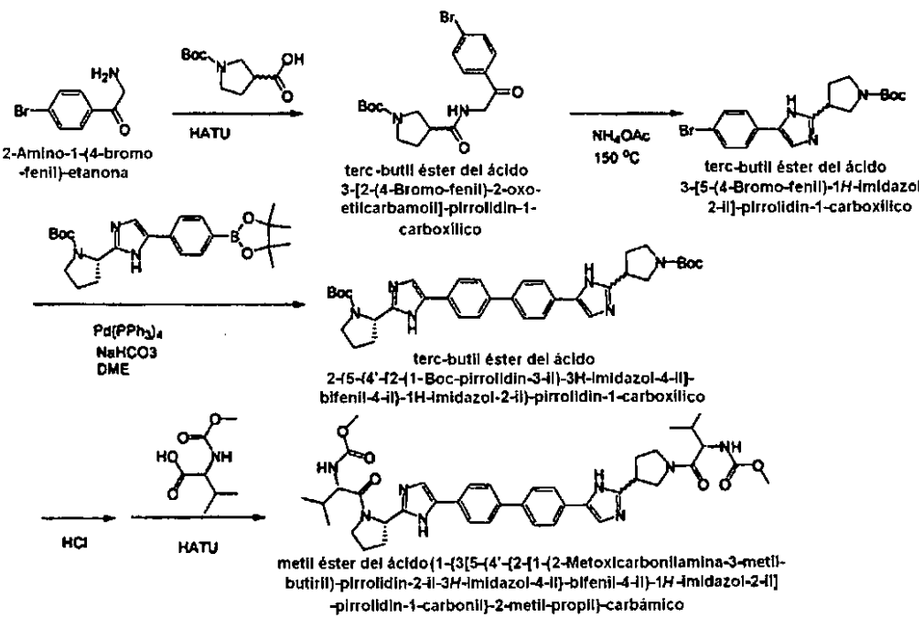
2-Pirrolidin-2-il-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1*H*-imidazol

Metil éster del ácido [2-Metil-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1*H*-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico

metil éster del ácido (S,S)-[2-metil-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico: **Se** agregó **d**iisopropiletilamina (7.63 mL, 43.8 mmol) a una suspension de clorhidrato de (S)-2-pirrolidin-2-il-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol (7.33 g, 19.5 mmol), *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato (7.6 g, 19.9 mmol) y ácido (*S*) 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (3.59 g, 20.5 mmol) en dimetilformamida (75 mL). Todos los sólidos se disolvieron. Después de 30 min la mezcla de reacción se diluyó con etil acetato (300 mL) y fue lavada con ½ cloruro de sodio saturado (1 x 300 mL), mitad de bicarbonato de sodio saturado (2 x 150 mL) y salmuera (1 x 100 mL). La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio, filtrada y el solvente fue removido bajo presión reducida. La espuma quemada resultante fue sometida a cromatografía de gel de sílice con eluído de 20 -100 % de etil acetato y hexanos, para dar metil éster del

ácido (S,S)-[2-metil-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico (6.6 g, 68 %) como una espuma blanca: 1H (DMSO-d6): δ = 11.81 (br s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.51 (br s, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.04 (m, 2 H), 3.78 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.28 (s, 12H), 0.85 (dd, J_1 = 6.6 Hz, J_2 = 11.4 Hz, 6H).

Ejemplo AD



***ter*-butil éster del ácido 3-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico:** Se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (5.3 mL, 30.6 mmol) por gotas a una mezcla de 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,3-dicarboxílico (2.2 g, 10.1 mmol), HATU (4.0 g, 10.5 mmol), la sal de HCl de 2-amino-1-(4-bromofenil)etanona (2.4 g, 9.6 mmol), y DMF (40 mL), y se agitó a condición ambiente por 1 hora. La mayoría del componente volátil se removió al vacío, y el residuo resultante se disolvió en etil acetato (150 mL), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, filtró y concentró *al vacío*. El residuo

obtenido fue purificado mediante cromatografía instantánea para dar el producto deseado como un sólido tipo espuma blanca (3.5 g, 90%). m/z 432.9, 434.9 $(M + Na)^+$.

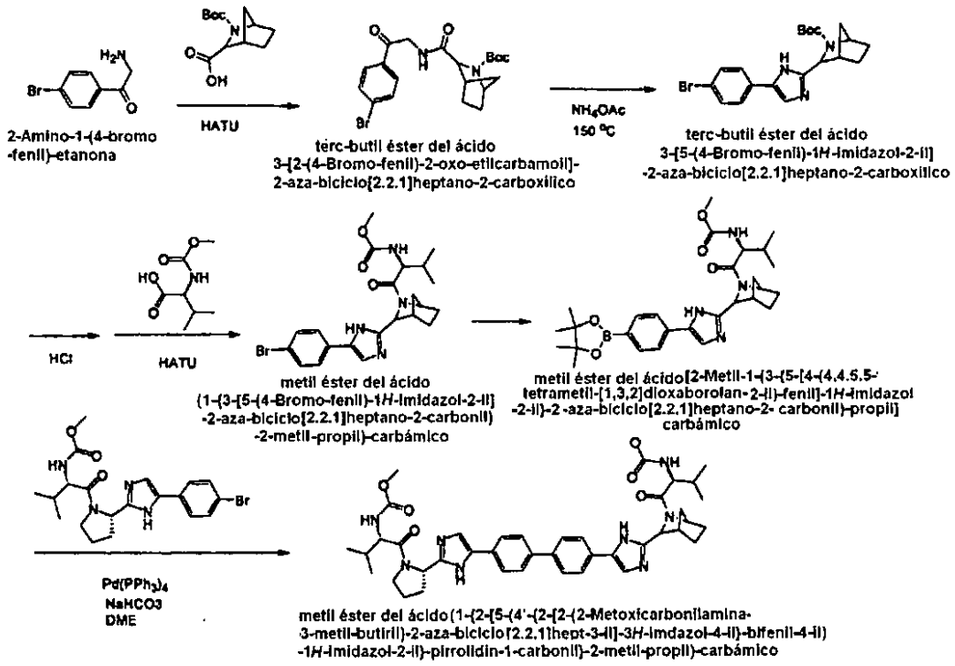
***ter*-butil éster del ácido 3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico:** Una mezcla de terc-butil éster del ácido 3-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico (1.5 g, 3.6 mmol) y acetato de amonio (1.4 g, 18.2 mmol) en xileno (15 mL) se calentó en un tubo sellado a 140°C por 2 horas. El componente volátil fue removido *al vacío*, y el residuo se disolvió en etil acetato (150 mL), se lavó con solución de $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró *al vacío*. El residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía instantánea para dar el producto deseado como un sólido blanco (795 mg, 56%). m/z 391.8, 393.8 $(M + H)^+$.

***ter*-butil éster del ácido 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-pirrolidin-3-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico:** Se agregó $Pd(Ph_3)_4$ (54 mg, 0.046 mmol) a una mezcla de terc-*butil* éster del ácido 3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (378 mg, 0.97 mmol), terc-*butil* éster del ácido 2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (408 mg, 0.93 mmol), $NaHCO_3$ (273 mg, 3.26 mmol) en 1,2-dimetoxietano (8 mL) y agua (2 mL). La mezcla de reacción fue lavada con nitrógeno, calentada a 80°C por 6 horas, y luego el componente volátil fue removido *al vacío*. El residuo se disolvió en etil acetato (100 mL), se lavó con solución de $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4,se filtró y concentró *al vacío*. El residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía instantánea para dar el producto deseado como un sólido blanco (370 mg, 64%). m/z 625.1 $(M + H)^+$.

metil éster del ácido (1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-

pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: A una solución de terc-*butil* éster del ácido 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-pirrolidin-3-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (200 mg, 0.232 mmol) en metanol (5 mL) se le agregó solución 4.0 M de HCl en dioxano (1 mL, exceso). La mezcla se agitó por 3 horas a 50°C y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con éter para remover el exceso de HCl. El sólido blanco obtenido se disolvió en DMF (5 mL). A la solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (123 mg, 0.71 mmol), HATU (285 mg, 0.75 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.14 mL, 0.77 mmol). La mezcla se agitó a ambiente por 2 horas, y luego el componente volátil fue removido *al vacío*. El residuo se disolvió en etil acetato (100 mL), se lavó con solución de NaOH 1 N, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró *al vacío*. El residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía instantánea para dar el producto deseado como un sólido blanco (100 mg, 42%). RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8.00-7.80 (m, 10H), 5.26 (t, 1H), 4.40-3.42 (m, 15H), 2.65-2.00 (m, 8H), 1.50-0.93 (m, 12H); m/z 739.3 $(M + H)^+$.

Ejemplo AE



***ter-butil* éster del ácido 3-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico:** Siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto terc-*butil* éster del ácido 3-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico, excepto que se usó 2-terc-*butil* éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico en lugar de 1-terc-*butil* éster del ácido pirrolidin-1,3-dicarboxílico.

***ter-butil* éster del ácido 3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico:** Siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto terc-*butil* éster del ácido 3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico, excepto que se usó terc-*butil* éster del ácido 3-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-

carboxílico en lugar de terc-*butil* éster del ácido 3-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico.

metil éster del ácido (1-{3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: A una solución de terc-*butil* éster del ácido 3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (1.0 g, 2.4 mmol) en metanol (20 mL) se le agregó solución 4.0 M de HCl en dioxano (4.0 mL, exceso). La mezcla se agitó por 3 horas a 50°C y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue tratado con éter para remover el HCl en exceso. El sólido blanco obtenido se disolvió en DMF (20 mL). A la solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (0.46 g, 2.6 mmol), HATU (1.0 g, 2.6 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2.5 mL, 14.4 mmol). La mezcla se agitó al ambiente por 2 horas, y luego el componente volátil fue removido *al vacío*. El residuo se disolvió en etil acetato (200 mL), se lavó con solución de NaOH 1 N, agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró *al vacío*. El residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía instantánea para dar el producto deseado como un sólido blanco (1.0 g, 89%). m/z 475.1, 477.1 $(M + H)^+$.

Metil éster del ácido [2-metil-1-(3-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-propil]-carbámico: Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (73 mg, 0.06 mmol) a un tubo sellado que contiene una mezcla de metil éster del ácido (1-{3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (600 mg, 1.27 mmol), bis(pinacolato)diboro (675 mg, 2.66 mmol), acetato de potasio (324 mg, 3.3 mmol) y 1,4-dioxano (15 mL). La mezcla de reacción fue limpiada con nitrógeno, calentada a 80°C por 16 horas, y luego el componente volátil fue removido *al vacío*. El residuo se disolvió en etil acetato (100 mL), se lavó con

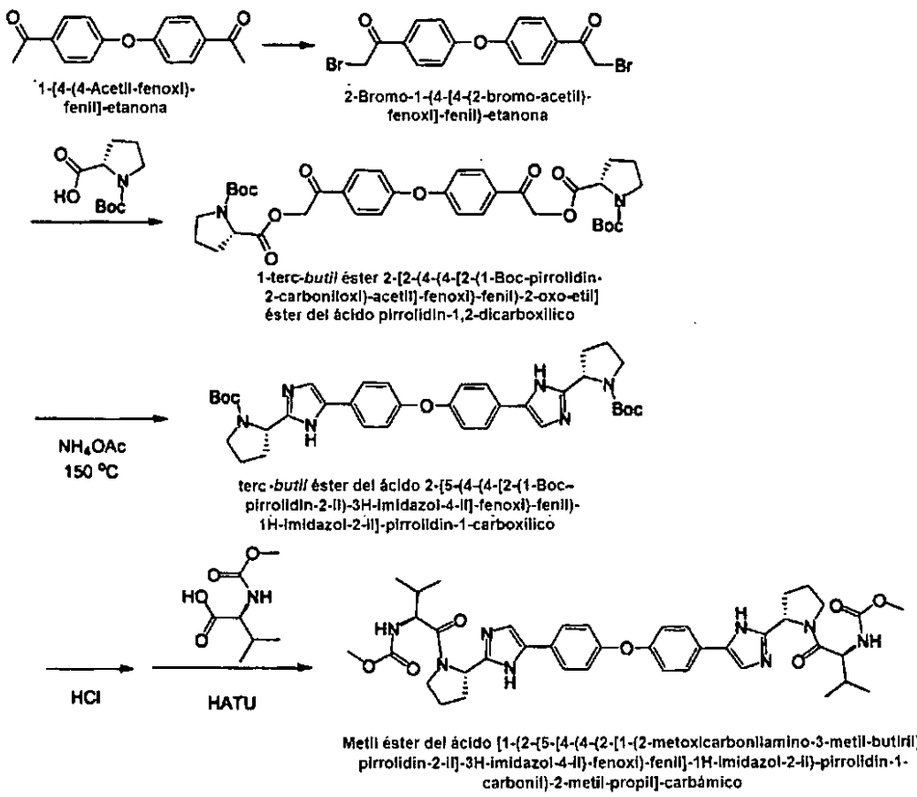
solución de $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró *al vacío*. El residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía instantánea para dar el producto deseado como un sólido blanco (440 mg, 66%). m/z 523.2 $(M + H)^+$.

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto terc-*butil* éster del ácido 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-pirrolidin-3-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico, excepto que se usaron metil éster del ácido [2-metil-1-(3-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-propil]-carbámico y metl éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico en lugar de terc-*butil* éster del ácido 2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico y terc-*butil* éster del ácido 3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7.90-7.70 (m, 10H), 7.20-7.10 (m, 1H), 5.24 (t, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.40-3.80 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.60-1.60 (m, 13H), 1.05-0.90 (m, 12H); m/z 765.2 $(M + H)^+$.

Metil éster del ácido (1-{3-[5-(4'-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto terc-*butil* éster del ácido 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-pirrolidin-3-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico, excepto que se usaron metil éster del ácido [2-metil-1-(3-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-propil]-carbámico y metil éster del ácido (1-{3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-

biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico en lugar de terc-*butil* éster del ácido 2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico y ácido 3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico. RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) δ 7.90-7.20 (m, 10H), 4.83-4.25 (m, 5H), 3.90-3.40 (m, 6H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.40-2.10 (m, 3H), 2.10-1.40 (m, 11H), 1.10-0.90 (m, 12H); m/z 791.3 $(M + H)^+$.

Ejemplo AF



2-Bromo-1-{4-[4-(2-bromo-acetil)-fenoxi]-fenil}-etanona: Se agregó Bromo (2.02 mL, 39.3 mmol) en diclorometano (25 mL) lentamente a una solución agitada de 4-acetilfenil éter (5.0 g, 19.7 mmol) en diclorometano (65 mL) a 30°C. La mezcla se agitó al ambiente por 16 horas, y luego el componente

volátil fue removido *al vacío*. El residuo fue recristalizado de etanol (40 mL) para obtener un producto como un cristal amarillo (2.3 g, 29%).

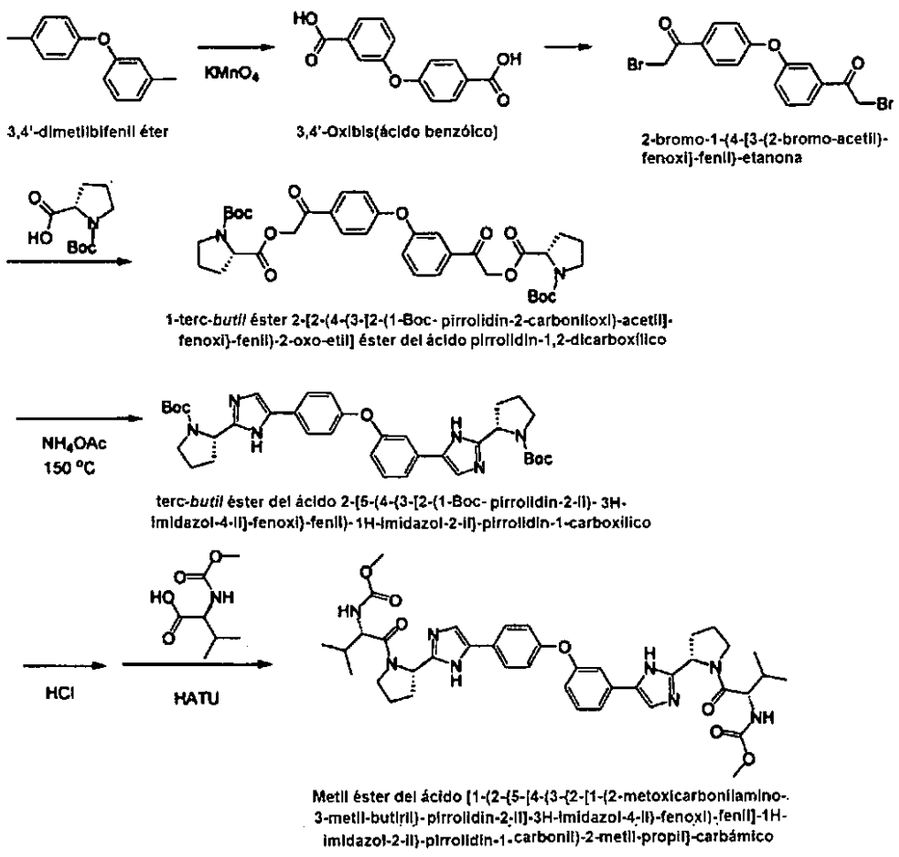
1-terc-*butil* éster 2-[2-(4-{4-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-carboniloxi)-acetil]-fenoxi}-fenil)-2-oxo-etil] éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico: A una mezcla agitada de 2-bromo-1-{4-[4-(2-bromo-acetil)-fenoxi]-fenil}-etanona (2.0 g, 4.9 mmol) y 1-terc-*butil* éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (2.2 g, 10.2 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se le agregó DIPEA (1.76 mL, 10.1 mmol). La suspensión se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con etil acetato (150 mL), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró *al vacío*. El residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía instantánea para dar el producto deseado como un sólido blanco (2.2 g, 65%). m/z 703.1 $(M + Na)^+$.

***ter-butil* éster del ácido 2-[5-(4-{4-[2-(1-Boc–pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenoxi}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico:** Una mezcla de 1-terc-*butil* éster 2-[2-(4-{4-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-carboniloxi)-acetil]-fenoxi}-fenil)-2-oxo-etil] éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (250 mg, 0.37 mmol) y acetato de amonio (570 mg, 7.3 mmol) en xileno (8 mL) se calentó en máquina de microondas a 140°C por 80 minutos. El componente volátil fue removido *al vacío*, y el residuo se disolvió en etil acetato (100 mL), se lavó con solución de $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró *al vacío*. El residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía instantánea para dar el producto deseado como un sólido blanco (62 mg, 26%). m/z 641.1 $(M + H)^+$.

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto metil éster del ácido (1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-

1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico, excepto que se usó terc-*butil* éster del ácido 2-[5-(4-{4-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenoxi}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico en lugar de terc-*butil* éster del ácido 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-pirrolidin-3-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico. RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) δ 7.80-7.60 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.10-0.95 (m, 4H), 5.16 (t, 1H), 4.30-3.50 (m, 12H), 2.40-1.90 (m, 10H), 1.10-0.90 (m, 12H); m/z 755.2 $(M + H)^+$.

Ejemplo AG



3,4'-Oxibis(ácido benzóico): Una mezcla de 3,4'-dimetilbifenil éter (1.7 g, 8.6 mmol) y permanganato de potasio (6.0 g, 38 mmol) en agua (200 mL) se sometióp a reflujo por 6 horas. La solución caliente fue filtrada, enfriada, y se

extrajo con cloroformo. La capa acuosa fue acidificada con HCl 2 N. El precipitado fue filtrado y se lavó con agua para dar un sólido blanco (0.55 g, 25%). m/z 257.1 $(M - H)^-$.

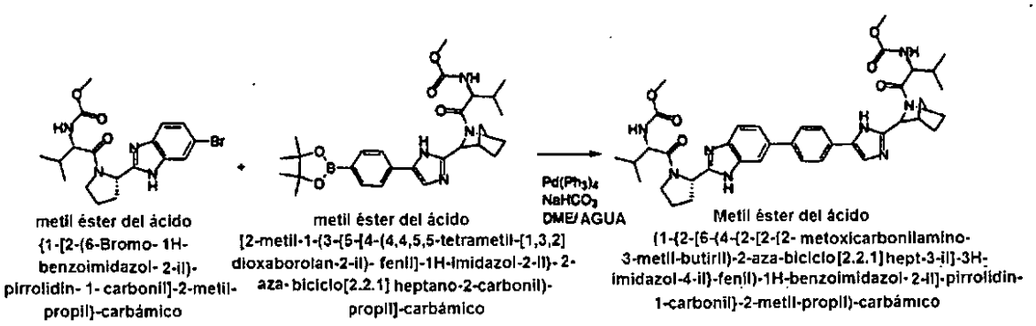
2-bromo-1-{4-[3-(2-bromo-acetil)-fenoxi]-fenil}-etanona: Una mezcla de 3,4'-oxibis(ácido benzóico) (0.55 g, 2.1 mmol)) y oxalil cloruro (10.6 mL, 21.3 mmol) en diclorometano (40 mL) que contiene DMF (4 gotas) se agitó a temperatura ambiente por 4 horas, luego se concentró y se co-evaporó con tolueno (3x) y se secó a alto vacío. El residuo resultante fue suspendido en diclorometano (15 mL) a 0°C y se trató con trimetilsilildiazometano 2.0 M en éter (3.2 mL, 6.4 mmol) durante 15 minutos para dar una mezcla marrón. La mezcla de reacción se tibió hasta temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El sólido marrón resultante fue suspendido en etil acetato (15 mL) y enfriado hasta 0°C. Se agregó HBr en ácido acético (1.2 mL, 33%p, 6.4 mmol) durante 5 minutos y la mezcla de reacción se tibió hasta temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó bicarbonato de sodio sólido (0.3 g) y se agitó por 30 minutos. Se añadió agua dando una mezcla bifásica con un precipitado marrón. El sólido fue removido mediante filtración y el filtrado se extrajo con diclorometano, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea de columna para dar un sólido marrón (0.47 g).

1-terc-*butil* éster 2-[2-(4-{3-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-carboniloxi)-acetil]-fenoxi}-fenil)-2-oxo-etil] éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico: Siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto metil éster del ácido (1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico, excepto que se usó 2-bromo-1-{4-[3-(2-bromo-acetil)-fenoxi]-fenil}-etanona en lugar de 2-bromo-1-{4-[4-(2-bromo-acetil)-fenoxi]-fenil}-etanona. m/z 703.1 $(M + Na)^+$.

***ter-butil* éster del ácido 2-[5-(4-{3-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenoxi}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico:** Siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto terc-*butil* éster del ácido 2-[5-(4-{4-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenoxi}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico, excepto que se usó 1-terc-*butil* éster 2-[2-(4-{3-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-carboniloxi)-acetil]-fenoxi}-fenil)-2-oxo-etil] éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico en lugar de 1-terc-*butil* éster 2-[2-(4-{4-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-carboniloxi)-acetil]-fenoxi}-fenil)-2-oxo-etil] éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico. m/z 641.0 $(M + H)^+$.

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(3-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenoxi)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto metil éster del ácido (1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico, excepto que se usó terc-*butil* éster del ácido 2-[5-(4-{3-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenoxi}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico en lugar de terc-*butil* éster del ácido 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-pirrolidin-3-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7.80-7.10 (m, 10H), 5.30-5.15 (m, 2H), 4.30-4.20 (m, 2H), 4.18-4.05 (m, 2H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 6H), 2.65-2.45 (m, 2H), 2.40-2.00 (m, 8H), 1.05-0.85 (m, 12H); m/z 755.3 $(M + H)^+$.

Ejemplo AH



metil éster del ácido {1-[2-(6-Bromo- 1H-benzoimidazol- 2-il)-pirrolidin- 1- carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

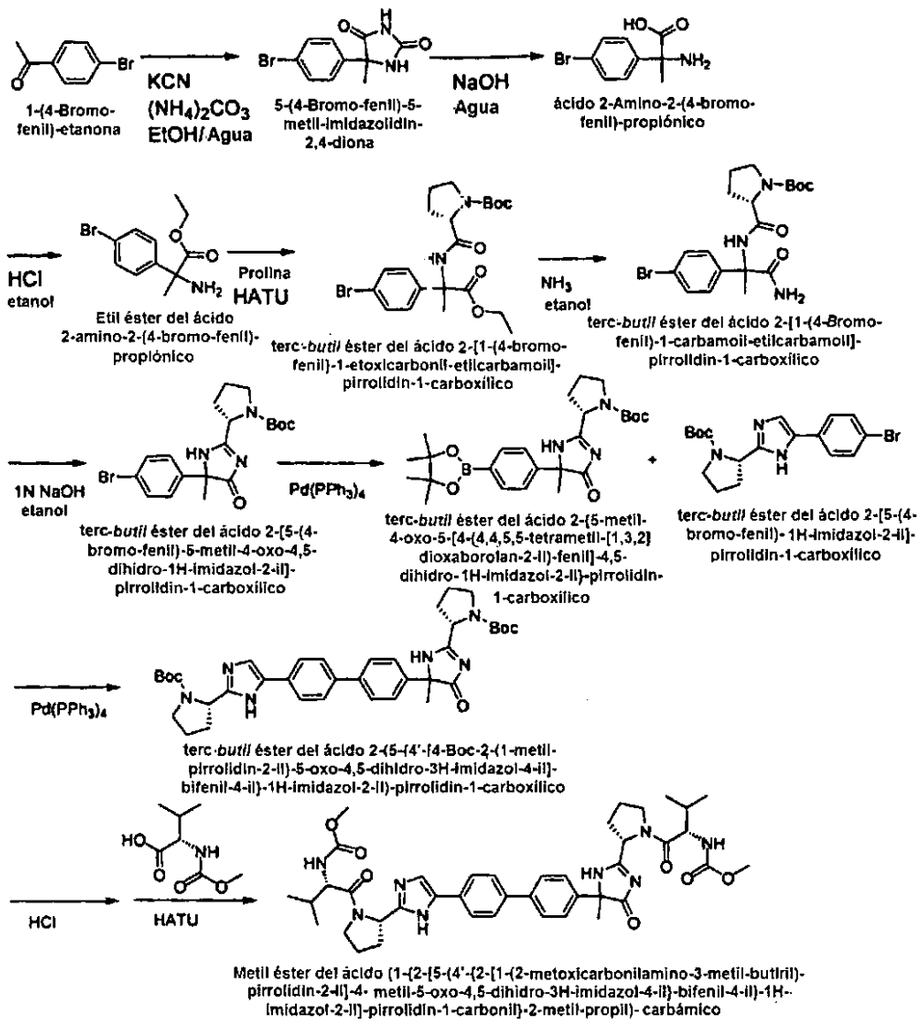
metil éster del ácido [2-metil-1-(3-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)- fenil]-1H-imidazol-2-il}- 2-aza- biciclo[2.2.1] heptano-2-carbonil)-propil]-carbámico

Metil éster del ácido (1-{2-[6-(4-{2-[2-(2- metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-1H-benzoimidazol- 2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Metil éster del ácido (1-{2-[6-(4-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico:

Siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto terc-*butil* éster del ácido 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-pirrolidin-3-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico, excepto que se usaron metil éster del ácido [2-metil-1-(3-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-propil]-carbámico y metil éster del ácido {1-[2-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-propil}-carbámico en lugar de terc-*butil* éster del ácido 2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico y terc-*butil* éster del ácido 3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico. RMN ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.10-7.80 (m, 7H), 5.42-5.30 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.40-4.25 (m, 2H), 4.20-3.90 (m, 2H, 3.80-3.60 (m, 6H), 3.00-2.80 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 1H), 2.50-1.60 (m, 12H), 1.10-0.80 (m, 12H); m/z 739.3 $(M + H)^+$.

Ejemplo AI



5-(4-bromo-fenil)-5-metil-imidazolidin-2,4-diona: Una mezcla de 4-bromo acetofenona (8.0 g, 40.2 mmol), carbonato de amonio (40 g, 402 mmol) y cianuro de potasio (3.4 g, 52.3 mmol) en un solvente mezclado de etanol (90 mL) y agua (90 mL) se agitó a 55°C por 5 horas, luego 12 horas al ambiente. La solución se ajustó hasta pH = 6 con HCl 6 N cuidadosamente, y posteriormente se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El precipitado fue filtrado, se lavó con agua. El sólido blanco recolectado se secó al vacío para dar el producto (9.2 g, 85%). m/z 267.1, 269.1 $(M - H)^-$.

Ácido 2-amino-2-(4-bromo-fenil)-propiónico: Una mezcla de 5-(4-bromo-fenil)-5-metil-imidazolidin-2,4-diona (4.0 g, 14.9 mmol) y NaOH 3N (50 mL) se calentó en un tubo sellado a 145°C por dos días, luego se diluyó con agua (100 mL). La solución se ajustó hasta pH = 4 con HCl 6 N cuisadosamente y posteriormente se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El precipitado fue filtrado, se lavó con agua. El sólido blanco recolectado fue secado al vacío para dar el producto (2.5 g, 65%). m/z 243.7, 245.7 $(M + H)^+$.

Etil éster del ácido 2-amino-2-(4-bromo-fenil)-propiónico: Una solución de ácido 2-amino-2-(4-bromo-fenil)-propiónico (1.0 g, 4.1 mmol) en etanol (20 mL) fue burbujeada a través de gas HCl por cinco minutos. La mezcla se agitó al ambiente por 24 horas, luego se sometió a reflujo por 18 horas. El componente volátil fue removido *al vacío*, y el residuo se disolvió en etil acetato (150 mL), se lavó con solución de $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró *al vacío*. El residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía instantánea para dar el producto deseado (800 mg, 72%). m/z 271.7, 273.7 $(M + H)^+$.

***ter-butil* éster del ácido 2-[1-(4-bromo-fenil)-1-etoxicarbonil-etilcarbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico:** Se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (4.1 mL, 23.6 mmol) por gotas a una mezcla de 1-terc-*butil* éster del ácido pirrolidin-1,3-dicarboxílico (0.7 g, 3.2 mmol), HATU (1.2 g, 3.2 mmol) y etil éster del ácido 2-amino-2-(4-bromo-fenil)-propiónico (0.8 g, 2.9 mmol) en DMF (20 mL), y se agitó a condición ambiente por 3 horas. La mayoría del componente volátil fue removida *al vacío*, y el residuo resultante se disolvió en etil acetato (150 mL), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró *al vacío*. El residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía instantánea para dar el producto deseado como un aceite incoloro (0.8 g, 58%). m/z 490.9, 492.9 $(M + Na)^+$.

***ter-butil* éster del ácido 2-[1-(4-bromo-fenil)-1-carbamoil-etilcarbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico:** Una solución agitada de terc-*butil* éster del ácido 2-[1-(4-bromo-fenil)-1-etoxicarbonil-etilcarbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico (280 mg, 0.6 mmol) en etanol (8 mL) se burbujeó a través de gas NH_3 por 5 minutos a -78°C. La solución se agitó a ambiente por 3 días en un tubo sellado. La mayoría del componente volátil fue removido *al vacío*, y el residuo resultante se disolvió en etil acetato (150 mL), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO4, se filtró y concentró *al vacío*. El residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía instantánea para dar el producto deseado como un aceite incoloro (169 mg, 64%). m/z 439.8, 441.8 $(M + H)^+$.

***ter-butil* éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico:** A una solución agitada de terc-*butil* éster del ácido 2-[1-(4-bromo-fenil)-1-carbamoil-etilcarbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico (160 mg, 0.36 mmol) en etanol (10 mL) se le agregó NaOH 1 N (5 mL), y se agitó a condición ambiental por 3 horas. La mayoría del componente volátil se removió *al vacío*, y el residuo resultante se disolvió en etil acetato (100 mL), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró *al vacío*. El residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía instantánea para dar el producto deseado como un sólido blanco (120 mg, 79%). m/z 421.8, 423.8 $(M + H)^+$.

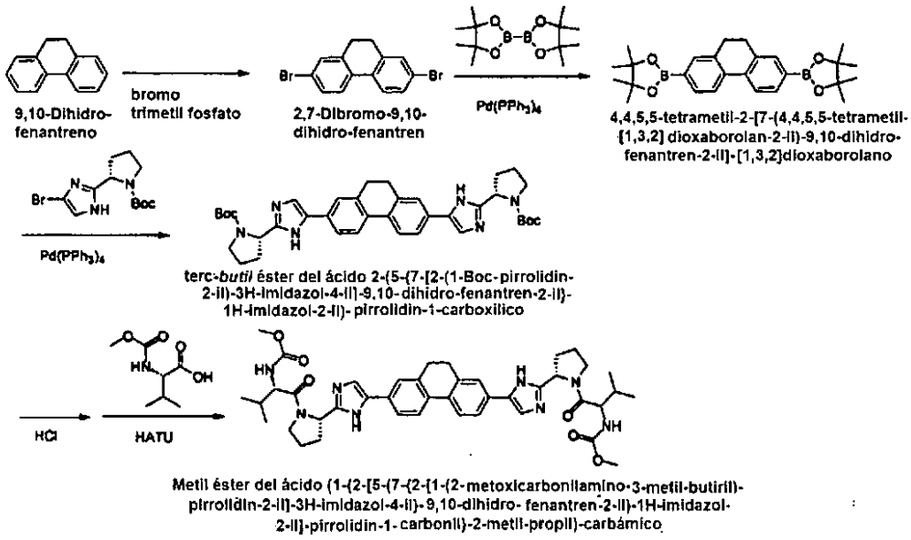
***ter-butil* éster del ácido 2-{5-metil-4-oxo-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico:** Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (31 mg, 0.03 mmol) a un tubo sellado que contiene una mezcla de terc-*butil* éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (113 mg, 0.27 mmol), bis(pinacolato)diboro (144 mg, 0.57 mmol), acetato de potasio (66 mg, 0.68 mmol) y 1,4-dioxano (3 mL). La mezcla de reacción fue lavada con nitrógeno,

calentada a 80°C por 16 horas, y luego el componente volátil fue removido *al vacío*. El residuo se disolvió en etil acetato (100 mL), se lavó con solución de $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró *al vacío*. El residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía instantánea para dar el producto deseado como un aceite incoloro (100 mg, 79%). m/z 470.0 $(M + H)^+$.

***ter-butil* éster del ácido 2-(5-{4'-[4-Boc-2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-5-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico:** Siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto terc-*butil* éster del ácido 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-pirrolidin-3-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico, excepto que se usó terc-*butil* éster del ácido 2-{5-metil-4-oxo-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico en lugar de terc-*butil* éster del ácido 2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico. m/z 655.1 $(M + H)^+$.

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto metil éster del ácido (1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico, excepto que se usó terc-*butil* éster del ácido 2-(5-{4'-[4-Boc-2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-5-oxo-4,5-dihidro-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico en lugar de terc-*butil* éster del ácido 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-pirrolidin-3-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7.90-7.50 (m, 9H), 5.25 (t, 1H), 4.23 (d, 2H), 4.18-3.75 (m, 4H), 3.75-3.30 (m, 6H), 2.65-2.40 (m, 2H), 2.40-1.70 (m, 12H), 1.10-0.80 (m, 12H); m/z 769.2 $(M + H)^+$.

Ejemplo AJ



2,7-dibromo-9,10-dihidro-fenantreno: A una solución agitada de 9,10-dihidrofenantreno (10 g, 55.5 mmol) en trimetilfosfato (60 mL) se le agregó una solución de bromo (6.13 mL, 119.3 mmol) en trimetilfosfato (40 mL) lentamente. Después de la adición, la mezcla se agitó al ambiente por 18 horas, el componente volátil fue removido *al vacío*. El residuo fue recristalizado de cloroformo para dar un cristal blanco (9.45 g, 51%).

4,4,5,5-tetrametil-2-[7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-9,10-dihidro-fenantren-2-il]-[1,3,2]dioxaborolano: Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (24 mg, 0.03 mmol) a un tubo sellado que contiene una mezcla de 2,7-dibromo-9,10-dihidro-fenantreno (1.0 g, 3.0 mmol), bis(pinacolato)diboro (3.8 g, 14.9 mmol), acetato de potasio (1.5 g, 14.9 mmol) y 1,4-dioxano (30 mL). La mezcla de reacción fue lavada con nitrógeno, calentada a 80°C por 16 horas, y luego el componente volátil fue removido *al vacío*. El residuo se disolvió en etil acetato (300 mL), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y

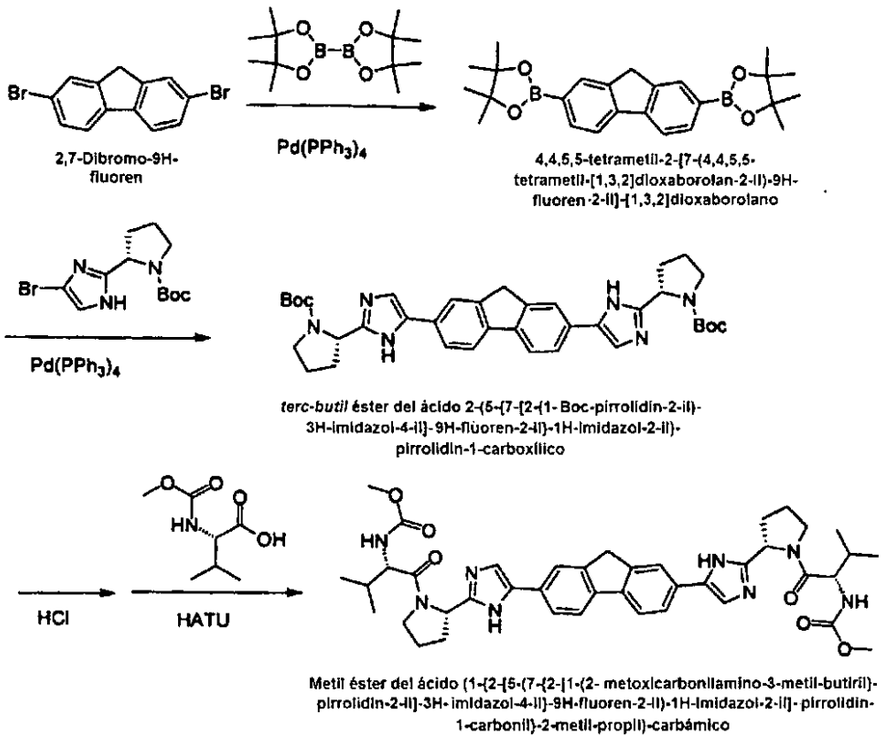
concentró *al vacío*. El residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía instantánea para dar el producto deseado como un sólido blanco (1.2 g, 93%). m/z 432.8 $(M + H)^+$.

***ter-butil* éster del ácido 2-(5-{7-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-9,10-dihidro-fenantren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico:** Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (31 mg, 0.03 mmol) a una mezcla 4,4,5,5-tetrametil-2-[7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-9,10-dihidro-fenantren-2-il]-[1,3,2]dioxaborolano (115 mg, 0.27 mmol), terc-*butil* éster del ácido 2-(4-bromo-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (173 mg, 0.55 mmol), $NaHCO_3$ (159 mg, 1.9 mmol) en 1,2-dimetoxietano (5 mL) y agua (1 mL). La mezcla de reacción fue lavada con nitrógeno, calentada a 80°C por 6 horas, y luego el componente volátil fue removido *al vacío*. El residuo se disolvió en etil acetato (100 mL), se lavó con solución $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró *al vacío*. El residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía instantánea para dar el producto deseado como un sólido blanco (42 mg, 24%). m/z 651.0 $(M + H)^+$.

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Siguió el procedimiento usado para preparar el compuesto metil éster del ácido (1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico, excepto que se usó terc-*butil* éster del ácido 2-(5-{7-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-9,10-dihidro-fenantren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico en lugar de terc-*butil* éster del ácido 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-pirrolidin-3-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7.99 (d, 2H), 7.88 (s, 2H), 7.80-7.65 (m, 4H), 5.30-5.20 (m, 2H), 4.24 (d, 2H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.75-3.60 (m, 6H),

3.00 (s, H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.40-2.00 (m, 8H), 1.05-0.80 (m, 12H); m/z 765.3 $(M + H)^+$.

Ejemplo AK



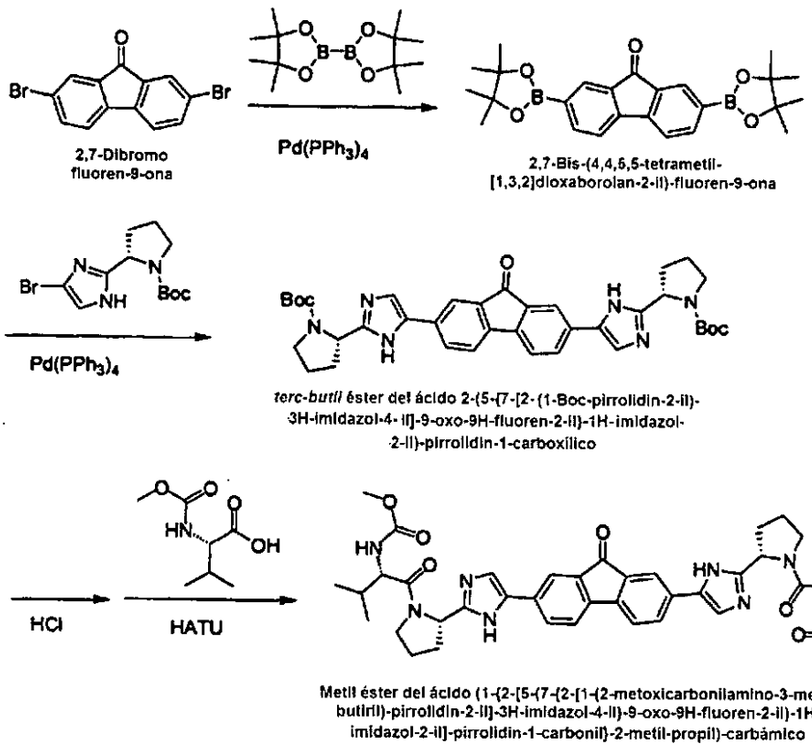
4,4,5,5-tetrametil-2-[7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-9H-fluoen-2-il]-[1,3,2]dioxaborolano: Siguió el procedimiento usado para preparar 4,4,5,5-tetrametil-2-[7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-9,10-dihidro-fenantren-2-il]-[1,3,2]dioxaborolano, excepto que se usó 2,7-dibromofluoeno en lugar de 2,7-dibromo-9,10-dihidro-fenantreno. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 2H), 7.84 (s, 4H), 3.90 (s, 2H), 1.38 (s, 24H).

***ter-butil* éster del ácido 2-(5-{7-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-9H-fluoren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico:** Siguió el procedimiento usado para preparar el compuesto terc-*butil* éster del ácido 2-(5-{7-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-9,10-dihidro-fenantren-2-il}-1H-

imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico, excepto que se usó 4,4,5,5-tetrametil-2-[7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-9H-fluoren-2-il]-[1,3,2]dioxaborolano en lugar de 4,4,5,5-tetrametil-2-[7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-9,10-dihidro-fenantren-2-il]-[1,3,2]dioxaborolano. m/z 637.1 $(M + H)^+$.

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Siguió el procedimiento usado para preparar el compuesto metil éster del ácido (1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico, excepto que se usó terc-*butil* éster del ácido 2-(5-{7-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-9H-fluoren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico en lugar de terc-*butil* éster del ácido 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-pirrolidin-3-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (d, 2H), 7.96 (s, 2H), 7.88 (s, 2H), 7.77 (d, 2H), 5.26 (t, 2H), 4.24 (d, 2H), 4.20-4.05 (m, 4H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.75-3.60 (m, 6H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.40-2.00 (m, 8H), 1.05-0.90 (m, 12H); m/z 751.3 $(M + H)^+$.

Ejemplo AL



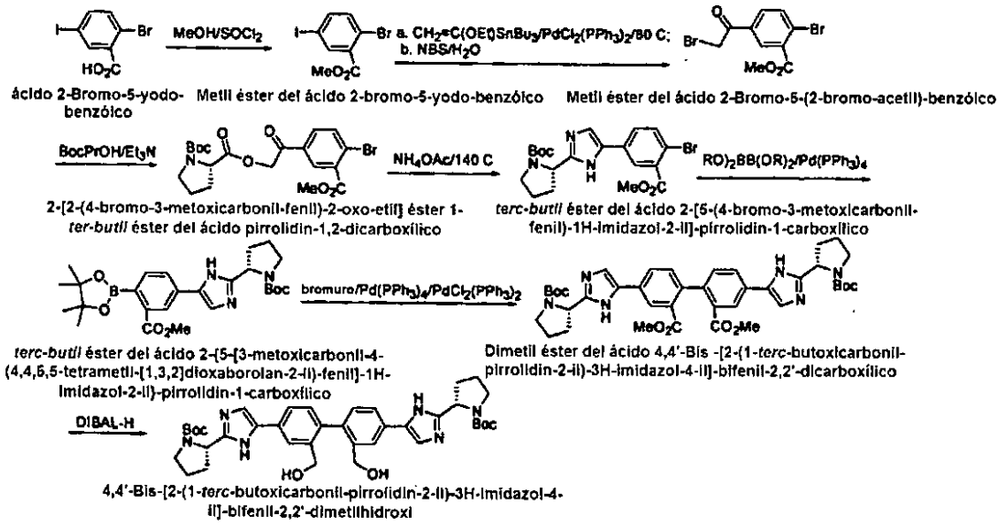
2,7-Bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fluoren-9-ona: Siguió el procedimiento usado para preparar 4,4,5,5-tetrametil-2-[7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-9,10-dihidro-fenantren-2-il]-[1,3,2]dioxaborolano, excepto que se usó 2,7-dibromo-9-fluorenona en lugar de 2,7-dibromo-9,10-dihidro-fenantreno.

***ter-butil* éster del ácido 2-(5-{7-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-9-oxo-9H-fluoren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico:** Siguió el procedimiento usado para preparar el compuesto terc-*butil* éster del ácido 2-(5-{7-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-9,10-dihidro-fenantren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico, excepto que se usó 2,7-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fluoren-9-ona en lugar de 4,4,5,5-tetrametil-

2-[7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-9,10-dihidro-fenantren-2-il]-[1,3,2]dioxaborolano. m/z 650.9 $(M + H)^+$.

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-9-oxo-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Siguió el procedimiento usado para preparar el compuesto metil éster del ácido (1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico, excepto que se usó terc-*butil* éster del ácido 2-(5-{7-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-9-oxo-9H-fluoren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico en lugar de terc-*butil* éster del ácido 2-(5-{4'-[2-(1-Boc-pirrolidin-3-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8.05-7.85 (m, 8H), 5.22 (t, 2H), 4.23 (d, 2H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.67 (s, 6H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.40-2.00 (m, 8H), 1.05-0.90 (m, 12H); m/z 765.3 $(M + H)^+$.

Ejemplo AM



Metil éster del ácido 2-bromo-5-yodo-benzóico: A la solución de ácido 2-bromo-5-yodo-benzóico (10 g, 31 mmol) en metanol (100 ml) se le agregó tionil cloruro (5 ml, 68 mmol). La mezcla se calentó a 55°C por 12 horas. El solvente y reactivo fueron removidos bajo presión reducida y la mezcla se diluyó con EtOAc. La solución orgánica fue lavada con bicarbonato de sodio saturado, agua, y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración produjo metil éter del ácido 2-bromo-5-yodo-benzóico (10.5 g).

Metil éster del ácido 2-bromo-5-(2-bromo-acetil)-benzóico: A la solución de metil éster del ácido 2-bromo-5-yodo-benzóico (4.33 g, 12.7 mmol) y tributil(etoxivinil)estannano (4.79 g, 13.3 mmol) en dioxano (56 ml) se le agregó $PdCl_2(PPh_3)_2$ (322 mg). La mezcla se calentó a 80°C por 17 horas y fue enfriada hasta 0°C. Se agregó agua (19 ml), seguida por la adición lenta de NBS (2.33 g, 12.9 mmol) durante un período de 10 minutos. La mezcla se agitó a 0°C por 40 minutos adicionales, y el solvente fue removido bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc, y fue lavada con agua y salmuera y secada con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea de columna (hexano/EtOAc = 2/1) produjo metil éster del ácido 2-bromo-5-(2-bromo-acetil)-benzóico (3.48 g).

2-[2-(4-bromo-3-metoxicarbonil-fenil)-2-oxo-etil] éster 1-terc-*butil* éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico: A la solución de (s)Boc-PrOH (2.5 g, 11.6 mmol) y trietilamina (1.55 ml, 11.1 mmol) en acetonitrilo (34 ml) se le agregó una solución de metil éster del ácido 2-bromo-5-(2-bromo-acetil)-benzóico (3.48 g, 10.4 mmol) en acetonitrilo (17 ml). La mezcla se agitó por 10 horas, y el solvente fue evaporado. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La purificación mediante cromatografía instantánea de columna (hexano/EtOAc = 1/1.5) produjo 2-[2-(4-bromo-3-metoxicarbonil-fenil)-2-oxo-etil] éster 1-terc-*butil* éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (3.9 g): m/z: 491.9 $(M + Na)^+$.

***ter-butil* éster del ácido 2-[5-(4-bromo-3-metoxicarbonil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico**: La mezcla de 2-[2-(4-bromo-3-metoxicarbonil-fenil)-2-oxo-etil] éster 1-terc-*butil* éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (460 mg, 1 mmol) y acetato de amonio (860 mg, 11 mmol) en xilenos (5 ml) se calentó a 140°C por 80 minutos bajo microondas. La mezcla fue extinguida con agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea de columna (EtOAc) produjo terc-*butil* éster del ácido 2-[5-(4-bromo-3-metoxicarbonil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (320 mg). m/z: 449.8 $(M + H)^+$, 448.1 $(M - H)^-$.

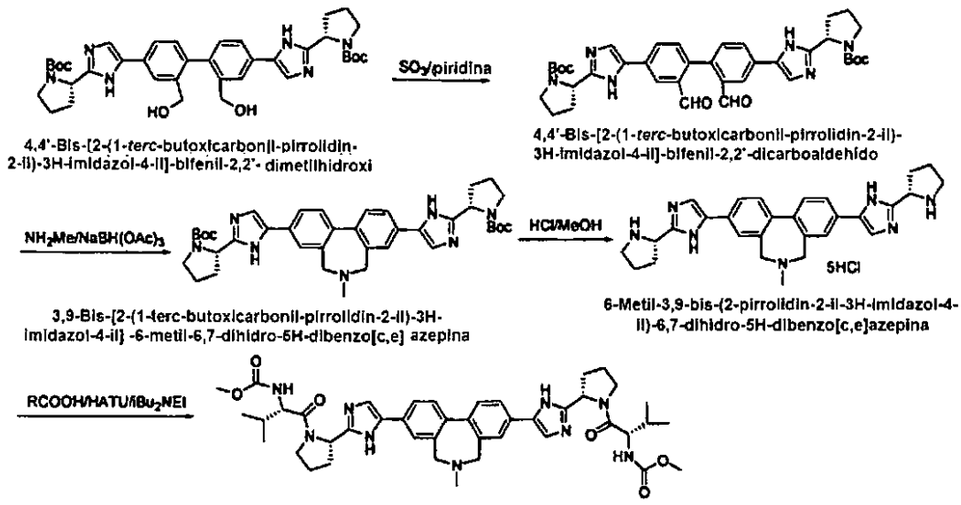
***ter-butil* éster del ácido 2-{5-[3-metoxicarbonil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico**: A la solución de terc-*butil* éster del ácido 2-[5-(4-bromo-3-metoxicarbonil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (200 mg, 0.44 mmol) y bis(pinacolato)diboro (225 mg, 0.89 mmol) en 1,4-dioxano (3.4 ml) y DMF (2 ml) se le agregó acetato de potasio (110 g, 1.1 mmol), seguido por $Pd(PPh_3)_4$ (20 mg) y $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (20 mg). La mezcla se calentó a 80°C por 12 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, y fue lavada con agua y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea de columna (EtOAc) produjo terc-*butil* éster del ácido 2-{5-[3-metoxicarbonil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (168 mg). m/z: 498.0 $(M + H)^+$.

Dimetil éster del ácido 4,4'-Bis-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-2,2'-dicarboxílico: A la solución de terc-*butil* éster del ácido 2-[5-(4-bromo-3-metoxicarbonil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (158 mg, 0.35 mmol) y terc-*butil* éster del ácido 2-{5-[3-metoxicarbonil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-

2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (166 mg, 0.33 mmol) en 1,2-dimetoxiéter (3 ml) y agua (1 ml) se le agregó bicarbonato de sodio (91 mg, 1.1 mmol), seguido por $Pd(PPh_3)_4$ (15 mg) y $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (15 mg). La mezcla se calentó a 80°C por 7 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, y fue lavada con agua y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea de columna (EtOAc) produjo dimetil éster del ácido 4,4'-Bis-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-2,2'-dicarboxílico (85 mg). m/z: 741.0 $(M + H)^+$, 370.9 $(M + 2H)^+/2$.

4,4'-Bis-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-2,2'-dimetilhidroxi: A la solución de dimetil éster del ácido 4,4'-Bis-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-2,2'-dicarboxílico (85 mg, 0.11 mmol) en THF (2 ml) a -78°C se le agregó solución de DIBAL-H en THF (1.4 ml, 1.4 mmol). La mezcla se tibió hasta 25°C y se agitó por 5 horas. La mezcla fue enfriada hasta 0°C y extinguida con solución de NaOH 2.0 N hasta pH=11. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea de columna (DCM/MeOH) produjo 4,4'-bis-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-2,2'-dimetilhidroxi (54 mg). m/z: 685.1 $(M + H)^+$, 343.0 $(M + 2H)^+/2$.

Ejemplo AN



4,4'-Bis-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-2,2'- dimetilhidroxi

4,4'-Bis-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-2,2'-dicarboaldehído

3,9-Bis-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il] -6-metil-6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e] azepina

6-Metil-3,9-bis-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepina

Metil éster del ácido 1-{2-[6-(9-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil- butiril)-pirrolidin-2-il]-3H- imidazol-4-il}-6-metil-6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepin-3-il)-1H-imidazol-2-il]- pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)- carbámico

4,4'-Bis-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-2,2'-dicarboaldehído: A la solución de 4,4'-Bis-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-2,2'-dimetilhidroxi (54 mg, 0.08 mmol) en DMSO (1.2 ml) se le agregó trietilamina (0.14 ml). La mezcla se agitó por 5 minutos, y se le agregó trióxido de piridina-azufre (170 mg). La mezcla se agitó por 90 minutos y fue neutralizada con hielo-agua. Continuó la agitación por 30 minutos adicionales y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración produjo 4,4'-bis-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-2,2'-dicarboaldehído (40 mg). m/z: 681.0 $(M + H)^+$.

3,9-Bis-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il] -6-metil-6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepina: A la solución de 4,4'-bis-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-2,2'-dicarboaldehído (40 mg, 0.06 mmol) en MeOH/THF (2.5 ml/0.5 ml) se le agregó solución de metilamina metanol (29 µl, 0.06 mmol), seguida por ácido acético (14 µl, 0.23

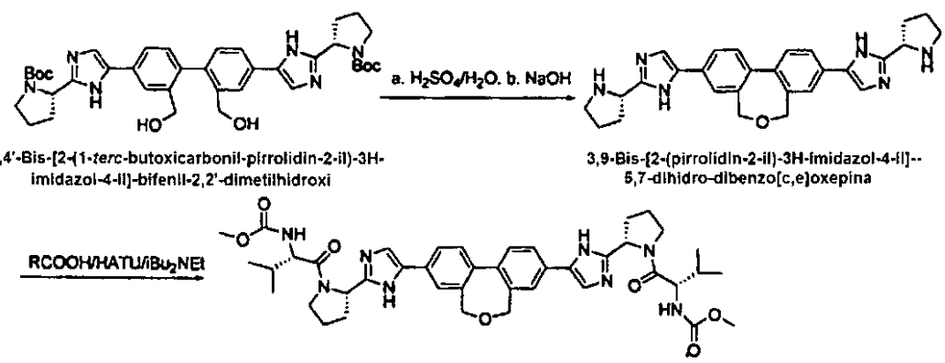
mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (50 mg, 0.23 mmol). La mezcla se agitó por 12 horas y fue extinguida con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con solución de hidróxido de sodio 1.0 N, agua, y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración y la purificación mediante cromatografía instantánea de columna (DCM/MeOH) produjo el compuesto 3,9-bis-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-6-metil-6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepina (24 mg). m/z: 680.3 $(M + H)^+$.

3,9-Bis-[2-(pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-6-metil-6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepina: A la solución de 3,9-bis-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-6-metil-6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepina (24 mg) en DCM/MeOH (1.6 ml/0.75 ml) se le agregó ácido clorhídrico en dioxano (0.44 ml, 1.7 mmol). La mezcla se calentó a 50°C por 3 horas y los solventes fueron evaporados bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con agua y acetonitrilo, y fue secada por congelación para dar 3,9-bis-[2-(pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il] -6-metil-6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepina como polvo marrón (25 mg). m/z: 480.1 $(M + H)^+$.

Metil éster del ácido 1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-6-metil-6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: A la solución de 3,9-bis-[2-(pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-6-metil-6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepina (25 mg, 0.035 mmol) y MeOCO-Val-OH (13 mg, 0.074 mmol) en DMF (1.2 ml) se le agregó HATU (28 mg, 0.074 mmol), seguido por diisopropiletilamina (61 µl, 0.35 mmol). La mezcla se agitó por 90 minutos y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con solución de NaOH 1N, agua, y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante HPLC (0.1%TFA/CH_3CN/0.1%TFA/H_2O) produjo metil éster del ácido (1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-6-metil-6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepin-

3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (24 mg). m/z: 794.3 $(M + H)^+$, 397.8 $(M + 2H)^+/2$. RMN ^1H (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.0-7.9 (8 H, m), 5.27 (2 H, m), 4.3-4.2 (2 H, m), 4.2-3.8 (8 H, m), 3.66 (6 H, s), 3.08 (3 H, s), 2.7-2.5 (2 H, m), 2.4-1.9 (8 H, m), 0.94-0.90 (12 H, m).

Ejemplo AO



4,4'-Bis-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-2,2'-dimetilhidroxi

3,9-Bis-[2-(pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]--5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepina

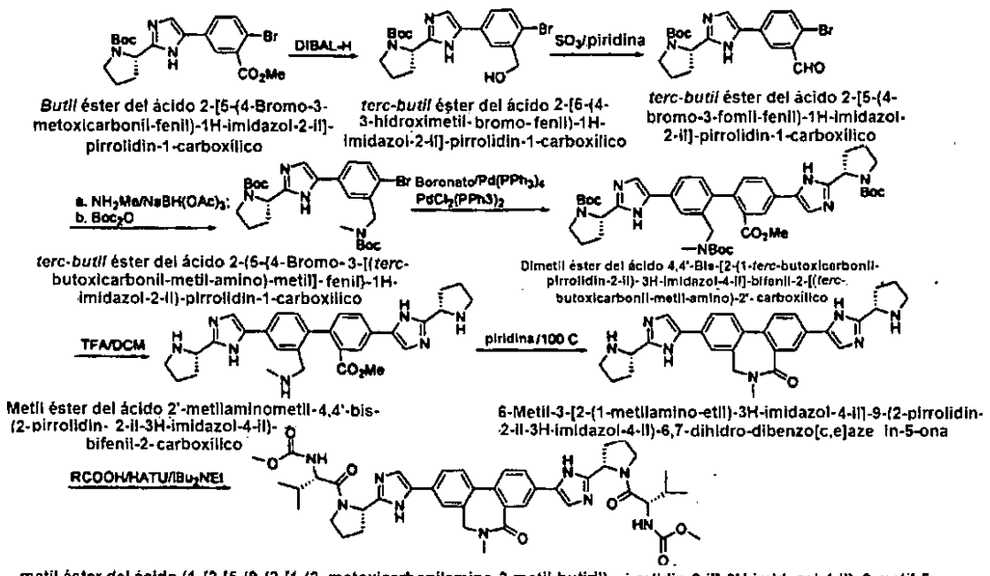
Metil éster del ácido (1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il)-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)- carbámico

3,9-Bis-[2-(pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]--5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepina: A la suspension de 4,4'-bis-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-2,2'-dimetilhidroxi (8 mg, 0.011 mmol) en agua (1.5 ml) se le agregó ácido sulfúrico (1.5 ml). La mezcla se calentó a 60°C por 14 horas. La mezcla fue enfriada hasta 0°C, y se le agregó solución de hidróxido de sodio 2 N hasta pH = 7. La mezcla fue secada por congelación para dar 3,9-bis-[2-(pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]--5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepina. m/z: 467.1 $(M + H)^+$.

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: A la solución de 3,9-bis-[2-(pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]--5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepina (0.011 mmol) y MeOCO-Val-OH (4 mg, 0.023 mmol) en

DMF (5 ml) se le agregó HATU (9 mg, 0.023 mmol), seguido por diisopropiletilamina (38 µl, 0.22 mmol). La mezcla se agitó por 60 minutos y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con solución de NaOH 1 N, agua, y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante HPLC (0.1%TFA/CH_3CN/0.1%TFA/H_2O) produjo metil éster del ácido (1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (1.5 mg). m/z: 781.2 (M+1), 391.2 (M+2)/2; RMN ^1H (CD_3OD, 300 MHz) δ 7.9-7.8 (8 H, m), 5.27 (2 H, m), 4.44 (4 H, s), 4.22 (2 H, m), 4.17-4.05 (2 H, m), 3.95-3.83 (2 H, m), 5.67 (6 H, s), 2.65-2.50 (2 H, m), 2.35-1.95 (8 H, m), 0.99-0.89 (12 H, m).

Ejemplo AP



Butil éster del ácido 2-[5-(4-Bromo-3-metoxicarbonil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-3-hidroximetil-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-3-fomil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

terc-butil éster del ácido 2-(5-(4-Bromo-3-[(*terc*-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]- fenil)-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico

Dimetil éster del ácido 4,4'-Bis-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)- 3H-imidazol-4-il]-bifenil-2-[(*terc*-butoxicarbonil-metil-amino)-2'- carboxílico

Metil éster del ácido 2'-metilaminometil-4,4'-bis-(2-pirrolidin- 2-il-3H-imidazol-4-il)-bifenil-2- carboxílico

6-Metil-3-[2-(1-metilamino-etil)-3H-imidazol-4-il]-9-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-6,7-dihidro-dibenzo[c,e]aze in-5-ona

metil éster del ácido (1-{2-[5-(9-{2-[1-(2- metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-6-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

***ter-butil* éster del ácido 2-[5-(4-bromo-3-hidroximetil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico**: A la solución de terc-*butil* éster del ácido 2-[5-(4-Bromo-3-metoxicarbonil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (200 mg,

0.44 mmol) en THF (4 ml) at -78°C se le agregó solución de DIBAL-H en THF (3.33 ml, 3.33 mmol). La mezcla se tibió hasta 25°C y se agitó por 5 horas. La mezcla fue enfriada hasta 0°C y extinguida con solución de NaOH 2.0 N hasta pH=11. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración produjo terc-*butil* éster del ácido 2-[5-(4-bromo-3-hidroximetil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (196 mg). m/z: 421.9 $(M + H)^+$, 420.2 $(M - H)^-$.

***ter-butil* éster del ácido 2-[5-(4-bromo-3-fomil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico**: A la solución de terc-*butil* éster del ácido 2-[5-(4-bromo-3-hidroximetil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (196 mg, 0.46 mmol) en DMSO (3.5 ml) se le agregó trietilamina (0.40 ml). La mezcla se agitó por 30 minutos, y se añadió trióxido de piridina-azufre (500 mg). La mezcla se agitó por 2 horas y fue extinguida con hielo-agua. La agitación continuó por 30 minutos adicionales y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración produjo terc-*butil* éster del ácido 2-[5-(4-bromo-3-formil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (180 mg).

***ter-butil* éster del ácido 2-(5-{4-bromo-3-[(*terc*-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico**: A la solución de terc-*butil* éster del ácido 2-[5-(4-bromo-3-fomil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (180 mg, 0.46 mmol) en MeOH/THF (2.5 ml/2.5 ml) se le agregó solución de metilamina metanol (0.69 ml, 1.38 mmol), seguido por ácido acético (110 µl, 1.84 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (975 mg, 4.6 mmol). La mezcla se agitó por 12 horas y fue extinguida con solución de hidróxido de sodio 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración produjo el intermediario (171mg). A la solución del intermediario anterior (171 mg, 0.39 mmol) en DCM (4 ml) se le agregó di-terc-*butil* bicarbonato (86 mg, 0.39 mmol), seguido por

diisopropiletilamina (135 6l, 0.78 mmol). La mezcla se agitó por 12 horas, y el solvente y reactivo fueron evaporados. La purificación mediante cromatografía instantánea de columna (hexanos/EtOAc) produjo terc-*butil* éster del ácido 2-(5-{4-bromo-3-[(*ter*-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (142 mg). m/z: 535 $(M + H)^+$.

Dimetil éster del ácido 4,4'-Bis-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-2-[(*terc*-butoxicarbonil-metil-amino)-2'-carboxílico: A la solución de terc-*butil* éster del ácido 2-(5-{4-bromo-3-[(*ter*-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (142 mg, 0.27 mmol) y terc-*butil* éster del ácido 2-{5-[3-metoxicarbonil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (125 mg, 0.25 mmol) en 1,2-dimetoxiéter (2.3 ml) y agua (0.7 ml) se le agregó bicarbonato de sodio (63 mg, 0.75 mmol), seguido por $Pd(PPh_3)_4$ (12 mg) y $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (12 mg). La mezcla se calentó a 80°C por 20 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, y fue lavada con agua y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea de columna (hexanos/EtOAc) produjo 4dimetil éster del ácido ,4'-bis-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-2-[(*ter*-butoxicarbonil-metil-amino)-2'-carboxílico (82 mg). m/z: 826 $(M + H)^+$, 413.6 $(M + 2H)^+/2$.

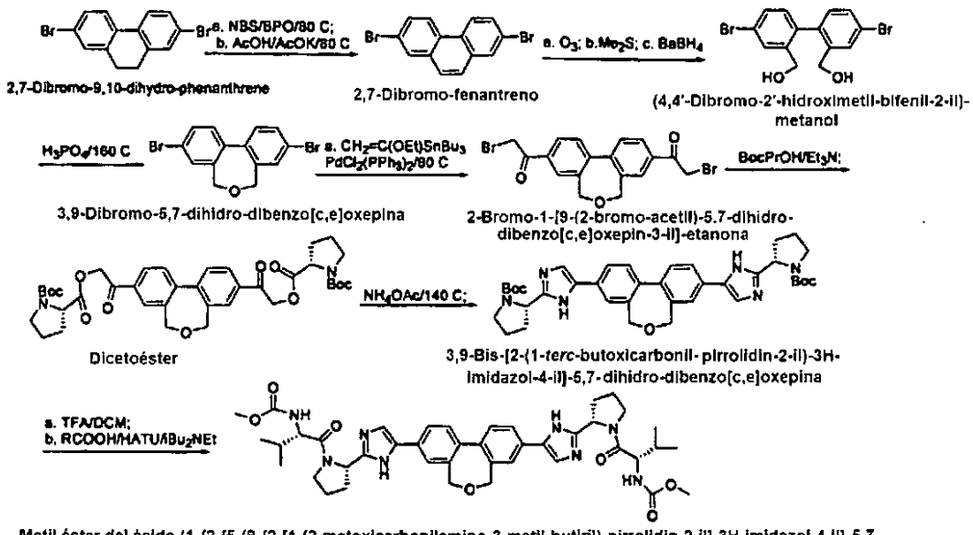
Metil éster del ácido 2'-metilaminometil-4,4'-bis-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-bifenil-2-carboxílico: A la solución de dimetil éster del ácido 4,4'-bis-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-2-[(*ter*-butoxicarbonil-metil-amino)-2'-carboxílico (77 mg, 0.09 mmol) en DCM (3 ml) se le agregó ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla se agitó por 2 horas, y el solvente y reactivo se removieron bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, fue secada por congelación para dar metil éster del

ácido 2'-metilaminometil-4,4'-bis-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-bifenil-2-carboxílico como polvo blanco (90 mg). m/z: 526.1 $(M + H)^+$.

6-Metil-3,9-bis-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-6,7-dihidro-dibenzo[c,e]azepin-5-ona: A la solución de metil éster del ácido 2'-metilaminometil-4,4'-bis-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-bifenil-2-carboxílico (90 mg) en piridina (5 ml) se le agregó diisopropiletilamina (1 ml). La mezcla se calentó a 100°C por 2 horas. Los solventes fueron evaporados. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, fue secada por congelación para dar 6-metil-3,9-bis-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-6,7-dihidro-dibenzo[c,e]azepin-5-ona como polvo marrón. m/z: 494.1 $(M + H)^+$.

metil éster del ácido (1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-6-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: A la solución de 6-metil-3,9-bis-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-6,7-dihidro-dibenzo[c,e]azepin-5-ona (0.09 mmol) y MeOCO-Val-OH (33 mg, 0.19 mmol) en DMF (3 ml) se le agregó HATU (71 mg, 0.19 mmol), seguido por diisopropiletilamina (323 µl, 1.86 mmol). La mezcla se agitó por 60 minutos y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con solución de NaOH 1 N, agua, y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante HPLC (0.1%TFA/CH_3CN/0.1%TFA/H_2O) produjo metil éster del ácido (1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-6-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (16 mg). m/z: 808.2 (M+1), 404.8 (M+2)/2, 806.3 (M-1). RMN ^1H (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.1-7.8 (8 H, m), 5.4-5.2 (2 H, m), 4.6-4.2 (4 H, m), 4.2-4.0 (2 H, m), 3.95-3.80 (2 H, m), 3.64 (6 H, m), 3.25 (3 H, s), 2.65-2.45 (2 H, m), 2.35-2.0 (8 H, m), 1.05-0.9 (12 H, m).

Ejemplo AQ



2,7-Dibromo-fenantreno: La mezcla de 2,7-dibromo-9,10-dihidro-fenantreno (2.4 g, 7.1 mmol), NBS (1.4 g, 7.8 mmol), y benzoil peróxido (0.2 g) en tetracloruro de carbono (300 ml) se sometió a reflujo por 2 horas. Se añadieron acetato de potasio (3.6 g) y ácido acético (3.2 ml), y el reflujo continuó por 2 horas adicionales. La mezcla fue enfriada y diluida con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con agua, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración produjo 2,7-dibromo-fenantreno (2.3 g).

(4,4'-Dibromo-2'-hidroximetil-bifenil-2-il)-metanol: La solución de 2,7-dibromo-fenantreno (3.8 g) en DCM/MeOH (120 ml/1 ml) fue enfriada hasta -78°C, y se volvió una suspensión. Se burbujeó ozono cuidadosamente por 20 minutos, y la mezcla se volvió azul. Se burbujeó oxígeno por 5 minutos y se agregó dimetil sulfuro (3 ml). La mezcla se tibió hasta 25°C y se agitó por 12 horas. La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea de columna (hexanos/EtOAc) produjo 4,4'-dibromo-bifenil-2,2'-dicarbaldehído (600

mg). A la solución de 4,4'-dibromo-bifenil-2,2'-dicarbaldehído (600 mg, 1.7 mmol) en THF/MeOH (10 ml/10 ml) at 0°C se le agregó borohidruro de sodio (320 mg, 8.2 mmol). La mezcla se tibió hasta 25°C y se agitó por 12 horas. La mezcla fue extinguida con agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración produjo (4,4'-dibromo-2'-hidroximetil-bifenil-2-il)-metanol (550 mg).

3,9-Dibromo-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepina: La suspensión de (4,4'-dibromo-2'-hidroximetil-bifenil-2-il)-metanol (460 mg) en ácido fosfórico (25 ml) se calentó a 160°C por 4 horas. La mezcla fue enfriada y diluída con agua (100 ml), y se extrajo con EtOAC. La fase orgánica fue lavada con agua, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración produjo 3,9-dibromo-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepina (416 mg).

2-Bromo-1-[9-(2-bromo-acetil)-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepin-3-il]-etanona: A la solución de 3,9-dibromo-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepina (416 mg, 1.2mmol) y tributil(etoxivinil)estannano (878 µl, 2.6 mmol) en dioxano (6 ml) se le agregó $PdCl_2(PPh_3)_2$ (30 mg). La mezcla se calentó a 80°C por 16 horas y se enfrió hasta 0°C. Se agregó agua (2 ml), seguida por la adición lenta de NBS (464 mg, 2.6 mmol) durante un período de 5 minutos. La mezcla se agitó a 0°C por 40 minutos adicionales, y el solvente fue removido bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc, y fue lavada con agua y salmuera y secada con sulfato de sodio. La concentración y la purificación mediante cromatografía instantánea de columna (hexano/EtOAc) produjo 2-bromo-1-[9-(2-bromo-acetil)-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepin-3-il]-etanona (160 mg).

Dicetoéster: A la solución de (*S*)-Boc-Pro-OH (275 mg, 1.28 mmol) y trietilamina (154 µl, 1.11 mmol) en acetonitrilo (3.4 ml) se le agregó una

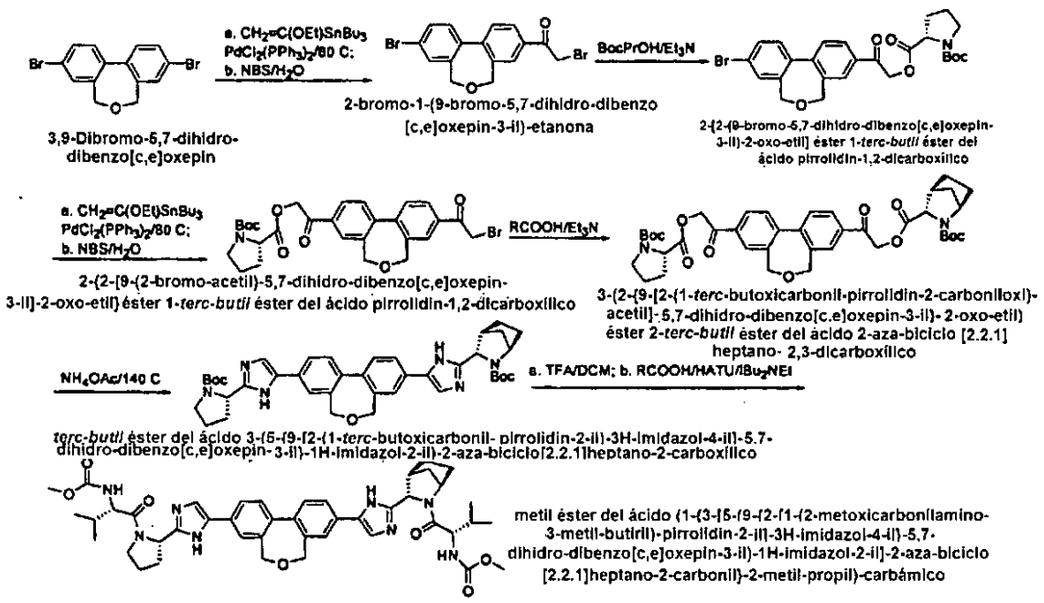
solución de 2-bromo-1-[9-(2-bromo-acetil)-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepin-3-il]-etanona (160 mg, 0.37 mmol) en DMF (6 ml). La mezcla se agitó por 10 horas, y el solvente fue evaporado. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración produjo el dicetoéster intermediario. m/z: 729.1 $(M + Na)^+$.

3,9-bis-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepina: La mezcla del dicetoéster anterior (0.37 mmol) y acetato de amonio (860 mg, 11 mmol) en xileno (5 ml) se calentó a 140°C por 80 minutos bajo microondas. La mezcla fue extinguida con agua, y se extajo con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea de columna (DCM/EtOAc) produjo 3,9-bis-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepina (195 mg). m/z: 667.1 $(M + H)^+$.

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: A la solución de 3,9-bis-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepina (190 mg) en DCM (3 ml) se le agregó TFA (1.5 ml). La mezcla se agitó por 60 minutos, y el solvente y reactivo fueron removidos bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, y fue secada por congelación para dar dipirrolidina. A la solución de dipirrolidina (0.29 mmol) y (S-)-Moc-Val-OH (100 mg, 0.57 mmol) en DMF (8 ml) se le agregó HATU (227 mg, 0.60 mmol), seguido por diisopropiletilamina (0.5 ml, 2.9 mmol). La mezcla se agitó por 90 minutos y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con solución de NaOH 1 N, agua, y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante HPLC (0.1%TFA/CH_3CN/0.1%TFA/H_2O) produjo metil éster del ácido (1-{2-[5-(9-{2-[1-

(2-eetoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (142 mg). m/z: 781.3 (M+1), 779.3 (M-1), 391.3 (M+2)/2. RMN ^{1}H (CD_3OD, 300 MHz) δ 7.9-7.8 (8 H, m), 5.27 (2 H, m), 4.44 (4 H, s), 4.22 (2 H, m), 4.17-4.05 (2 H, m), 3.95-3.83 (2 H, m), 5.67 (6 H, s), 2.65-2.50 (2 H, m), 2.35-1.95 (8 H, m), 0.99-0.89 (12 H, m).

Ejemplo AR



2-bromo-1-(9-bromo-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepin-3-il)-etanona: A la solución de 3,9-dibromo-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepina (416 mg, 1.2mmol) y tributil(etoxivinil)estannano (878 µl, 2.6 mmol) en dioxano (6 ml) se le agregó $PdCl_2(PPh_3)_2$ (30 mg). La mezcla se calentó a 80°C por 16 horas y fue enfriada hasta 0°C. Se agregó agua (2 ml), seguida por la adición lenta de NBS (464 mg, 2.6 mmol) durante un período de 5 minutos. La mezcla se agitó a 0°C por 40 minutos adicionales, y el solvente fue removido bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc, y fue lavada con agua y salmuera y secada con

sulfato de sodio. La concentración y la purificación mediante cromatografía instantánea de columna (hexano/EtOAc) produjo 2-bromo-1-(9-bromo-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepin-3-il)-etanona (120 mg).

2-[2-(9-bromo-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepin-3-il)-2-oxo-etil] éster 1-terc-*butil* éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico: A la solución de (*S*)-Boc-Pro-OH (118 mg, 0.55 mmol) y trietilamina (65 µl, 0.46 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le agregó una solución de 2-bromo-1-(9-bromo-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepin-3-il)-etanona (120 mg, 0.31 mmol) en DMF (4 ml). La mezcla se agitó por 10 horas, y el solvente fue evaporado. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración produjo 2-[2-(9-bromo-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepin-3-il)-2-oxo-etil] éster 1-terc-*butil* éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (160 mg). m/z: 553.8 $(M + Na)^+$.

2-{2-[9-(2-bromo-acetil)-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepin-3-il]-2-oxo-etil} éster 1-terc-*butil* éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico: A la solución de 2-[2-(9-bromo-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepin-3-il)-2-oxo-etil] éster 1-terc-*butil* éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (160 mg, 0.30) y tributil(etoxivinil)estannano (112 µl, 0.33 mmol) en dioxano (2 ml) se le agregó $PdCl_2(PPh_3)_2$ (8 mg). La mezcla se calentó a 80°C por 16 horas y fue enfriada hasta 0°C. Se añadió agua (0.7 ml), seguida por adición lenta de NBS (59, 0.33 mmol) durante un período de 5 minutos. La mezcla se agitó a 0°C por 40 minutos adicionales, y el solvente fue removido bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc, y fue lavada con agua y salmuera y secada con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea de columna (hexano/EtOAc) produjo 2-{2-[9-(2-bromo-acetil)-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepin-3-il]-2-oxo-etil} éster 1-terc-*butil* éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (156 mg). m/z: 593.9 $(M + Na)^+$.

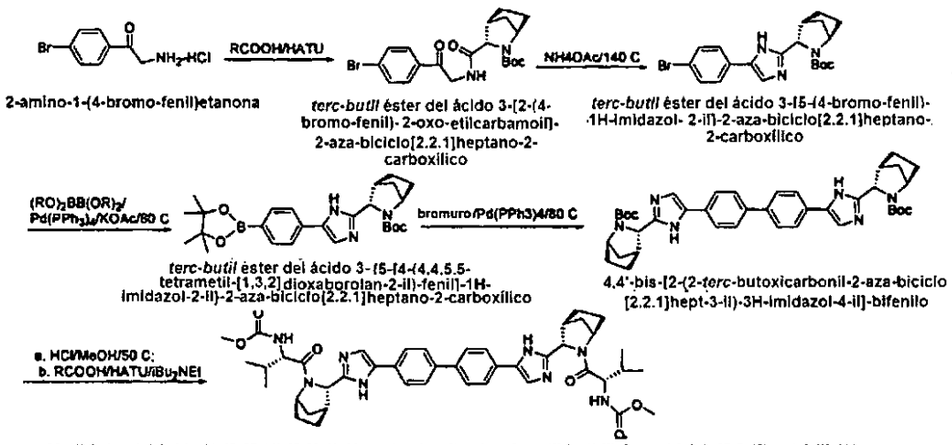
3-(2-{9-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-carboniloxi)-acetil]-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepin-3-il}-2-oxo-etil) éster 2-terc-*butil* éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico: A la solución de 2-terc-*butil* éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico (100 mg, 0.42 mmol) y trietilamina (50 µl, 0.36 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le agregó una solución de 2-{2-[9-(2-bromo-acetil)-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepin-3-il]-2-oxo-etil} éster 1-terc-*butil* éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (136 mg, 0.24 mmol) en DMF (4 ml). La mezcla se agitó por 10 horas, y el solvente fue evaporado. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración produjo 3-(2-{9-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-carboniloxi)-acetil]-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepin-3-il}-2-oxo-etil) éster 2-terc-*butil* éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico (142 mg). m/z: 731.3 $(M - H)^-$, 755.2 $(M + Na)^+$.

***ter-butil* éster del ácido 3-(5-{9-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepin-3-il}-1H-imidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico**: La mezcla de 3-(2-{9-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-carboniloxi)-acetil]-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepin-3-il}-2-oxo-etil) éster 2-terc-*butil* éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico (142 mg, 0.19 mmol) y acetato de amonio (860 mg, 11 mmol) en xileno (5 ml) se calentó a 140°C por 80 minutos bajo microondas. La mezcla fue extinguida con agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración y la purificación mediante cromatografía instantánea de columna (DCM/EtOAc) produjo *terc-butil* éster del ácido 3-(5-{9-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepin-3-il}-1H-imidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (86 mg). m/z: 693.1 $(M + H)^+$.

metil éster del ácido (1-{3-[5-(9-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepin-3-il)-

1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: A la solución de terc-*butil* éster del ácido 3-(5-{9-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepin-3-il}-1H-imidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (86 mg) en DCM (3 ml) se le agregó TFA (1.5 ml). La mezcla se agitó por 60 minutos, y el solvente y reactivo se removieron bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, y fue secada por congelación para dar para dar un polvo marrón. A la solución del polvo anterior (0.12 mmol) y (*S*)-Moc-Val-OH (44 mg, 0.25 mmol) en DMF (4 ml) se le agregó HATU (99 mg, 0.26 mmol), seguido por diisopropiletilamina (0.22 ml, 1.2 mmol). La mezcla se agitó por 90 minutos y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con solución de NaOH 1 N, agua, y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante HPLC (0.1%TFA/CH_3CN/0.1%TFA/H_2O) produjo metil éster del ácido (1-{3-[5-(9-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (84 mg). m/z: 807.4 (M+1), 805.3 (M-1), 404.4 (M+2)/2. RMN ^1H (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.0-7.8 (8 H, m), 5.26 (2 H, m), 4.66 (1 H, m), 4.44 (4 H, m), 4.35 (1 H, m), 4.25 (1 H, m), 4.15 (1 H, m), 3.89 (1 H, m), 3.67 (6 H, m), 2.85 (2 H, m), 2.60 (2 H, m), 2.3-1.4 (9 H, m), 1.05-0.85 (12 H, m).

Ejemplo AS



***ter-butil* éster del ácido 3-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico**: A la solución de 2-amino-1-(4-bromo-fenil)-etanona (HCl salt, 1.0 g, 4 mmol) y 2-terc-*butil* éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico (0.98 g, 4 mmol) en DMF (13 ml) se le agregó HATU (1.64 g, 4.3 mmol), seguido por la adición lenta de diisopropiletilamina (2.2 ml, 12.7 mmol). La mezcla se agitó por 4 horas y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con solución de NaOH 1 N, agua, y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración y la purificación mediante cromatografía instantánea de columna (hexano/EtOAc) produjo terc-*butil* éster del ácido 3-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (1.7 g). m/z: 460.9 $(M + Na)^+$.

***ter-butil* éster del ácido 3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico**: La mezcla de terc-*butil* éster del ácido 3-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (1.7 g, 4 mmol), ácido acético (24 µl), y acetato de amonio (1.54 g, 20 mmol) en xileno (20 ml) se calentó a 140°C por 20 horas. La mezcla fue extinguida con solución saturada de carbonato de sodio, y se extrajo con

EtOAc. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea de columna (hexanos/EtOAc) produjo terc-*butil* éster del ácido 3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (1.21 g). m/z: 417.9 $(M + H)^+$.

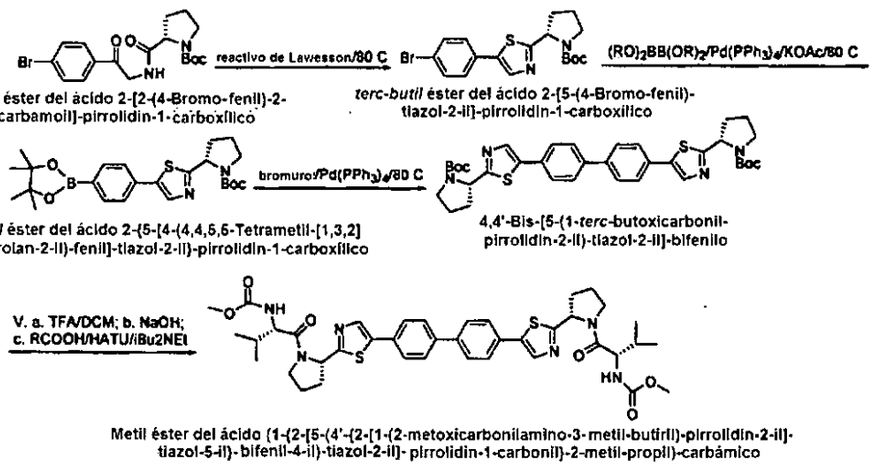
***ter-butil* éster del ácido 3-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico**: A la solución de terc-*butil* éster del ácido 3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (667 mg, 1.6 mmol) y bis(pinacolato)diboro (813 mg, 3.2 mmol) en 1,4-dioxano (12.5 ml) se le agregó acetato de potasio (401 mg, 4.1 mmol), seguido por $Pd(PPh_3)_4$ (78 mg). La mezcla se calentó a 80°C por 12 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, y fue lavada con agua y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea de columna (hexanos/EtOAc) produjo terc-*butil* éster del ácido 3-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (560 mg). m/z: 466.1 $(M + H)^+$.

4,4'-bis-[2-(2-terc-butoxicarbonil-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenilo: A la solución de terc-*butil* éster del ácido 3-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (560 mg, 1.22 mmol) y terc-*butil* éster del ácido 3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (535 mg, 1.28 mmol) en 1,2-dimetoxiéter (11 ml) y agua (3.5 ml) se le agregó bicarbonato de sodio (343 mg, 4 mmol), seguido por $Pd(PPh_3)_4$ (55 mg). La mezcla se calentó a 80°C por 7 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, y fue lavada con agua y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea de

columna (DCM/MeOH) produjo 4,4'-bis-[2-(2-terc-butoxicarbonil-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenilo (50 mg). m/z: 677.2 $(M + H)^+$.

Metil éster del ácido (1-{3-[5-(4'-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: A la solución de 4,4'-bis-[2-(2-terc-butoxicarbonil-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenilo (50 mg, 0.07 mmol) en MeOH (2 ml) se le agregó ácido clorhídrico (0.24 ml, 1.48 mmol) La mezcla se calentó a 50°C por 5 horas, y el solvente y reactivo se removieron bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, y fue secada por congelación para dar un polvo marrón. m/z: 477.2 (M+1), 239.1 (M+2)/2. A la solución del polvo anterior (29 mg, 0.047 mmol) y MeOCO-Val-OH (20 mg, 0.0.113 mmol) en DMF (1.5 ml) se le agregó HATU (40 mg, 0.10 mmol), seguido por diisopropiletilamina (50 ml, 0.28 mmol). La mezcla se agitó por 90 minutos y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con solución de NaOH 1 N, agua, y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante HPLC (0.1%TFA/CH_3CN/0.1%TFA/H_2O) produjo metil éster del ácido (1-{3-[5-(4'-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (15 mg). m/z: 791.2 (M+1), 396.5 (M+2)/2. RMN ^1H (CD_3OD, 300 MHz) δ 7.92-7.82 (10 H, m), 4.82 (2 H, m), 4.32 (2 H, m), 4.05 (2 H, m), 3.65 (6 H, m), 2.85 (2 H, m), 2.3-1.6 (14 H, m), 1.05-0.85 (12 H, m).

Ejemplo AT



***ter-butil* éster del ácido 2-[5-(4-Bromo-fenil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico**: La mezcla de terc-*butil* éster del ácido 2-[2-(4-Bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico (1.0 g, 2.44 mmol) y reactivo de Lawesson (1.23 g, 3.0 mmol) en THF (16 ml) se calentó a 80°C por 4 horas. El solvente fue removido bajo presión reducida y la mezcla se diluyó con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con bicarbonato de sodio saturado, agua, y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea de columna (hexanos/EtOAc) produjo terc-*butil* éster del ácido 2-[5-(4-Bromo-fenil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (655 mg). m/z: 410.7 $(M + H)^+$.

***ter-butil* éster del ácido 2-{5-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-tiazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico**: A la solución de terc-*butil* éster del ácido 2-[5-(4-Bromo-fenil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (380 mg, 0.93 mmol) y bis(pinacolato)diboro (500 mg, 2.0 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml) se le agregó acetato de potasio (240 mg, 2.1 mmol), seguido por $Pd(PPh_3)_4$ (46 mg). La mezcla se calentó a 80°C por 20 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, y

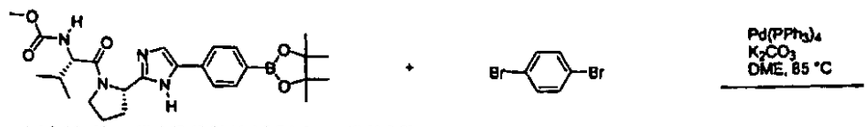
fue lavada con agua y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea de columna (hexanos/EtOAc) produjo terc-*butil* éster del ácido 2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-tiazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (400 mg). m/z: 479.0 $(M + Na)^+$.

4,4'-Bis-[5-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-tiazol-2-il]-bifenilo: A la solución de terc-*butil* éster del ácido 2-{5-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-tiazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (242 mg, 0.53 mmol) y terc-*butil* éster del ácido 2-[5-(4-Bromo-fenil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (224 mg, 0.55 mmol) en 1,2-dimetoxiéter (4.7 ml) y agua (1.5 ml) se le agregó bicarbonato de sodio (150 mg, 1.8 mmol), seguido por $Pd(PPh_3)_4$ (24 mg). La mezcla se calentó a 80°C por 7 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, y fue lavada con agua y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea de columna (DCM/MeOH) produjo 4,4'-bis-[5-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-tiazol-2-il]-bifenilo (270 mg).

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-tiazol-5-il}-bifenil-4-il)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: A la solución de 4,4'-bis-[5-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-tiazol-2-il]-bifenilo (270 mg) en DCM (4 ml) se le agregó TFA (2 ml) La mezcla se agitó por 4 horas, y el solvente y reactivo fueron removidos bajo presión reducida. La mezcla se diluyó DCM, y se agregó soluciónd e hidróxido de sodio 1.0 N hasta pH 11. La fase orgánica fue separada y secada con sulfato de sodio. La concentración produjo un sólido blanco (182 mg). A la solución del polvo anterior (46 mg, 0.1 mmol) y MeOCO-Val-OH (42 mg, 0.24 mmol) en DMF (3 ml) se le agregó HATU (84 mg, 0.22 mmol), seguido por diisopropiletilamina (100 µl, 0.6 mmol). La mezcla se agitó por 90 minutos y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con

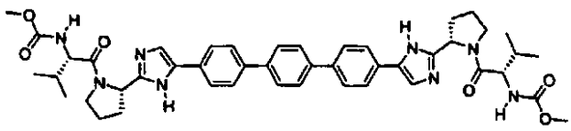
solución de NaOH 1 N, agua, y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea de columna (DCM/EtOAc) produjo metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-tiazol-5-il}-bifenil-4-il)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (57 mg). m/z: 773.3 (M+1). RMN ^{1}H (DMSO-d6, 300 MHz) δ 8.14 (2 H, s), 7.8-7.6 (8 H, m), 7.37 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 5.32 (2 H, m), 4.11 (2 H, m), 3.80 (4 H, m), 3.51 (6 H, s), 2.3-1.9 (10 H, m), 0.90 (12 H, m).

Ejemplo AU



metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]- carbámico

1,4-dibromo-benceno

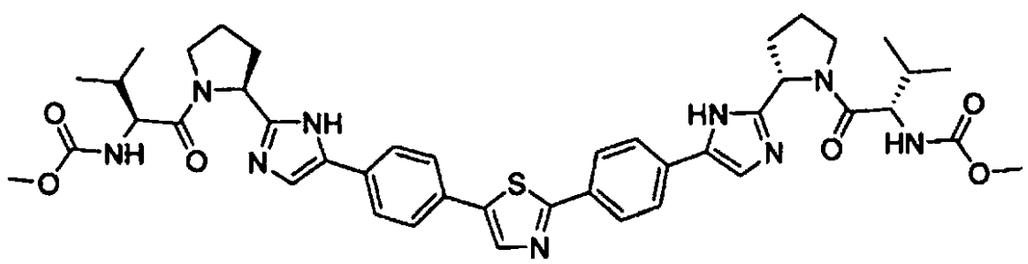


Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-[1,1';4',1'']terfenil-4''-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-[1,1';4',1'']terfenil-4''-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Una solución de metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico (300 mg, 0.60 mmol), 1,4-dibromo-benceno (95 mg, 0.40 mmol) y K_2CO_3 acuoso (800 µl de una solución 2M) en dimetoxietano (4 mL) fue desgasificada con gas N_2 por 20 minutos. A la solución desgasificada se le agregó $Pd(PPh_3)_4$ y la reacción se calentó hasta 85°C durante la noche. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, la reacción fue extinguida con ácido acético, filtrada, y

luego concentrada. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa de fase reversa (10-85% MeCN-H_2O; 0.1% de modificador de ácido fórmico) para dar tanto el producto monosustituido metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-bromo-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (111 mg, 0.21 mmol, 53% de rendimiento) como el producto bisustituido deseado metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-[1,1';4',1"]terfenil-4"-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (24 mg, 0.074 mmol, 19% rendimiento): RMN ^1H: 400 MHz, (DMSO-d_6) δ: 11.79 (s, 2H), 7.85-7.62 (m, 12H), 7.53 (s, 2H), 7.29 (d, 2H), 5.02 (m, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.82 (m, 4H), 3.54 (s, 6H), 2.15-1.90 (m, 10H), 0.91 (d, 6H), 0.86 (d, 6H). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{46}H_{55}N_8O_6$: 815.4 ($M+H^+$); Encontrado: 815.7 $(M + H)^+$.

Ejemplo AV

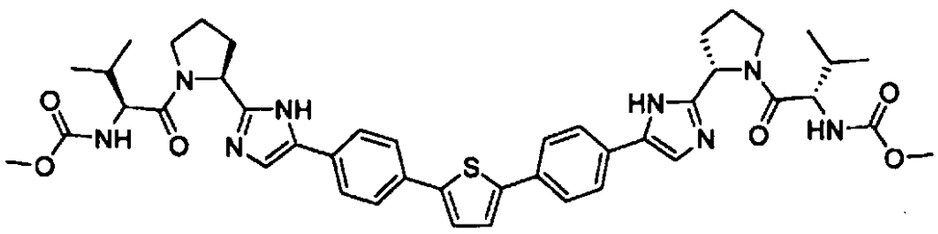


Metil éster del ácido {1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3- metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-tiazol-2-il]-fenil}-1H- imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

Metil éster del ácido {1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-tiazol-2-il]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: El compuesto del título se preparó siguiente el método detallado para metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-[1,1';4',1"]terfenil-4"-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-

carbámico, sustituyendo el 2,5-dibromo-tiazol por 2,6-dibromobenceno: RMN ^{1}H (DMSO-d6): δ = 8.09 (s, 2H), 7.85 (m, 8 H), 7.71 (s, 2H), 7.33 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 5.13 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.11 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.53 (s, 6H), 2.38 (m, 2H), 2.15 (m, 3H), 2.03 (m, 6H), 0.82 (m 12H). $C_{43}H_{51}N_9O_6S$ calculado 821.4 observado $[M + H]^+$ 822.6; tr = 1.61 min

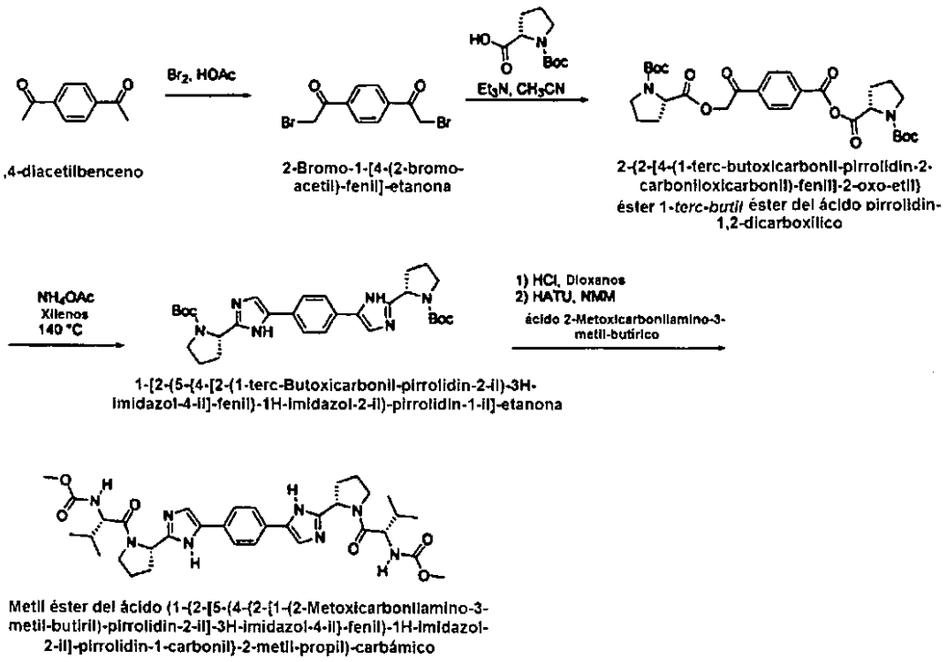
Ejemplo AW



Metil éster del ácido {1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-tiofen-2-il]-fenil}-1H-Imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

Metil éster del ácido {1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-tiofen-2-il]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: El compuesto del título se preparó siguiente el método detallado para metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-[1,1';4',1"]terfenil-4"-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico acid, sustituyendo 2,5-dibromo-tiofeno por 2,6-dibromobenceno: ^{1}H (DMSO-d6): δ = 8.47 (s, 2H), 8.09 (m, 4H), 7.89 (m, 6H), 7.33 (d *J* = 10.4 Hz, 2H), 5.12 (t, *J* = 10.0 ZH, 2H), 4.10 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.61 (m, 4H), 2.37 (m, 2H), 2.10 (m, 9H), 0.822 (m, 12H). $C_{44}H_{52}N_8O_6S$ calculado 820.4 observado $[M + 1]^+$ 821.8; tr = 1.66 min

Ejemplo AX



2-Bromo-1-[4-(2-bromo-acetil)-fenil]-etanona: A una solución de Br_2 (1.27 mL, 24.66 mmol) en HOAc (12 mL) se le agregó 1,4-diacetilbenceno (2.00 g, 12.33 mmol). Después de agitación por 2 h, la reacción se diluyó con agua y el precipitado fue recolectado mediante filtración. El producto crudo fue entonces recristalizado desde tolueno para dar 2-bromo-1-[4-(2-bromo-acetil)-fenil]-etanona (2.87 g, 8.97 mmol, 73% rendimiento). RMN ^{1}H: 400 MHz, (DMSO-d_6) δ: 8.13 (s, 4H), 5.01 (s, 4H).

2-{2-[4-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-carboniloxicarbonil)-fenil]-2-oxo-etil} éster 1-terc-*butil* éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico: Una suspensión de 2-bromo-1-[4-(2-bromo-acetil)-fenil]-etanona (2.87 g, 8.97 mmol) en CH_3CN (15 mL) se agregó por gotas a una solución de 1-terc-*butil* éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (3.85 g, 17.9 mmol) y trietilamina (2.49 mL, 17.9 mmol) en CH_3CN (30 mL). La reacción se agitó por 4 horas, luego se

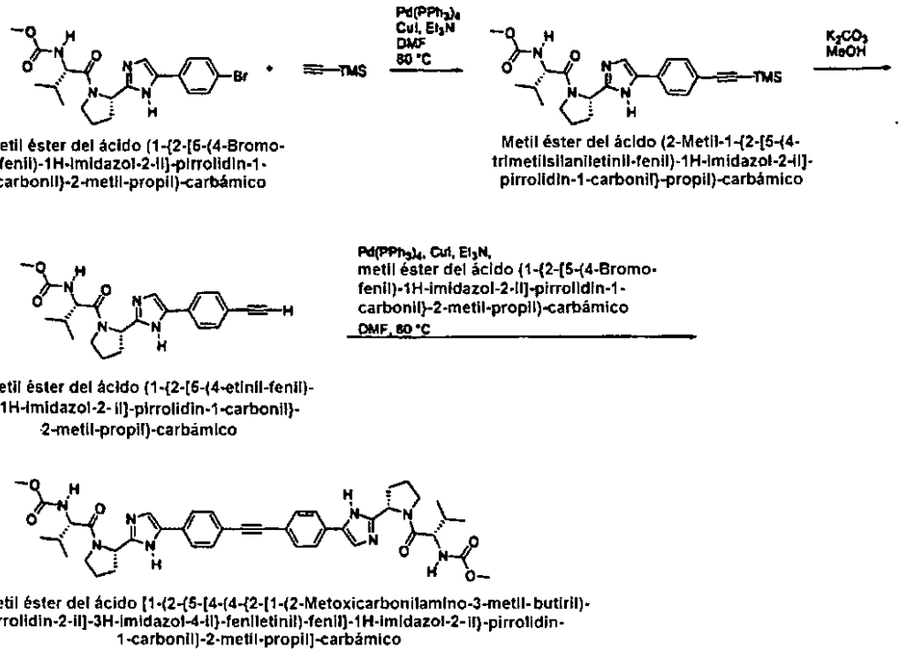
concentró y purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de 20-60% de EtOAc- hexanos) para dar 2-{2-[4-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-carboniloxicarbonil)-fenil]-2-oxo-etil} éster 1-terc-*butil* éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (4.91 g, 8.34 mmol, 93% rendimiento). RMN ^{1}H: 400 MHz, (DMSO-d_6) δ: 8.11 (s, 4H), 5.69-5.50 (m, 4H), 4.37-4.32 (m, 2H), 3.42-3.29 (m, 6H), 2.34-2.24 (m, 2H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.37 (s, 9H).

1-[2-(5-{4-[2-(1-terc-Butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-il]-etanona: Una solución de 2-{2-[4-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-carboniloxicarbonil)-fenil]-2-oxo-etil} éster 1-terc-*butil* éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (4.91 g, 8.35 mmol) y acetato de amonio (6.44 g, 8.36 mmol) en xilenos (42 mL) se calentó hasta 140°C durante la noche en un frasco a presión sellado. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, luego se contentró. El material crudo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de 3-10% de MeOH-CH_2Cl_2) para dar 1-[2-(5-{4-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-il]-etanona (1.58 g, 2.87 mmol, 34% rendimiento). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{30}H_{41}N_6O_4$: 549.3 (M+H$^+$); Encontrado: 549.3 (M+H$^+$).

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: A 1-[2-(5-{4-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-il]-etanona (500 mg, 0.91 mmol) en dioxanos (5 mL) se le agregó HCl 4N en dioxanos (3 mL). La suspensión se agitó por 2 horas luego se concentró para dar la sal de HCl de la amina cruda (530 mg). A una porción de la amina cruda (200 mg, 0.41 mmol) en DMF (2 mL) se le agregó *N*-metilmorfolina (270 µl, 2.44 mmol).

Después que todo el material se disolvió, se agregaron ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (144 mg, 0.82 mmol) y HATU (312 mg, 0.82 mmol). Después de agitación por 1 hora la reacción fue extinguida con AcOH luego purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (10-85% MeCN-H_2O; 0.1% de modificador de ácido fórmico) para dar metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (56 mg, 0.085 mmol, 21% rendimiento). RMN ^{1}H: 400 MHz, (DMSO-d_6) δ: 11.68 (s, 2H), 7.62 (m, 4H), 7.41 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 5.07-5.05 (m, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.54 (s, 6H), 2.13 (m, 4H), 1.95 (m, 6H), 0.90 (d, 6H), 0.85 (d, 6H). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{34}H_{47}N_8O_6$: 663.4 (M+H$^+$); Encontrado: 663.1 (M+H$^+$).

Ejemplo AY



metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Metil éster del ácido (2-Metil-1-{2-[5-(4-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-propil)-carbámico

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-etinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Metil éster del ácido [1-{2-[5-[4-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil]-carbámico

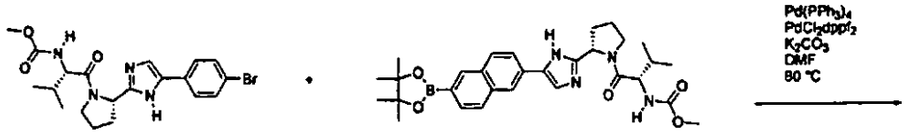
Metil éster del ácido (2-Metil-1-{2-[5-(4-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-propil)-carbámico: Una solución de metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (5.00 g, 11.1 mmol), TMS-acetileno (7.90 mL, 55.5 mmol) y trietilamina (4.64 mL, 33.3 mmol) en DMF (56 mL) fue desgasificada con gas N_2 por 20 minutos. A la solución desgasificada se le agregó $Pd(PPh_3)_4$ (1.28 g, 1.11 mmol) y CuI (106 mg, 0.56 mmol). El frasco a presión fue sellado, luego calentado a 80°C durante la noche. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, la reacción fue concentrada, luego diluída con EtOAc y se lavó con agua. La fase acuosa fue retro-extraída dos veces, luego las fases orgánicas fueron combinadas y se secaron sobre Na_2SO_4. Después de concentración, el material crudo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de 10-80% EtOAc-hexanos) para dar metil éster del ácido (2-metil-1-{2-[5-(4-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-propil)-carbámico (3.08 g, 6.60 mmol, 59% rendimiento). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{25}H_{35}N_4O_3Si$: 467.3 ($M+H^+$); Encontrado: 467.1 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-etinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: A metil éster del ácido (2-metil-1-{2-[5-(4-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-propil)-carbámico (3.08 g, 6.60 mmol) en MeOH se le agregó K_2CO_3 (1.82 g, 13.2 mmol). Después de agitación por 5 h, la reacción fue filtrada, luego concentrada. El residuo se diluyó con EtOAc, luego se lavó con H_2O. La fase acuosa se retro-extrajo con EtOAc dos veces, luego las fases orgánicas fueron combinadas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y concentraron. El material crudo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de 5-10% MeOH-CH_2Cl_2) para dar metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-etinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-

carbámico (2.62 g, 6.6 mmol, rendimiento cuantitativo). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{22}H_{27}N_4O_3$: 395.2 ($M+H^+$); Encontrado: 395.2 ($M+H^+$).

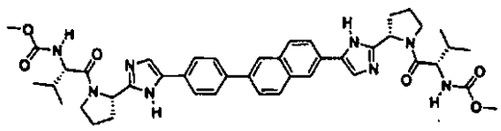
Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Una solución de metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (947 mg, 2.11 mmol), metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-etinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (1.00 g, 2.53 mmol), y trietilamina (882 µl, 6.33 mmol) en DMF (13 mL) fue desgasificada con gas N_2 por 20 minutos. A la solución desgasificada se le agregó $Pd(PPh_3)_4$ (244 mg, 0.21 mmol) y CuI (40 mg, 0.21 mmol). El frasco a presión fue sellado luego se calentó a 80°C durante la noche. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, la reacción fue concentrada, luego diluida con EtOAc y se lavó con agua. La fase acuosa se retro-extrajo dos veces, luego las fases orgánicas fueron combinadas y secadas sobre Na_2SO_4. Después de concentración, el material crudo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de 0-20% MeOH-EtOAc) luego HPLC preparativa de fase reversa (10-85% MeCN-H_2O; 0.1% modificador de ácido fórmico) para dar metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (600 mg, 1.00 mmol, 47% rendimiento). RMN ^{1}H: 400 MHz, (DMSO-d_6) δ: 11.84 (s, 2H), 7.75 (d, 4H), (7.56 (s, 2H), 7.47 (d, 4H), 7.28 (d, 2H), 5.06 (m, 2H), 4.06-4.04 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.54 (s, 6H), 2.14 (m, 4H) 2.00-1.90 (m, 6H), 0.89 (d, 6H), 0.84 (d, 6H). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{42}H_{51}N_8O_6$: 763.4 ($M+H^+$); Encontrado: 763.4 ($M+H^+$).

Ejemplo AZ



metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico

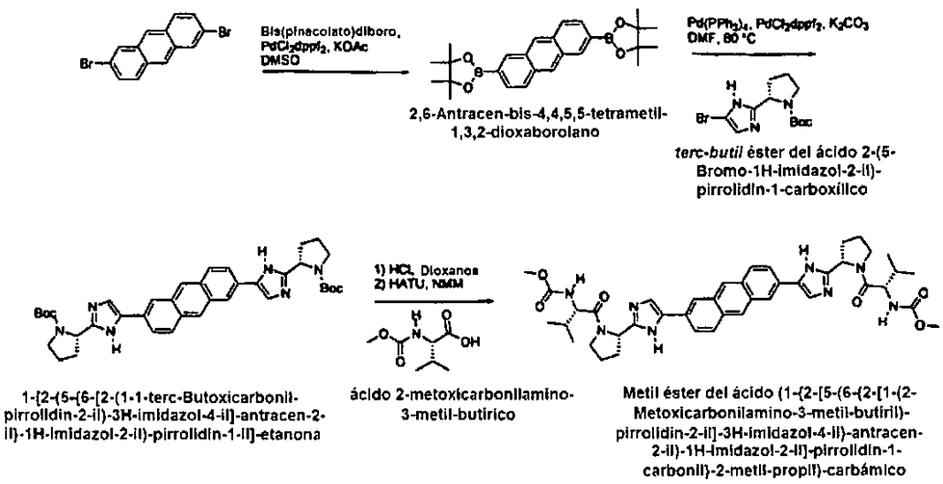


Metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-(2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il)-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Una solución de metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (244 mg, 0.54 mmol), metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico (270 mg, 0.49 mmol) y K_2CO_3 acuoso (490 µl de una solución 2M, 0.98 mmol) en tolueno (3 mL) y DMF (1 mL) fue desgasificada con N_2 gas por 20 minutos. A la solución desgasificada se le agregó $Pd(PPh_3)_4$ (31 mg, 0.027 mmol) y $PdCl_2(dppf)$ (20 mg, 0.027 mmol), luego la reacción se calentó hasta 80°C durante la noche. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, la reacción fue extinguida con ácido acético, filtrada, y luego concentrada. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa de fase reversa (10-85% MeCN-H_2O; 0.1% modificador de ácido fórmico) para dar metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

(149 mg, 0.19 mmol, 35% rendimiento). RMN ^{1}H: 400 MHz, (DMSO-d_6) δ: 11.82 (s, 1H), 11.79 (s, 1H), 8.21-8.16 (m, 2H), 7.92-7.79 (m, 8H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 5.10 (m, 2H), 4.09-4.07 (m, 2H), 3.82 (m, 4H), 3.54 (s, 6H), 2.20-1.85 (m, 10H), 0.95-0.86 (m, 12H). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{44}H_{53}N_8O_6$: 789.4 (M+H$^+$); Encontrado: 789.2 (M+H$^+$).

Ejemplo AA1



2,6-Antracen-bis-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano: Una mezcla de 2,6-dibromoantraceno (500 mg, 1.49 mmol), bis(pinacolato)diboro (756 mg, 2.98 mmol) y KOAc (585 mg, 5.96 mmol) en DMSO (10 mL) fue desgasificada con N_2 gas por 20 minutos. A la solución desgasificada se le agregó $PdCl_2$(dppf) (55 mg, 0.075 mmol) luego la reacción se calentó hasta 80°C durante la noche. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, la reacción fue vertida en H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2. La fase orgánica fue recolectada, luego se lavó con H_2O y salmuera. Después de secado sobre Na_2SO_4, la fase orgánica fue concentrada, luego purificada mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de 30-100% CH_2Cl_2-hexanos) para dar 2,6-antracen-bis-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (241 mg, 0.56 mmol, 38% rendimiento). RMN

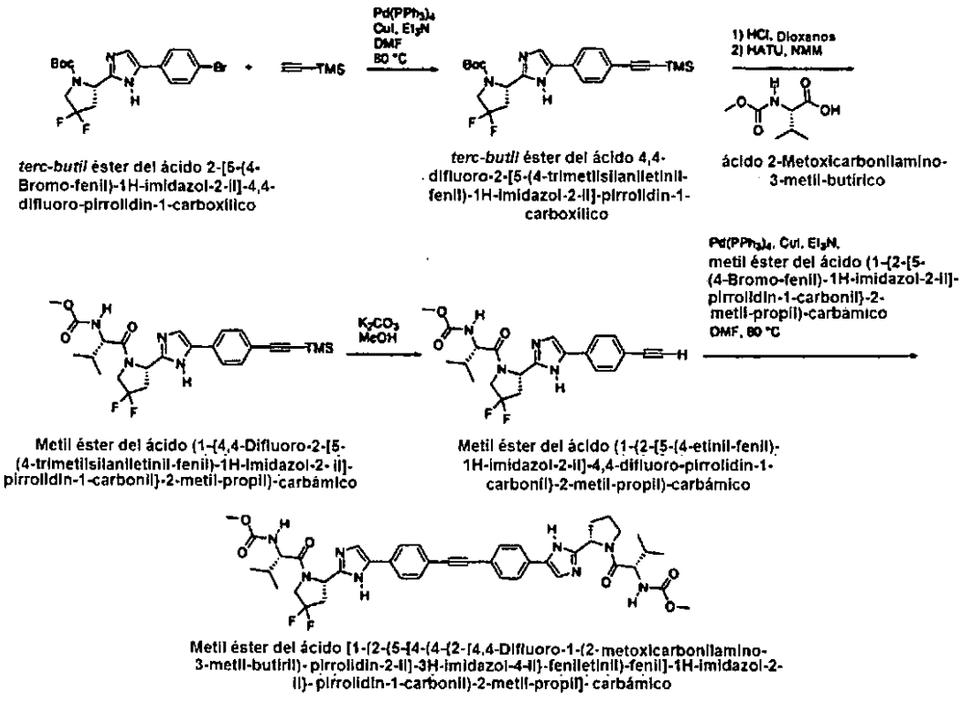
^{1}H: 400 MHz, (DMSO-d_6) δ: 8.57 (s, 2H), 8.46 (s, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.79 (d, 2H).

1-[2-(5-{6-[2-(1-1-terc-Butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-antracen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-il]-etanona: Una solución de 2,6-antracen-bis-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (241 mg, 0.56 mmol), terc-*butil* éster del ácido 2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (531 mg, 1.68 mmol) y K_2CO_3 ac (1.12 mL de una solución 2M, 2.24 mmol) en tolueno (6 mL) y DMF (1 mL) fue desgasificada con N_2 gas por 20 minutos. A la solución desgasificada se le agregó $Pd(PPh_3)_4$ (32 mg, 0.028 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (21 mg, 0.028 mmol) luego la reacción se calentó hasta 80°C durante la noche. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, la reacción fue concentrada. El material crudo se diluyó con EtOAc, luego se lavó con $NaHCO_3$ saturado. La fase acuosa se retro-extrajo dos veces, luego las capas orgánicas fueron combinadas, se secaron sobre Na_2SO_4, y concentraron. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa de fase reversa (20-80% MeCN-H_2O; 0.1% modificador de ácido fórmico) para dar 1-[2-(5-{6-[2-(1-1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-antracen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-il]-etanona (117 mg, 0.18 mmol, 32% rendimiento). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{38}H_{45}N_6O_4$: 649.4 ($M+H^+$); Encontrado: 648.9 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-antracen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: A 1-[2-(5-{6-[2-(1-1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-antracen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-il]-etanona (117 mg, 0.18 mmol) en dioxanos (5 mL) se le agregó HCl 4N en dioxanos (180 µl, 0.72 mmol). La suspensión durante la noche, entonces se concentró para dar la sal de HCl de la amina cruda. A la amina en DMF (3 mL) se le agregó *N*-metilmorfolina (119 µl, 1.08 mmol). Después que

todo el material se disolvió, se agregaron ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (76 mg, 0.43 mmol) y HATU (151 mg, 0.40 mmol). Después de agitación durante la noche, la reacción fue extinguida con AcOH luego purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (15-70% MeCN-H_2O; 0.1% modificador de ácido fórmico) para dar metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-anthracen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (46 mg, 0.098 mmol, 54% rendimiento). RMN ^1H: 400 MHz, (DMSO-d_6) δ: 11.84 (s, 2H), 8.38 (s, 2H), 8.31 (s, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.86 (d, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.30 (d, 2H), 5.12 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.84 (m, 4H), 3.55 (s, 6H), 2.18-1.95 (m, 10 H), 0.96 (d, 6H), 0.88 (d, 6H). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{42}H_{51}N_8O_6$: 763.4 ($M+H^+$); Encontrado: 763.1 ($M+H^+$).

Ejemplo AB1



terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4,4-difluoro-pirrolidin-1-carboxílico

terc-butil éster del ácido 4,4-difluoro-2-[5-(4-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

ácido 2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butírico

Metil éster del ácido (1-{4,4-Difluoro-2-[5-(4-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-etinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4,4-difluoro-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4,4-Difluoro-1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

***ter-butil* éster del ácido 4,4-difluoro-2-[5-(4-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico:** Una solución de terc-*butil* éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4,4-difluoro-pirrolidin-1-carboxílico (700 mg, 1.56 mmol), TMS-acetileno (1.11 mL, 7.79 mmol) y trietilamina (1.1 mL, 7.8 mmol) en DMF (8 mL) fue desgasificada con N_2 gas por 20 minutos. A la solución desgasificada se le agregó $Pd(PPh_3)_4$ (180 mg, 0.16 mmol) y CuI (14.8 mg, 0.078 mmol). El frasco a presión fue sellado, luego se calentó a 80°C durante la noche. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, la reacción fue concentrada, luego diluida con EtOAc y se lavó con agua. La fase acuosa se retro-extrajo dos veces, luego las fases orgánicas fueron combinadas y secadas sobre Na_2SO_4. Después de concentración, el material crudo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente 10-50% EtOAc-hexanos) para dar terc-*butil* éster del ácido 4,4-difluoro-2-[5-(4-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (547 g, 1.23 mmol, 79% rendimiento). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{23}H_{30}F_2N_3O_2Si$: 446.2 ($M+H^+$); Encontrado: 445.8 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido (1-{4,4-Difluoro-2-[5-(4-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: A terc-*butil* éster del ácido 4,4-difluoro-2-[5-(4-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (547 mg, 1.23 mmol) en dioxanos (6 mL) se le agregó 4N HCl en dioxanos (1.65 mL, 6.6 mmol). La suspensión se agitó durante la noche, luego se concentró para dar la sal de HCl de la amina cruda. A la amina en DMF (5 mL) se le agregó *N*-metilmorfolina (406 µl, 3.69 mmol). Después que todo el material se disolvió, se agregaron ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (236 mg, 1.35 mmol) y HATU (513 mg, 1.35 mmol). Después de agitación por 2 horas la reacción fue concentrada, luego se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O. La fase acuosa se retro-extrajo dos veces, luego las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre Na_2SO_4, y concentradas. El producto crudo fue purificado mediante

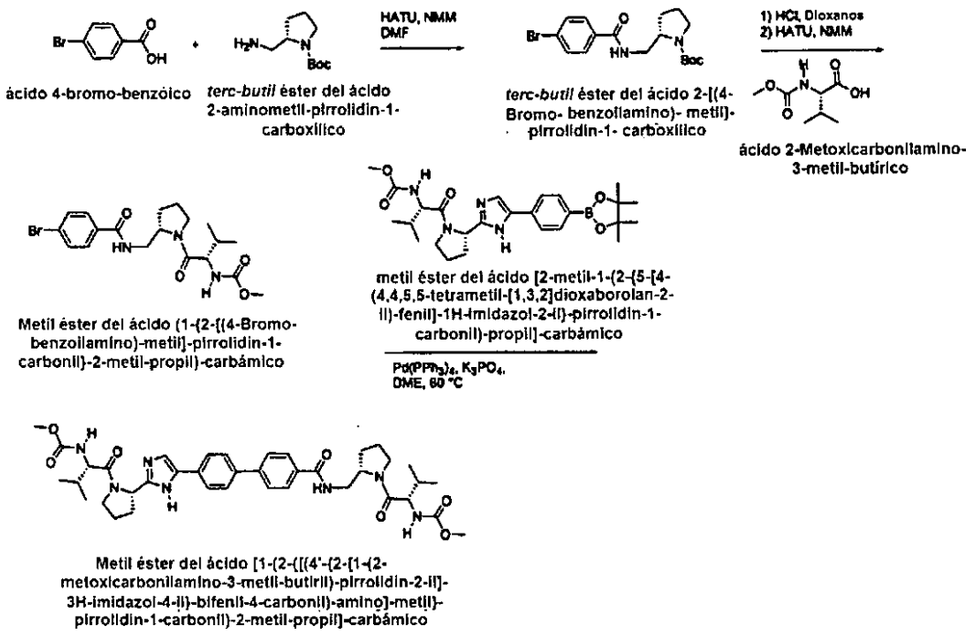
cromatografía de gel de sílice (gradiente 20-60% EtOAc-hexanos) para dar metil éster del ácido (1-{4,4-difluoro-2-[5-(4-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (412 mg, 0.82 mmol, 67% rendimiento). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{25}H_{33}F_2N_4O_3Si$: 503.2 ($M+H^+$); Encontrado: 503.2 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-etinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4,4-difluoro-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: A metil éster del ácido (1-{4,4-difluoro-2-[5-(4-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (412 mg, 0.82 mmol) in MeOH (8 mL) se le agregó K_2CO_3 (227 mg, 1.64 mmol). Después de agitación por 5 h, la reacción fue filtrada, luego concentrada. El residuo se diluyó con EtOAc, luego se lavó con H_2O. La fase acuosa se retro-extrajo con EtOAc dos veces, luego las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas sobre Na_2SO_4, y concentradas. El material crudo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente 20-80% EtOAc-hexanos) para dar metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-etinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (371 mg, 0.82 mmol, rendimiento cuantitativo). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{22}H_{25}F_2N_4O_3$: 431.2 ($M+H^+$); Encontrado: 431.1 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4,4-Difluoro-1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Una solución de metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (400 mg, 0.89 mmol), metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-etinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (371 mg, 0.89 mmol), y trietilamina (372 µl, 2.67 mmol) en DMF (8 mL) fue desgasificada con N_2 gas por 20 minutos. A la solución desgasificada se le agregó $Pd(PPh_3)_4$ (103 mg, 0.089 mmol) y CuI (17

mg, 0.089 mmol). El frasco a presión fue sellado, luego calentado a 80°C durante la noche. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, la reacción fue extinguida con AcOH luego purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (10-70% MeCN-H_2O; 0.1% modificador de ácido fórmico) luego cromatografía de gel de sílice (0-10% MeOH-EtOAc gradient) para dar metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4,4-difluoro-1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (231 mg, 0.29 mmol, 33% rendimiento). RMN ^{1}H: 400 MHz, (DMSO-d_6) δ: 12.04 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 7.78-7.76 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50-7.48 (m, 6H), 7.28 (d, 2H), 5.29 (t, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.24-4.14 (m, 1H), 4.06 (t, 1H), 3.93 (t, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.14-1.88 (m, 6H), 0.90-0.84 (m, 12H). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{42}H_{49}N_8O_6$: 799.4 (M+H$^+$); Encontrado: 799.0 (M+H$^+$).

Ejemplo AC1



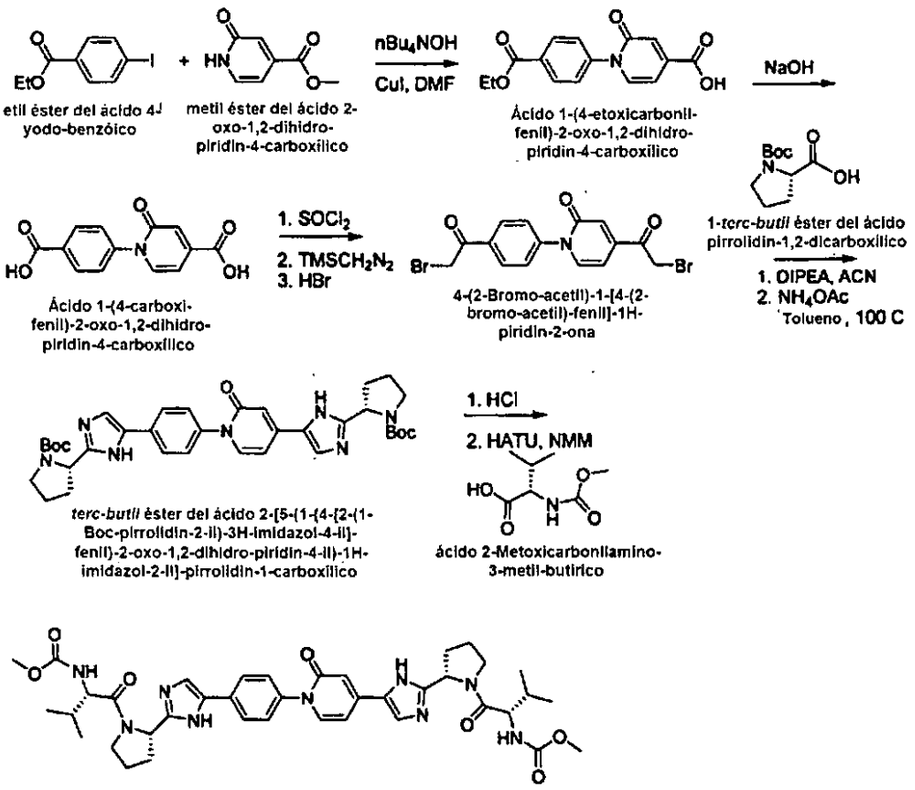
***ter-butil* éster del ácido 2-[(4-Bromo-benzoilamino)-metil]-pirrolidin-1-carboxílico:** A terc-*butil* éster del ácido 2-aminometil-pirrolidin-1-carboxílico (1.00 g, 4.97 mmol) y ácido 4-bromo-benzóico (996 mg, 4.97 mmol) en DMF (25 mL) se le agregó *N*-metilmorfolina (655 µl, 5.96 mmol) y HATU (1.89 g, 4.97 mmol). Después de agitación por 3 horas la reacción fue concentrada, luego diluída con EtOAc y se lavó con HCl 1N, $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La fase orgánica fue entonces secada sobre Na_2SO_4 y concentrada. El material crudo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente 20-50% EtOAc-hexanos) para dar terc-*butil* éster del ácido 2-[(4-bromo-benzoilamino)-metil]-pirrolidin-1-carboxílico (1.91g, 4.97 mmol, rendimiento cuantitativo). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{17}H_{24}BrN_2O_3$: 383.1 ($M+H^+$); Encontrado: 383.6 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido (1-{2-[(4-Bromo-benzoilamino)-metil]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: A terc-*butil* éster del ácido 2-[(4-bromo-benzoilamino)-metil]-pirrolidin-1-carboxílico (1.00 g, 2.61 mmol) en dioxanos (15 mL) se le agregó HCl 4N en dioxanos (5 mL, 20 mmol). La solución se agitó durante la noche luego se concentró para dar la sal de HCl de la amina cruda. A la amina en DMF (13 mL) se le agregó *N*-metilmorfolina (574 µl, 5.22 mmol), ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (457 mg, 2.61) y HATU (992 mg, 2.61 mmol). Después de agitación por 2 horas la reacción fue concentrada, luego diluida con EtOAc y se lavó con HCl 1N, $NaHCO_3$ saturado y salmuera. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (100% EtOAc) para dar metil éster del ácido (1-{2-[(4-bromo-benzoilamino)-metil]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (950 mg, 2.18 mmol, 84% rendimiento). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{19}H_{27}BrN_3O_4$: 440.1 ($M+H^+$); Encontrado: 440.2 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido [1-(2-{[(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-carbonil)-amino]-metil}-

pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Una solución de metil éster del ácido (1-{2-[(4-bromo-benzoilamino)-metil]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (104 mg, 0.24 mmol), metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico (117 mg, 0.24 mmol) y K_3PO_4 ac (480 µl de una solución 2M, 0.96 mmol) en DME (3 mL) fue desgasificada con N_2 gas por 20 minutos. A la solución desgasificada se le agregó $Pd(PPh_3)_4$ (13.9 mg, 0.012 mmol) luego la reacción se calentó hasta 80°C durante la noche. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, la reacción fue concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (15-60% MeCN-H_2O; 0.1% modificador de ácido fórmico) para dar metil éster del ácido [1-(2-{[(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-carbonil)-amino]-metil}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (26 mg, 0.036 mmol, 15% rendimiento). RMN ^1H: 400 MHz, (DMSO-d_6) δ: 11.8 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 7.94-7.73 (m, 9H), 7.34 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.23 (t, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.07 (t, 1H), 4.01 (t, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.73-3.70 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.16-1.81 (m, 10H), 0.90-0.84 (m, 12H). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{39}H_{52}N_7O_7$: 730.4 ($M+H^+$); Encontrado: 730.1 ($M+H^+$).

Ejemplo AD1



Ácido 1-(4-etoxicarbonil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-carboxílico: Una mezcla de metil éster del ácido 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-carboxílico (2.00 g), hidróxido de tetrabutilamono 1.0M en H_2O (13 ml) y tolueno (50 mL) se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla fue concentrada y co-evaporada con tolueno (3 x 100 mL) y secada a alto vacío. Al residuo se le agregó etil éster del ácido 4-yodo-benzóico (2.40 g) y se co-evaporó con tolueno (2 x 20 mL). Se adicionaron yoduro de cobre (0.829 g) y DMF (10 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 95°C por 18 horas, protegida de la luz. A la mezcla de reacción enfriada se le agregó hidróxido de amonio 3N y se extrajo con diclorometano (4x). La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$), concentrada y purificada mediante cromatografía instantánea de columna (gel

de sílice, 0 a 5% metanol/diclorometano + 1% trietilamina para dar ácido 1-(4-etoxicarbonil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-carboxílico (1.155 g) como la sal de trietilamonio: LCMS-ESI$^-$: calculado para $C_{15}H_{12}NO_5$: 286.27 (M-H$^+$); Encontrado: 286.1 (M-H$^+$).

Ácido 1-(4-carboxi-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-carboxílico: A una solución de ácido 1-(4-etoxicarbonil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-carboxílico (1.155 g) en THF (20 mL) a 0°C se le agregó hidróxido de sodio 5 M (1.19 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue acidificada hasta pH 1 con HCl concentrado, produciendo un precipitado. El sólido fue recolectado mediante filtración, se lavó con H_2O y se secó a alto vacío para dar ácido 1-(4-Carboxi-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-carboxílico (0.7196 g).
LCMS-ESI$^-$: calculado para $C_{13}H_8NO_5$: 258.2 (M-H$^+$); Encontrado: 258.1 (M-H$^+$).

4-(2-bromo-acetil)-1-[4-(2-bromo-acetil)-fenil]-1H-piridin-2-ona: Una mezcla de ácido 1-(4-Carboxi-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-carboxílico (0.696 g) y oxalil cloruro (2.34 mL) en diclorometano (20 mL) que contiene DMF (4 gotas) se agitó a temperatura ambiente por 4 horas, luego se concentró y co-evaporó con tolueno (3x) y se secó a alto vacío. El residuo resultante fue suspendido en diclorometano (10 mL) a 0°C y se trató con trimetilsilildiazometano 2.0 M en éter (4.0 mL) durante 15 minutos para dar una mezcla marrón. La mezcla de reacción se tibió hasta temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El sólido marrón resultante fue suspendido en etil acetato (10 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se agregó HBr 5.7 M en ácido acético durante 5 minutos y la mezcla de reacción se tibió hasta temperatura ambiente durante 1 hora. Se adicionó bicarbonato de sodio sólido (0.3 g) y se agitó por 30 minutos. Se añadió H_2O dando una mezcla bifásica con un precipitado marrón. El sólido fue removido mediante filtración y el filtrado se extrajo con diclorometano (2x),

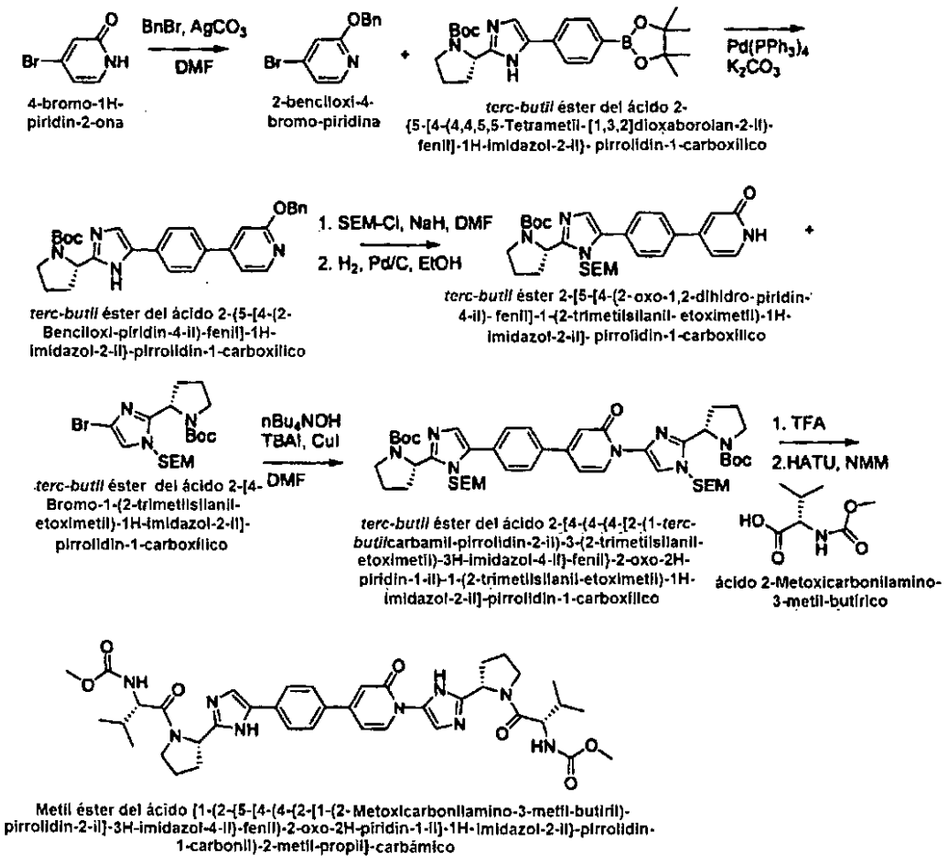
se secó ($MgSO_4$) y concentró. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 30 a 80% etil acetato/hexanos) para dar 4-(2-bromo-acetil)-1-[4-(2-bromo-acetil)-fenil]-1H-pyridin-2-ona (0.555 g). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{15}H_{12}Br_2NO_3$: 414.06 ($M+H^+$); Encontrado: 411.9, 413.9, 415.8 ($M+H^+$).

***ter-butil* éster del ácido 2-[5-(1-{4-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico**: Una mezcla de 4-(2-bromo-acetil)-1-[4-(2-bromo-acetil)-fenil]-1H-piridin-2-ona (0.555 g) 1-terc-*butil* éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (0.6 g) y diisopropiletilamina (0.48 mL) en acetonitrilo (10.8 mL) se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con etil acetato, se lavó con salmuera y se retro-extrajo con etil acetato. La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera diluida (2x), secada ($MgSO_4$) y concentrada para dar un aceite marrón (1.034 g). LCMS-ESI$^-$: calculado para $C_{35}H_{42}N_3O_{11}$: 680.73 ($M-H^+$); Encontrado: 680.3 ($M-H^+$). El residuo se disolvió en tolueno (5.5 mL) y se agregó acetato de amonio (2.066 g). La mezcla de reacción se agitó a 100°C por 2 horas y luego se concentró. El residuo se dividió entre diclorometano y solución diluida de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con diclorometano que contiene metanol (3x) y la capa orgánica combinada fue secada ($MgSO_4$), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 0 a 15% metanol/diclorometano) para dar terc-*butil* éster del ácido 2-[5-(1-{4-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (0.098 g). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{35}H_{44}N_7O_5$: 642.76 ($M+H^+$); Encontrado: 642.1 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[1-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: El terc-

butil éster del ácido 2-[5-(1-{4-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (0.098 g) en diclorometano (6.0 mL) se trató con HCl 4N en dioxano (2.0 mL) por 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada y se secó durante la noche al vacío. El residuo se disolvió en DMF (2.0 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (0.055 g), 4-metilmorfolina (0.099 mL), seguido por HATU (0.116 g). La mezcla de reacción se agitó por 90 minutos a temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se retro-extrajo con diclorometano y la capa orgánica combinada fue secada ($MgSO_4$), concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 5 a 100% ACN/H2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar metil éster del ácido [1-(2-{5-[1-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico como la sal de bis-TFA (0.037 g): RMN ^1H: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ: 8.14 (s, 2H), 7.88 (d, J=8.4, 2H), 7.79 (d, J=7.2, 1H), 7.63 (d, J=8.4, 2H), 7.35-7.30 (m, 2H), 6.88 (s, H), 6.74 (d, J=8.4, 1H), 5.13-5.10 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 8H), 3.53 (s, 6H), 2.40-2.01 (m, 10H), 0.83-0.75 (m, 12 H); LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{39}H_{50}N_9O_7$: 756.86 ($M+H^+$); Encontrado: 756.3 ($M+H^+$).

Ejemplo AE1



2-benciloxi-4-bromo-piridina: Una mezcla de 4-bromo-1H-piridin-2-ona (0.613 g), carbonato de plata (0.63 g) y bencil bromuro (0.50 mL) en benceno (10 mL) se calentó a 50°C por 24 horas, protegida de la luz. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla de reacción fue filtrada a través de un tapón de CELITA, que se lavó con etil acetato. El filtrado fue concentrado y purificado mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 0 a 10% etil acetato/hexanos) para dar 2-benciloxi-4-bromo-piridina (0.6043 g): LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{12}H_{11}BrNO$: 265.12 ($M+H^+$); Encontrado: 263.8, 265.8 ($M+H^+$).

***ter-butil* éster del ácido 2-{5-[4-(2-benciloxi-piridin-4-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico**: Una mezcla de 2-benciloxi-4-bromo-piridina (0.292 g), terc-*butil* éster del ácido 2-{5-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (0.533 g, preparado de acuerdo con WO2008021927 A2) y $Pd(PPh_3)_4$ (0.064 g) en solución ac. de K_2CO_3 /dimetoxietano (1.82 mL/5.0 mL) se calentó a 80-90°C por 8 horas. La mezcla de reacción fue enfriada, diluida con etil acetato, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y concentró. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 80% etil acetato/hexanos) para dar terc-*butil* éster 2-{5-[4-(2-Benciloxi-piridin-4-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (0.530 g): LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{30}H_{33}N_4O_3$: 497.6 ($M+H^+$); Encontrado: 497.0 ($M+H^+$).

***ter-butil* éster 2-[5-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico**: A una solución de 2-{5-[4-(2-Benciloxi-piridin-4-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (0.530 g) en DMF (5.0 mL) a 0°C se le agregó 60% de hidruro de sodio (0.047 g). Después de agitación por 5 minutos, se agregó 2-(trimetilsilil)etoxilmetil cloruro y la mezcla de reacción se agitó por 2 horas. Se adicionó cloruro de amonio saturado y la mezcla se extrajo con etil acetato (2x). La capa orgánica fue lavada con 5% de solución de cloruro de litio (2x), salmuera y se secó ($MgSO_4$). Se concentró y purificó mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 80% etil acetato/hexanos) para dar terc-*butil* éster del ácido 2-[5-[4-(2-Benciloxi-piridin-4-il)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (0.495 g). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{36}H_{47}N_4O_4Si$: 627.87 ($M+H^+$); Encontrado: 627.1 ($M+H^+$). Una mezcla de terc-*butil* éster del ácido 2-[5-[4-(2-benciloxi-piridin-4-il)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (0.495 g) y 10% de Pd/C (0.023 g) en etanol (5.5 mL) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno por 1 hora. La mezcla de reacción fue filtrada a través de un tapón de CELITA, que

fue lavado con metanol. El filtrado fue concentrado y purificado mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 0 a 10% metanol/etil acetato) para dar terc-*butil* éster del ácido 2-[5-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (0.3027 g): LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{29}H_{41}N_4O_4Si$: 537.47 ($M+H^+$); Encontrado: 537.0 ($M+H^+$).

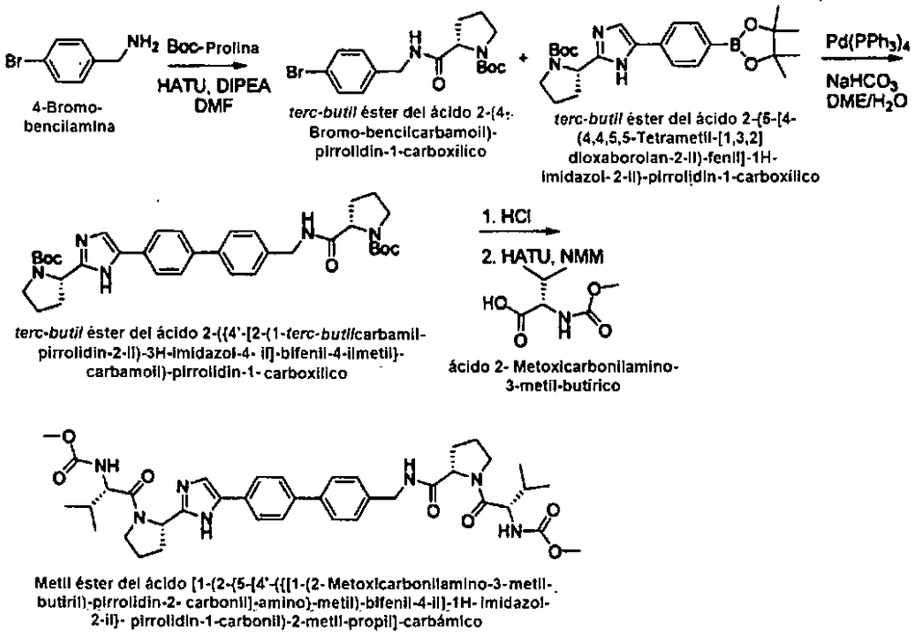
***ter-butil* éster del ácido 2-[4-(4-{4-[2-(1-terc-*butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-2-oxo-2H-piridin-1-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico**: A una solución de terc-*butil* éster del ácido 2-[5-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (0.3027 g) en etanol (5.0 mL) se le agregó hidróxido de tetrabutilamonio (0.375 mL de solución 1.5 M) y la mezcla de reacción se agitó por 1 hora, luego se concentró para dar un aceite incoloro. El residuo fue liofilizado desde acetonitrilo para dar un residuo amarillo. A este residuo se le agregó terc-*butil* éster del ácido 2-[4-Bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (0.301 g, preparado mediante la reacción de terc-*butil* éster del ácido 2-(4-Bromo-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (preparado de acuerdo con WO2008021927 A2) con 2-(trimetilsilil)etoxilmetil cloruro usando hidruro de sodio en DMF) y la mezcla se co-evaporó con tolueno (15 mL). Se agregaron DMF (1.0 mL) y yoduro de cobre (I) (0.035 g) y la mezcla de reacción se agitó a 95°C por 24 horas, protegido de la luz. A la mezcla de reacción se le agregó yoduro de tetrabutilamonio (50 mg) y la reacción continuó por 2 días. Se agregó más terc-*butil* éster del ácido 2-[4-Bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (0.35 g) y yoduro de cobre (I) (0.050 g) y la reacción continuó por 24 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y diluida con etil acetato y se lavó con hidróxido de amonio 3N. La capa acuosa se retro-extrajo con etil acetato (2x). La capa orgánica combinada fue lavada con hidróxido de amonio 3N, H_2O, salmuera y se secó ($MgSO_4$) luego se

concentró y purificó mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 0 a 10% isopropanol/hexano) para dar el producto impuero que fue repurificado mediante HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 25 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar terc-*butil* éster del ácido 2-[4-(4-{4-[2-(1-terc-*butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-2-oxo-2H-piridin-1-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (0.042g): LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{47}H_{72}N_7O_7Si_2$: 903.28 ($M+H^+$); Encontrado: 902.2, 903.2 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: terc-*butil* éster del ácido 2-[4-(4-{4-[2-(1-terc-*butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-2-oxo-2H-piridin-1-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (0.042g) en diclorometano (1.0 mL) se trató con ácido trifluoroacético (0.3 mL) por 7 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada y secada por 1 hora al vacío. El residuo se disolvió en DMF (0.7 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (0.013 g), 4-metilmorfolina (0.024 mL), seguida por HATU (0.028 g). La mezcla de reacción se agitó por 45 minutos a temperatura ambiente y luego se agregó más 4-metilmorfolina (0.024 mL). La reacción continuó por 30 minutos, se diluyó con etil acetato y se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio, salmuera y se secó ($MgSO_4$), concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico como la sal de bis-TFA (0.077 mg): RMN ^1H: 300 MHz, (CD_3OD) δ: 8.48 (d, J=7.2, 1H), 7.96-7.80 (m, 6H), 7.64 (s, 1H),

6.92-6.85 (m, 2H), 5.29-5.17 (m, 2H), 4.26-3.88 (m, 8H), 3.66 (s, 6H), 2.60-2.01 (m, 12H), 0.83-0.75 (m, 12 H); LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{39}H_{50}N_9O_7$: 756.86 ($M+H^+$); Encontrado: 756.3 ($M+H^+$).

Ejemplo AF1



***ter-butil* éster del ácido 2-(4-bromo-bencilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico**: A una mezcla de 4-Bromo-bencilamina (2.00 g), Boc-L-prolina (2.01 g), y 4-metilmorfolina (3.26 mL) en DMF (40 mL) se le agregó HATU (3.48 g). La mezcla de reacción se agitó por 45 minutos, luego se concentró, se diluyó con diclorometano y se lavó con H_2O/solución de bicarbonato de sodio saturada 10:1. La capa acuosa se retro-extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas fueron secadas ($MgSO_4$), concentradas y purificadas mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 50 a 100% etil acetato/hexanos) para dar terc-*butil* éster del ácido 2-(4-Bromo-

bencilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico (3.38 g): LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{17}H_{24}BrN_2NaO_3$: 405.29 (M+Na$^+$); Encontrado: 405.0 (M+Na$^+$).

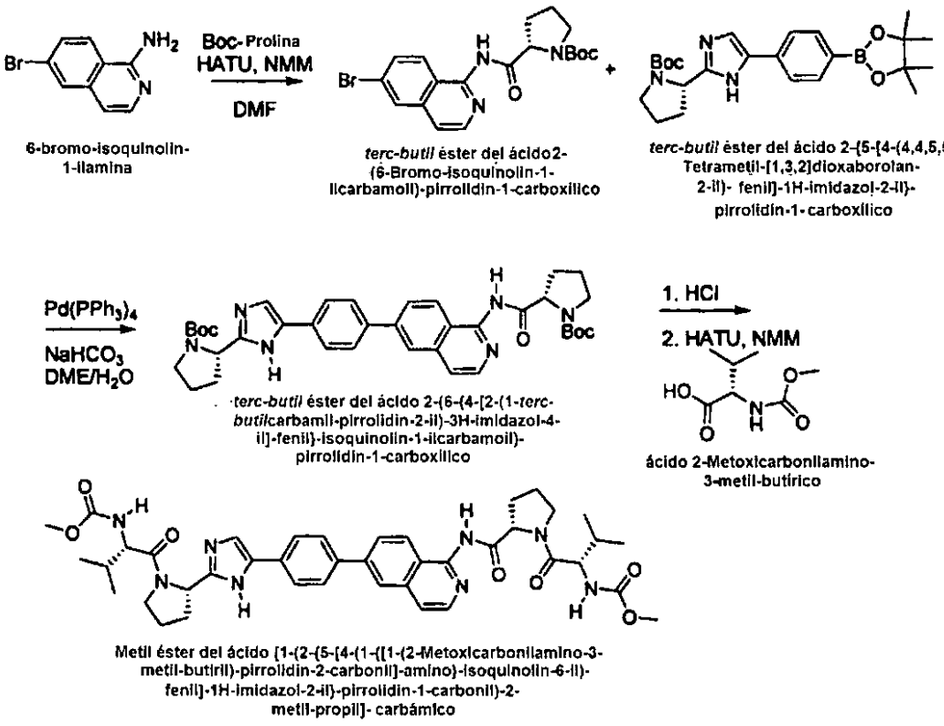
***ter-butil* éster del ácido 2-({4'-[2-(1-terc-*butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il metil}-carbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico**: Una mezcla de terc-*butil* éster del ácido 2-(4-bromo-bencilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico (0.257 g), terc-*butil* éster del ácido 2-{5-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (0.309 g, preparado de acuerdo con WO2008021927 A2), $NaHCO_3$ (0.186 g) y $Pd(PPh_3)_4$ (0.064 g) en H_2O (2.0 mL)/dimetoxietano (6.0 mL) se calentó a 80°C por 16 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y concentrada. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con H_2O. La capa acuosa se retro-extrajo con diclorometano y la capa orgánica combinada fue secada ($MgSO_4$), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 50 to 100% etil acetato/hexanos) para dar terc-*butil* éster del ácido 2-({4'-[2-(1-terc-*butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il metil}-carbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico (0.280 g): LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{35}H_{46}N_5O_5$: 616.76 (M+H$^+$); Encontrado: 616.1 (M+H$^+$).

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4'-({[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-metil)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: terc-*butil* éster del ácido 2-({4'-[2-(1-terc-*butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-ilmetil}-carbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico (0.280 g) en diclorometano (5.0 mL) se trató con HCl 4N en dioxano (3.0 mL) por 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada y se secó durante la noche al vacío para dar un polvo amarillo (0.2548 g). El polvo amarillo (0.129 g) se disolvió en DMF (2.0 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (0.090 g), 4-metilmorfolina (0.136 mL), seguido por HATU (0.192 g). La mezcla de reacción se agitó por 90 minutos a temperatura ambiente y luego se

concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se retro-extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas fueron secadas ($MgSO_4$), concentradas y purificadas mediante HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar metil éster del ácido [1-(2-{5-[4'-({[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-metil)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico como la sal de bis -TFA (0.089 mg). RMN ^1H: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ: 8.40-8.37 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.4, 2H), 7.72 (d, J=8.1, 2H), 7.63 (d, J=8.4, 2H), 7.37-7.29 (m, 3H), 4.90-4.87 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 3H), 4.03-3.95 (m, 4H), 3.90-3.80 (m, 3H), 3.53 (s, 6H), 2.30-1.80 (m, 10H), 0.90 (d, J=6.9, 3H), 0.86 (d, J=6.3, 3H), 0.78 (d, J=6.6, 3H), 0.68 (d, J=6.9, 3H).

LCMS-ESI$^-$: calculado para $C_{39}H_{50}N_7O_7$: 728.86 ($M-H^+$); Encontrado: 728.2 ($M-H^+$).

Ejemplo AG1



***terc-butil* éster del ácido 2-(6-bromo-isoquinolin-1-il carbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico**: A una mezcla de 6-bromo-isoquinolin-1-ilamina (0.80 g), Boc-L-prolina (0.803 g), y 4-metilmorfolina (0.83 mL) en DMF (10 mL) se le agregó HATU (1.39 g). La mezcla de reacción se agitó por 6 horas. Se añadieron Boc-L-prolina (0.803 g), 4-metilmorfolina (0.83 mL) y HATU (1.39 g) adicionales y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se disolvió en etil acetato y se lavó con H_2O/solución saturada de bicarbonato de sodio 10:1, 5% de solución de cloruro de litio, salmuera y se secó ($MgSO_4$), concentró y purificó mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 70% etil acetato/hexanos) para dar terc-*butil* éster del ácido 2-(6-Bromo-isoquinolin-1-il carbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico (1.74 g): LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{19}H_{23}BrN_3O_3$: 421.31 ($M+H^+$); Encontrado: 419.8, 421.8 ($M+H^+$).

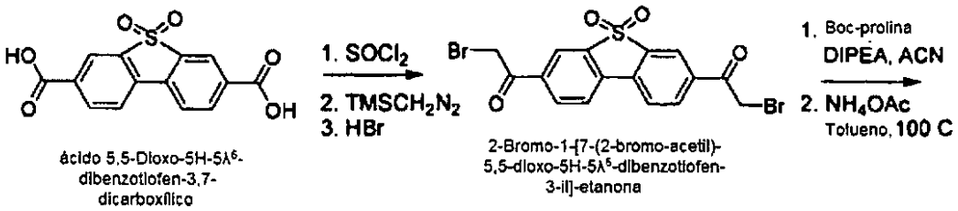
***terc-butil* éster del ácido 2-(6-{4-[2-(1-terc-*butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-isoquinolin-1-il carbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico**: Una mezcla de terc-*butil* éster del ácido 2-(6-Bromo-isoquinolin-1-il carbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico (0.426 g), terc-*butil* éster del ácido 2-{5-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (0.405 g, preparado de acuerdo con WO2008021927 A2), y $Pd(PPh_3)_4$ (0.053 g) en K_2CO_3 ac. 2M (1.4 mL)/dimetoxietano (3.0 mL) se calentó a 90°C por 16 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y diluida con etil acetato, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), concentró y purificó mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 50 a 100% etil acetato/hexanos) para dar terc-*butil* éster del ácido 2-(6-{4-[2-(1-terc-*butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-isoquinolin-1-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico (0.272 g): LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{37}H_{45}N_6O_5$: 653.78 ($M+H^+$); Encontrado: 653.1 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(1-{[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-isoquinolin-6-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: terc-*butil* éster del ácido 2-(6-{4-[2-(1-terc-*butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-isoquinolin-1-il carbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico (0.272 g) en diclorometano (5.0 mL) se trató con HCl 4N en dioxano (5.0 mL) por 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada y suspendida en etil éter. El sólido fue recolectado mediante filtración, se lavó con etil éter y se secó furante la noche al vacío para dar un polvo amarillo (0.2279 g). El polvo amarillo (0.1005 g) se disolvió en DMF (1.5 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (0.061 g), 4-metilmorfolina (0.092 mL), seguido por HATU (0.130 g). La mezcla de reacción se agitó por 1 hora a temperatura ambiente y luego se diluyó con etil acetato y se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio, salmuera y se secó ($MgSO_4$). La capa

orgánica fue concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(1-{[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-isoquinolin-6-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico como la sal de bis-TFA (0.093 mg).

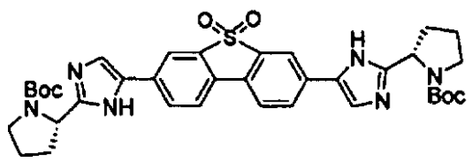
RMN ^1H: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ: 8.36 (s, 1H), 8.30-8.15 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.05-7.95 (m, 3H), 7.88 (d, J=8.7, 2H), 7.70 (d, J=8.4, 1H), 7.32 (d, J=8.7, 1H), 7.29 (d, J=8.7, 1H), 5.10-5.05 (m, 1H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.10-3.908 (m, 3H), 4.03-3.95 (m, 4H), 3.90-3.80 (m, 3H), 3.49 (s, 6H), 2.39-1.80 (m, 10H), 0.90-0.70 (m, 12H): LCMS-ESI$^-$: calculado para $C_{41}H_{51}N_8O_7$: 767.89 ($M+H^+$); Encontrado: 767.2 ($M+H^+$).

Ejemplo AH1

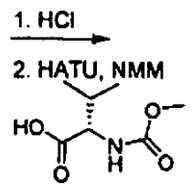


ácido 5,5-Dioxo-5H-5λ⁶-dibenzotiofen-3,7-dicarboxílico

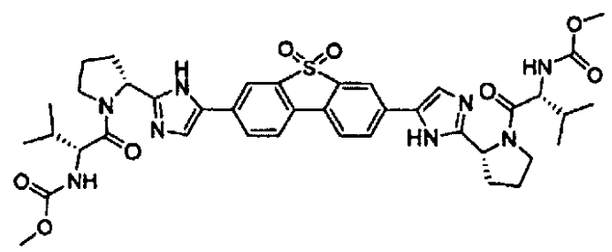
2-Bromo-1-[7-(2-bromo-acetil)-5,5-dioxo-5H-5λ⁶-dibenzotiofen-3-il]-etanona



terc-butil éster del ácido 2-(5-{7-[2-(1-*terc*-butil -carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-5,5-dioxo-5H-5λ⁶-dibenzotiofen-3-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico



ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico



metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-5,5-dioxo-5H-5λ⁶-dibenzotiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

2-Bromo-1-[7-(2-bromo-acetil)-5,5-dioxo-5H-5λ^6-dibenzotiofen-3-il]-etanona: Una mezcla de ácido 5,5-Dioxo-5H-5λ^6-dibenzotiofen-3,7-dicarboxílico (10.85 g, preparado de acuerdo con OL' Khouk et. Al. Russian J. Og. Chem. 2006, 42(8) 1164-1168) y oxalil cloruro (31.11 mL) en diclorometano (250 mL) que contiene DMF (0.2 mL) se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Se removió una pequeña cantidad de material sólido mediante filtración y el filtrado fue concentrado para dar un sólido marrón.

6B1

Este sólido marrón fue suspendido en diclorometano y enfriado hasta 0°C. A esta mezcla se le agregó (trimetilsilil)diazometano 2.0M en hexano (52.5 mL) y se tibió hasta temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue concentrada proporcionando un residuo marrón. El residuo marrón resultante fue suspendido en etil acetato (200 mL) y se enfrió hasta 0°C. Sr agregó ácido bromhídrico 5.7M en ácido acético (15.3 mL) lentamente, y se agitó por 1 hora a 0°C, luego 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue extinguida con bicarbonato de sodio sólido y se agitó por 30 minutos. Se adicionó solución saturada de bicarbonato de sodio, dando un precipitado marrón. El sólido fue recolectado, se lavó con H_2O, etil acetato y secado al vacío para dar 2-Bromo-1-[7-(2-bromo-acetil)-5,5-dioxo-5H-5λ^6-dibenzotiofen-3-il]-etanona como un sólido marrón (25 g): LCMS-ESI$^-$: calculado para $C_{16}H_{11}Br_2O_4S$: 459.12 ($M+H^+$); Encontrado: no se observó masa de producto.

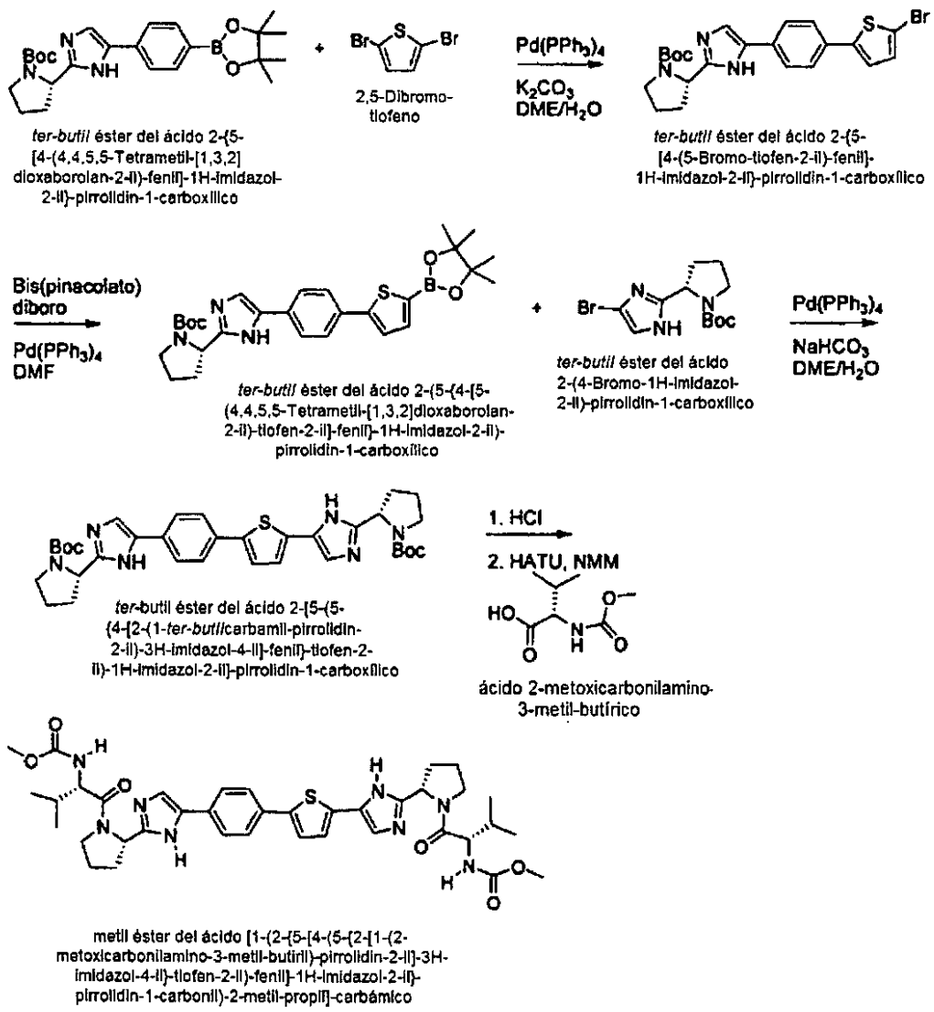
***terc-butil* éster del ácido 2-(5-{7-[2-(1-*terc*butil-carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-5,5-dioxo-5H-5λ^6-dibenzotiofen-3-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico**: Una mezcla de 2-Bromo-1-[7-(2-bromo-acetil)-5,5-dioxo-5H-5λ^6-dibenzotiofen-3-il]-etanona (25 g), Boc-L-prolina (15.82 g) y diisopropiletilamina (12.6 mL) en acetonitrilo (300 mL) se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada y el residuo se disolvió en etil acetato, se lavó con salmuera y retro-extrajo con etil acetato (3x). La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera, secada ($MgSO_4$) y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 800% etil acetato/hexanos) para dar espuma amarilla (10 g). LCMS-ESI$^-$: calculado para $C_{36}H_{41}N_2O_{12}S$: 725.79 ($M-H^+$); Encontrado: 725.1 ($M-H^+$). Una mezcla de la espuma amarilla (7 g) y acetato de amonio (3.72 g) en xilenos (20 mL) se agitó a 120°C por 3.5 horas y luego se enfrió. Se diluyó con etil acetato y se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con etil acetato (3x), luego diclorometano que contiene metanol (3x). La

capa orgánica combinada fue secada ($MgSO_4$), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 0 a 5% metanol/etil acetato) para dar terc-*butil* éster del ácido 2-(5-{7-[2-(1-terc-*butil*-carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-5,5-dioxo-5H-5λ^6-dibenzotiofen-3-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (4.56 g): LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{36}H_{43}N_6O_6S$: 687.82 ($M+H^+$); Encontrado: 687.0 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-5,5-dioxo-5H-5λ^6-dibenzotiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: terc-*butil* éster del ácido 2-(5-{7-[2-(1-*terc*butil-carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-5,5-dioxo-5H-5λ^6-dibenzotiofen-3-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (4.56 g) en diclorometano (50 mL) se trató con HCl 4N en dioxano (50 mL) por 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada, triturada con etil éter y el sólido naranja se secó durante la noche al vacío. Una porción de este sólido naranja (0.15g) se disolvió en DMF (2.5 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (0.187 g), 4-metilmorfolina (0.13 mL), seguido por HATU (0.184 g). La mezcla de reacción se agitó por 1 hora a temperatura ambiente y luego se diluyó con etil acetato, se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio, 5% de solución de cloruro de litio, salmuera, se secó ($MgSO_4$). La concentración y purificación mediante HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA) y la liofilización produjo metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-5,5-dioxo-5H-5λ^6-dibenzotiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico como la sal de bis-TFA (0.150 mg): RMN ^{1}H: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ: 8.40-8.14 (m, 8H), 7.33 (d, J=8.1, 2H), 5.13-5.10 (m, 2H), 4.13-4.07 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 2.34-1.98 (m, 10H), 0.85 (d, J=6.6, 6H), 0.81 (d, J=6.6, 6H).

LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{40}H_{49}N_8O_8S$: 801.92 ($M+H^+$); Encontrado: 801.2 ($M+H^+$).

Ejemplo AI1



***terc-butil* éster del ácido 2-{5-[4-(5-Bromo-tiofen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico**: Una mezcla de 2,5-Dibromo-tiofeno (4.93 g), terc-*butil* éster del ácido 2-{5-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (0.896 g, preparado de acuerdo con

WO2008021927 A2), y $Pd(PPh_3)_4$ (0.118 g) en K_2CO_3 2M (3.06 mL)/dimetoxietano (6.12 mL) se calentó a 90°C por 8 horas. La mezcla de reacción fue enfriada, diluida con etil acetato y se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), concentró y purificó mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 0 a 100% etil acetato/hexanos) para dar terc-*butil* éster del ácido 2-{5-[4-(5-Bromo-tiofen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (0.955 g): LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{22}H_{25}BrN_3O_2S$: 475.42 ($M+H^+$); Encontrado: 473.8, 475.9 ($M+H^+$).

***terc-butil* éster del ácido 2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-il]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico**: Una mezcla de terc-*butil* éster del ácido 2-{5-[4-(5-Bromo-tiofen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (0.4807 g), bis(pinacolato)diboro (0.54 g), $Pd(PPh_3)_4$ (0.058) y acetato de potasio (0.257 g) en 1,4-dioxano se calentó a 90°C por 16 horas. La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y se diluyó con etil acetato. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada ($MgSO_4$), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 to 80% etil acetato/hexanos) para dar *terc-butil* éster del ácido 2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-il]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0.3752 g) como una espuma marrón: LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{28}H_{37}BN_3O_4S$: 522.48 ($M+H^+$); Encontrado: 521.9 ($M+H^+$).

***terc-butil* éster del ácido 2-[5-(5-{4-[2-(1-terc-*butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-tiofen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico**: Una mezcla de terc-*butil* éster del ácido 2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-il]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0.1050 g), terc-*butil* éster del ácido 2-(4-Bromo-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0.070 g, preparado de acuerdo con WO2008021927 A2) y $Pd(PPh_3)_4$ (0.012 g) en solución de bicarbonato de sodio 2.0M (0.33 mL) y

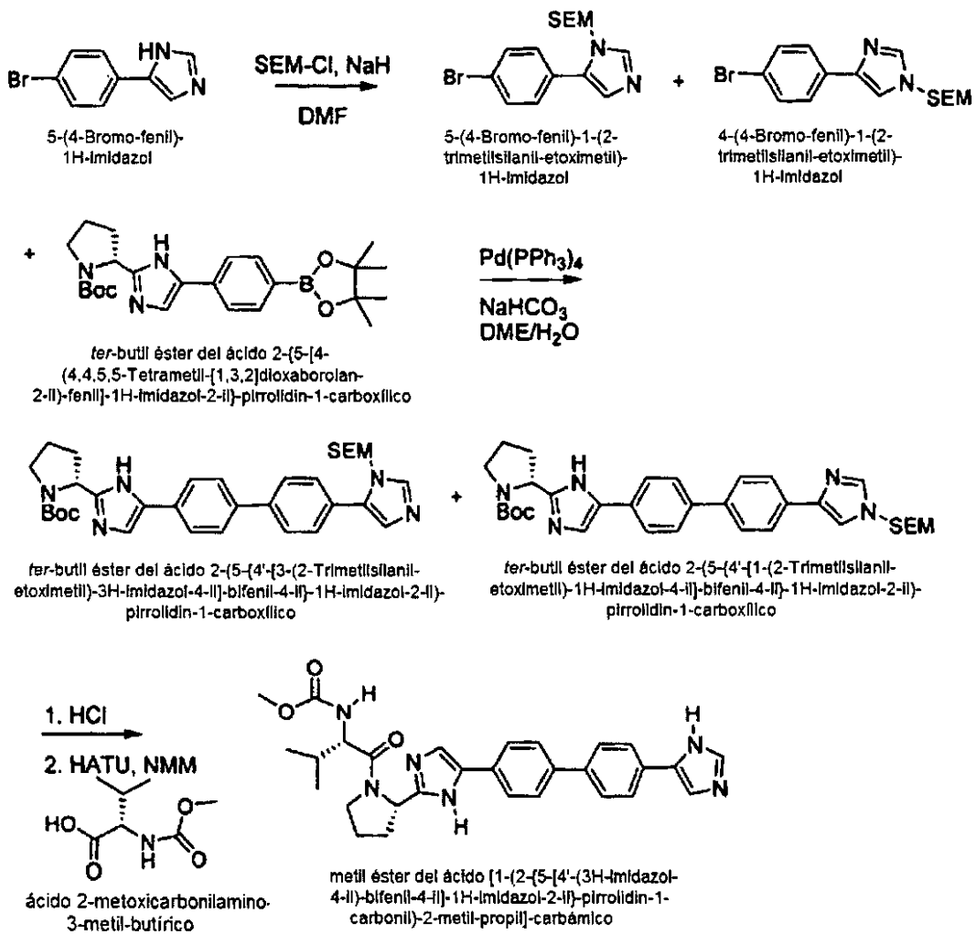
dimetoxietano (0.66 mL) se agitó bajo irradiación de microondas a 120°C por 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con etil acetato, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), concentró y purificó mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 50 to 100% etil acetato/hexanos) para dar terc-butil éster del ácido 2-[5-(5-{4-[2-(1-terc-*butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-tiofen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (0.069 g) como una espuma marrón: LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{34}H_{43}N_6O_4S$: 631.80 ($M+H^+$); Encontrado: 631.0 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(5-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-tiofen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: terc-butil éster del ácido 2-[5-(5-{4-[2-(1-terc-*butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-tiofen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (0.069 g) en diclorometano (3.0 mL) se trató con HCl 4N en dioxano (3.0 mL) por 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada y se secó durante la noche al vacío dar un sólido marrón rojizo (0.084 g). El residuo se disolvió en DMF (1.0 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (0.053 g), 4-metilmorfolina (0.083 mL), seguido por HATU (0.113 g). La mezcla de reacción se agitó por 1 hora a temperatura ambiente luego se diluyó con etil acetato, se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio, 5% de solución del cloruro de litio, salmuera, luego se secó ($MgSO_4$). La concentración y purificación mediante HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 5 to 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA) y liofilización produjo metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(5-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-tiofen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico como la sal de bis-TFA (0.040 mg).

RMN ^1H: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ: 8.09 (s, 1H), 7.81 (br s, 4H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.402-7.30 (m, 21H), 5.20-5.00 (m, 2H), 4.10 (q, J=6.9, 3H), 3.90-3.80 (m, 3H), 3.53 (s, 6H), 2.40-1.90 (m, 10H), 0.90-0.76 (m, 12H):

LCMS-ESI$^-$: calculado para $C_{38}H_{49}N_8O_6S$: 745.90 ($M+H^+$); Encontrado: 745.2 ($M+H^+$).

Ejemplo AJ1



5-(4-Bromo-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol y 4-(4-Bromo-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol: A una solución de 5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol (0.997 g) en DMF (15.0 mL) a 0°C se le agregó hidruro de sodio al 60% (0.197 g). Después de agitación por 5 minutos, se añadió 2-(trimetilsilil)etoxilmetil cloruro (1.18 mL) y la mezcla de reacción se

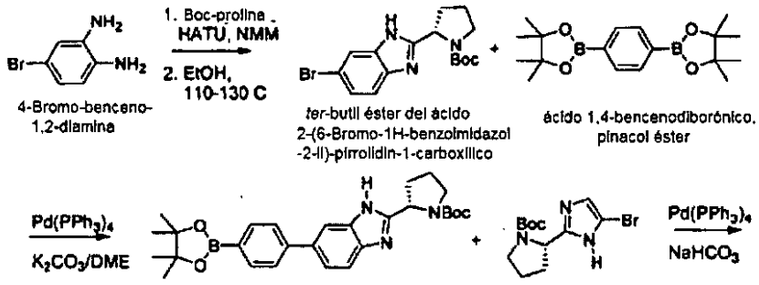
agitó por 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada, disuelta en etil acetato. La capa orgánica fue lavada con solución de cloruro de litio al 5% (2x), salmuera y se secó ($MgSO_4$). Fue concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, etil acetato/hexanos) para dar una mezcla 1:1 de 5-(4-Bromo-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol y 4-(4-Bromo-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol (0.89 g): LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{15}H_{22}BrN_2OSi$: 354.33 ($M+H^+$); Encontrado: no se observó masa de producto.

***terc-butil* éster del ácido 2-(5-{4'-[3-(2-Trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico y terc-butil éster del ácido 2-(5-{4'-[1-(2-Trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico**: Una mezcla 1:1 de 5-(4-Bromo-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol y 4-(4-Bromo-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol (0.145 g), terc-butil éster del ácido 2-{5-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (0.150 g, preparado de acuerdo con WO2008021927 A2) y $Pd(PPh_3)_4$ (0.020 g) in solución ac. de K_2CO_3 (0.51 mL)/ dimetoxietano (1.5 mL) se calentó a 80°C por 18 horas. La mezcla de reacción fue enfriada, filtrada, diluida con etil acetato, lavada con salmuera, secada ($MgSO_4$) y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 50 a 100% etil acetato/hexanos) para dar una mezcla 1:1 terc-butil éster del ácido 2-(5-{4'-[3-(2-Trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico y terc-butil éster del ácido 2-(5-{4'-[1-(2-Trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0.0998 g): LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{33}H_{44}N_5O_3Si$: 586.82 ($M+H^+$); Encontrado: 586.0 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4'-(3H-Imidazol-4-il)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Una mezcla 1:1 de

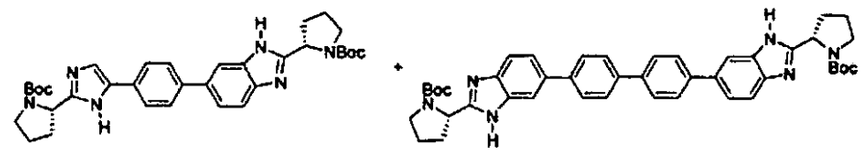
terc-butil éster del ácido 2-(5-{4'-[3-(2-Trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico y terc-butil éster del ácido 2-(5-{4'-[1-(2-Trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0.0998 g) en diclorometano (3.0 mL) se trató con ácido trifluoroacético (3.0mL) por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada, co-evaporada con acetonitrilo y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA) y concentrada para dar una película amarilla (0.087 g). El residuo se disolvió en DMF (1.0 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (0.023 g), 4-metilmorfolina (0.055 mL), seguido por HATU (0.049 g). La mezcla de reacción se agitó por 1 hora a temperatura ambiente, se diluyó con etil acetato y se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio, salmuera y se secó ($MgSO_4$), concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar metil éster del ácido [1-(2-{5-[4'-(3H-Imidazol-4-il)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico como la sal de bis-TFA (0.016 mg): RMN ^1H: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ: 9.10 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.93-7.80 (m, 8H), 7.32 (d, J=7.8, 1H), 5.20-5.12 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.40-1.85 (m, 6H), 0.83 (d, J=7.2, 3H), 0.80 (d, J=6.9, 3H): LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{29}H_{33}N_6O_3$: 513.61 ($M+H^+$); Encontrado: 513.1 ($M+H^+$).

Ejemplos AK1 y AL1



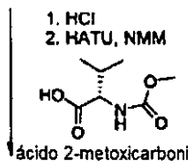
ter-butil éster del ácido 2-(6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico

ter-butil éster del ácido 2-(5-Bromo-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico

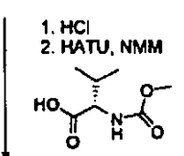


ter-butil éster del ácido 2-(6-{4-[2-(1-*ter-butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico

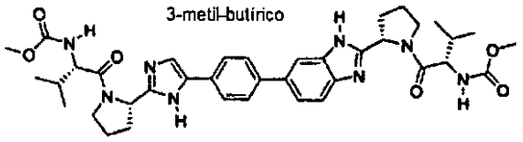
ter-butil éster del ácido 2-(6-{4'-[2-(1-*ter-butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-bifenil-4-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico



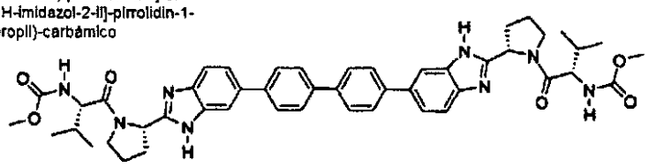
ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico



ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico



metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico



Metil éster del ácido (1-{2-[6-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-bifenil-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

***terc-butil* éster del ácido 2-(6-Bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico**: A una mezcla de 4-Bromo-benceno-1,2-diamina (5.0 g), Boc-L-prolina (6.0 g), y 4-metilmorfolina (5.88 mL) en DMF (100 mL) se le agregó HATU (10.7 g). La mezcla de reacción se agitó por 16 horas y luego se concentró. El residuo se disolvió en etil acetato y se lavó con solución del cloruro de litio al 5% (2x), salmuera y se secó (MgSO4), concentró y purificó mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 30 a 60% etil acetato/hexanos) hasta una espuma marrón oscura. La espuma marrón se disolvió en etanol (100 mL) y se calentó en un tubo sellado a 110-130°C por 2 días. La mezcla de reacción fue enfriada y concentrada. El residuo se disolvió en etil acetato y se extrajo con HCl 1N (3x). La capa acuosa fue basificada con solución de NaOH al 50% hasta pH 10 y se extrajo con etil acetato (2x). La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 0 a 10% isopropanol/hexanos) para dar terc-butil éster del ácido 2-(6-Bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (6.5 g) como una espuma blanca opaca: LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{16}H_{21}BrN_3O_2$: 367.26 ($M+H^+$); Encontrado: 365.8, 367.8 ($M+H^+$).

***terc-butil* éster del ácido 2-{6-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico**: Una mezcla de terc-butil éster del ácido 2-(6-Bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0.257 g), ácido 1,4-bencenodiborónico, pinacol éster (1.158 g), $Pd(PPh_3)_4$ (0.041 g) y carbonato de potasio (0.485 g) en H_2O (2.0 mL)/dimetoxietano (5.0 mL) se calentó en un microondas a 120°C por 30 minutos. La mezcla de reacción fue enfriada y diluida con etil acetato, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), concentró y purificó mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 70% etil acetato/hexanos) para dar terc-butil éster del ácido 2-{6-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol-2-il}-

pirrolidin-1-carboxílico (0.187 g): LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{28}H_{37}BN_3O_4$: 490.42 ($M+H^+$); Encontrado: 490.0 ($M+H^+$).

***terc-butil* éster del ácido 2-(6-{4-[2-(1-terc-*butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico**: Una mezcla de terc-butil éster del ácido 2-{6-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (0.116 g), terc-butil éster del ácido 2-(5-Bromo-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0.112 g, preparado de acuerdo con WO2008021927 A2) y $Pd(PPh_3)_4$ (0.014 g) en solución 2.0M de carbonato de potasio (0.35 mL) y dimetoxietano (1.0 mL) se calentó a 90°C por 6 horas. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ adicional (0.014 g) y la reacción continuó por 12 horas. La mezcla de reacción fue enfriada, diluida con etil acetato, lavada con H_2O, salmuera, secada ($MgSO_4$), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 1 a 30% isopropanol/hexanos) y HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA) para dar terc-butil éster del ácido 2-(6-{4-[2-(1-terc-*butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0.035 g) como una sal de bis-TFA: LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{34}H_{43}N_6O_4$: 599.74 ($M+H^+$); Encontrado: 599.1 ($M+H^+$). También se aisló un subproducto y se determinó que era terc-butil éster del ácido 2-(6-{4'-[2-(1-terc-*butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-bifenil-4-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0.013 g) como la sal de bis-TFA: LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{44}H_{49}N_6O_4$: 725.89. ($M+H^+$); Encontrado: 725.1 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: terc-butil éster del ácido 2-(6-{4-[2-(1-terc-*butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0.035 g) en diclorometano (1.0 mL)

se trató con HCl 4N en dioxano (1.0 mL) por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada y secada al vació. El residuo se disolvió en DMF (1.0 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (0.0155 g), 4-metilmorfolina (0.023 mL), seguido por HATU (0.033 g). La mezcla de reacción se agitó por 1 hora a temperatura ambiente y luego se diluyó con etil acetato y se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio, solución de cloruro de litio al 5%, salmuera y se secó ($MgSO_4$). La capa orgánica fue concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico como la sal de bis-TFA (0.0226 g).

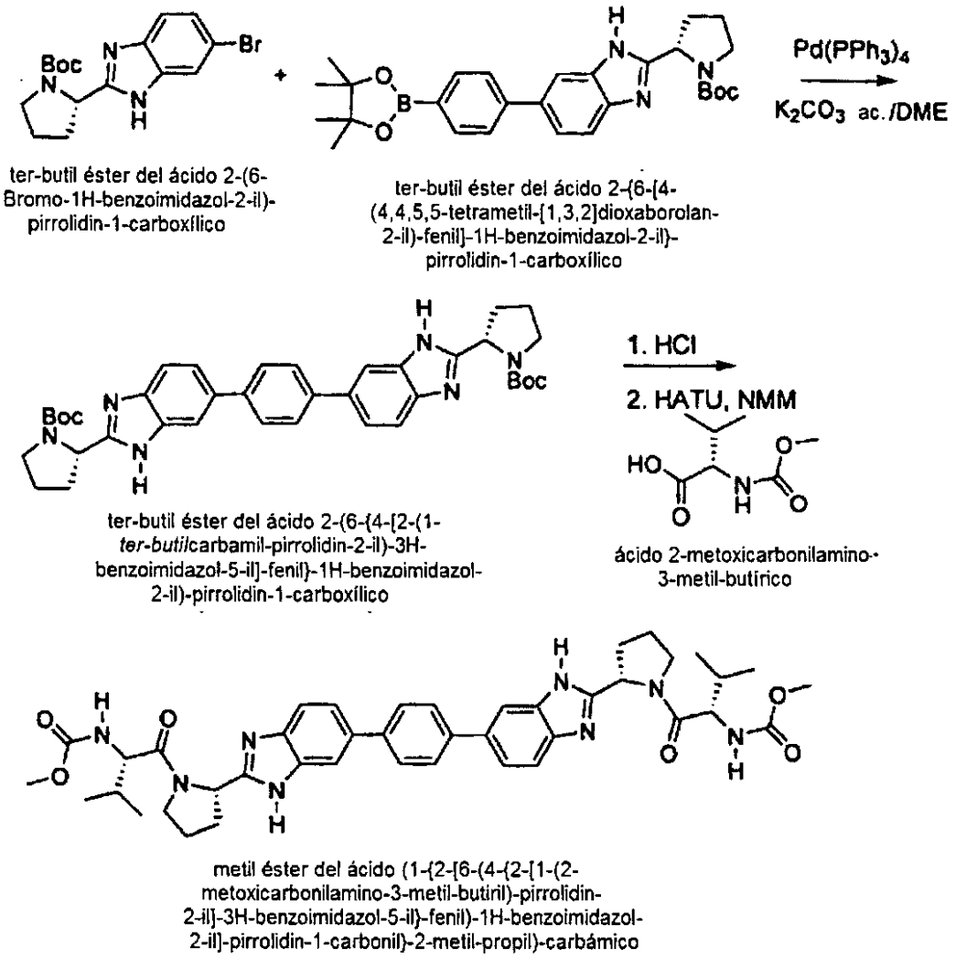
RMN ^1H: 300 MHz, (CD_3OD) δ: 7.98 (s, 1H), 7.90-7.70 (m, 8H), 5.32 (t, J=6.9, 1H), 5.21 (t, J=6.9, 1H), 4.22 (dd, J=10.8, 6.9, 2H), 4.10-3.80 (m, 4H), 3.61 (s, 6H), 2.65-1.80 (m, 10H), 0.950-0.80 (m, 12H): LCMS-ESI$^-$: calculado para $C_{38}H_{49}N_8O_6$: 713.84 ($M+H^+$); Encontrado: 713.3 ($M+H^+$).

Ejemplo AL1

Metil éster del ácido (1-{2-[6-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-bifenil-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: terc-butil éster del ácido 2-(6-{4'-[2-(1-terc-*butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-bifenil-4-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0.013 g) en diclorometano (1.0 mL) se trató con HCl 4N en dioxano (1.0 mL) por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada y secada al vacío. El residuo se disolvió en DMF (1.0 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (0.0155 g), 4-metilmorfolina (0.023 mL), seguida por HATU (0.033 g). Después de agitación

por 1 hora a temperatura ambiente, se agregaron ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (0.0155 g), HATU (0.033 g) adicionales, seguidos por 4-metilmorfolina (0.023 mL). Después de agitación por 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con etil acetato y se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio, solución de cloruro de litio al 5%, salmuera y se secó ($MgSO_4$). La capa orgánica fue concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar metil éster del ácido (1-{2-[6-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-bifenil-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico como la sal de bis-TFA (0.0106 g). RMN ^1H: 300 MHz, (CD_3OD) δ: 8.00 (s, 2H), 7.90-7.70 (m, 14H), 5.40-5.35 (m, 2H), 4.28 (d, J=7.2, 2H), 4.15-3.85 (m, 5H), 3.67 (s, 6H), 2.65-2.06 (m, 10H), 0.95 (d, J=6.6, 6H), 0.88 (d, J=6.6, 6H): LCMS-ESI$^-$: calculado para $C_{48}H_{55}N_8O_6$: 839.99 ($M+H^+$); Encontrado: 839.4 ($M+H^+$).

Ejemplo AM1



ter-butil éster del ácido 2-(6-Bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico

ter-butil éster del ácido 2-{6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico

ter-butil éster del ácido 2-(6-{4-[2-(1-*ter-butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico

ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico

metil éster del ácido (1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-fenil)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

***terc-butil* éster del ácido 2-(6-{4-[2-(1-terc-*butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico**:

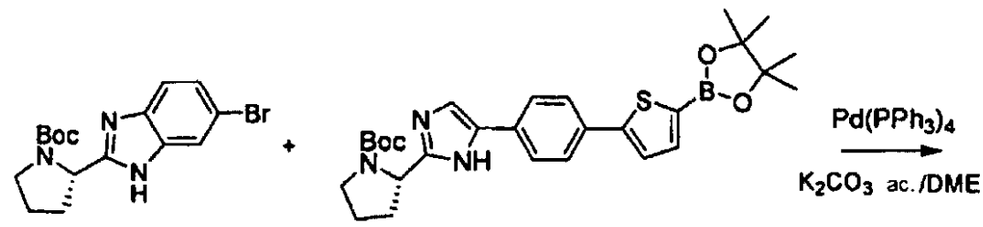
Una mezcla de terc-butil éster del ácido 2-{6-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (0.058 g), terc-butil éster del ácido 2-(6-Bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0.052 g) y Pd(PPh3)4 (0.0069 g) en solución 2.0M de carbonato de potasio (0.18 mL) y dimetoxietano (0.36 mL) se calentó en microondas a

110°C por 30 minutos, luego a 120°C por 60 minutos. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ adicional (0.069 g) y la reacción se calentó convencionalmente a 90°C por 12 horas. La mezcla de reacción fue enfriada, diluida con etil acetato, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), fue concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 1 a 20% isopropanol/hexanos) y HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA) para dar terc-butil éster del ácido 2-(6-{4-[2-(1-terc-*butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0.0315 g) como una sal de bis-TFA: LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{38}H_{45}N_6O_4$: 649.79 ($M+H^+$); Encontrado: 649.1 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido (1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-fenil)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Una solución de terc-butil éster del ácido 2-(6-{4-[2-(1-terc-*butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0.0315 g) en diclorometano (2.0 mL) se trató con HCl 4N en dioxano (1.0 mL) por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada y secada al vacío. El residuo se disolvió en DMF (1.0 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (0.0128 g), 4-metilmorfolina (0.023 mL), seguido por HATU (0.027 g). La mezcla de reacción se agitó por 1 hora a temperatura ambiente y se agregó 4-metilmorfolina (0.023 mL) adicional. Después de agitación por 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con etil acetato y se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio, solución de cloruro de litio al 5%, salmuera y se secó ($MgSO_4$). La capa orgánica fue concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar metil éster del ácido (1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-fenil)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico como la sal de bis-TFA (0.0263 g). RMN ^1H: 300 MHz,

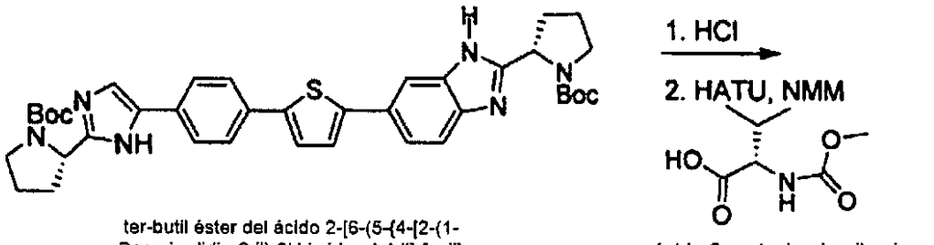
(CD_3OD) δ: 8.00 (s, 2H), 7.90-7.70 (m, 8H), 5.40-5.35 (m, 2H), 4.28 (d, J=7.2, 2H), 4.15-3.85 (m, 4H), 3.67 (s, 6H), 2.65-2.06 (m, 10H), 0.95 (d, J=6.6, 6H), 0.88 (d, J=6.6, 6H): LCMS-ESI$^-$: calculado para $C_{42}H_{51}N_8O_6$: 763.90 ($M+H^+$); Encontrado: 763.3 ($M+H^+$).

Ejemplo AN1



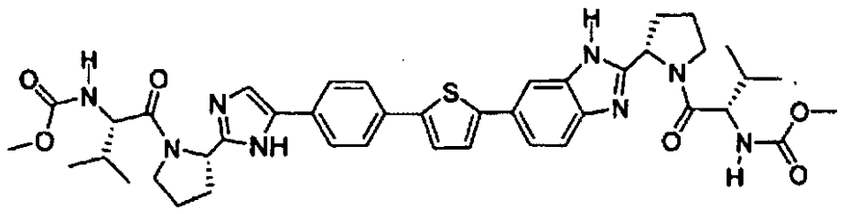
ter-butil éster del ácido 2-(6-Bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico

ter-butil éster del ácido 2-[6-(5-{4-[2-(1-Fomil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-tiofen-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico



ter-butil éster del ácido 2-[6-(5-{4-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-tiofen-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico

ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico



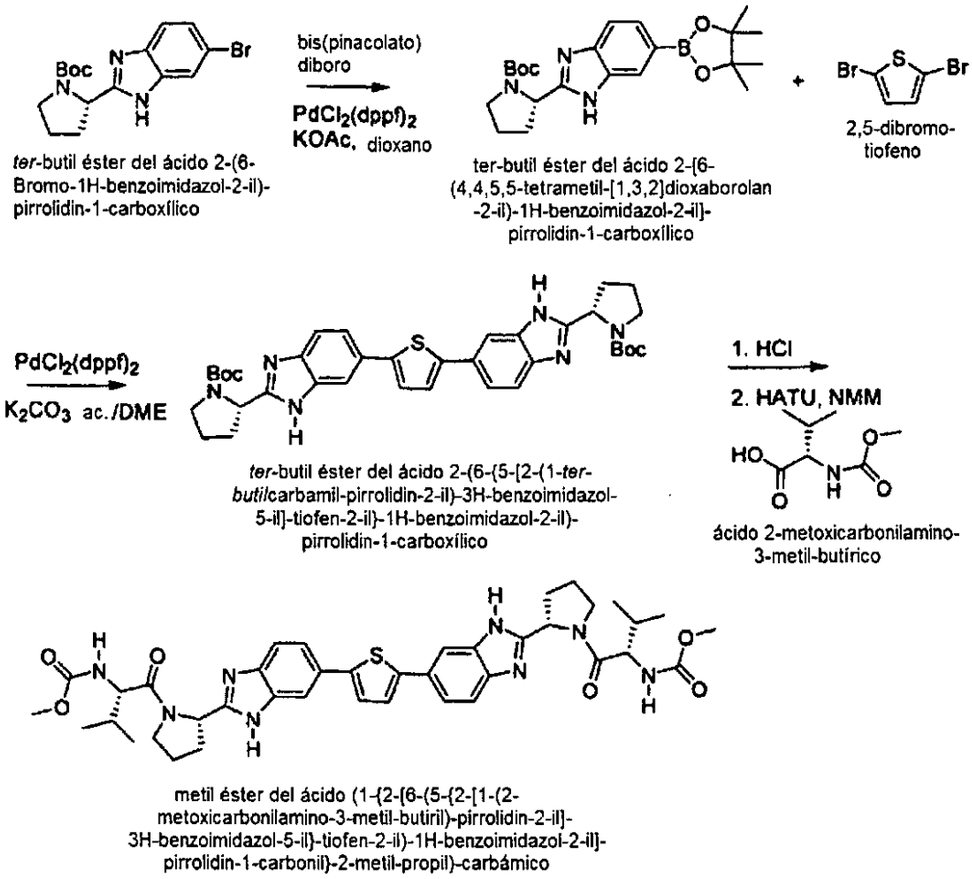
metil éster del ácido [1-(2-{6-[5-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-tiofen-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

***terc-butil* éster del ácido 2-[6-(5-{4-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-tiofen-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico**: Una mezcla de terc-butil éster del ácido 2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-il]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0.110 g), terc-butil éster del ácido 2-(6-Bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0.115 g) y $Pd(PPh_3)_4$ (0.012 g) en solución 2.0M de carbonato de potasio (0.32 mL) y dimetoxietano (0.64 mL) se calentó en microondas a 110°C por 30 minutos. La mezcla de reacción fue enfriada, diluida con etil acetato, lavada con salmuera, secada ($MgSO_4$), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 50 a 100% etil acetato/hexanos) y HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA) para dar terc-butil éster del ácido 2-[6-(5-{4-[2-(1-Fomil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-tiofen-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (0.085 g) como una sal de bis-TFA: LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{38}H_{45}N_6O_4S$: 681.86 ($M+H^+$); Encontrado: 681.0 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido [1-(2-{6-[5-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-tiofen-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Una solución de terc-butil éster del ácido 2-[6-(5-{4-[2-(1-Fomil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-tiofen-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (0.085 g) en diclorometano (2.0 mL) se trató con HCl 4N en dioxano (2.0 mL) por 1.5 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada y secada al vacío. El residuo se disolvió en DMF (1.0 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (0.033 g), 4-metilmorfolina (0.060 mL), seguida por HATU (0.070 g). La mezcla de reacción se agitó por 45 minutos a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se diluyó con etil acetato y se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio, solución de cloruro de litio al 5%, salmuera y se secó ($MgSO_4$). La capa orgánica fue concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (Gemini,

5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar metil éster del ácido [1-(2-{6-[5-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-tiofen-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico como la sal de bis-TFA (0.048 mg): RMN ^{1}H: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ: 8.09 (br s, 1H), 7.90-7.75 (m, 8H), 7.70-7.55 (m, 4H), 7.34 (d, J=8.1, 2H), 5.25-5.10 (m, 2H), 4.20-4.15 (m, 4H), 4.15-3.85 (m, 4H), 3.54 (s, 6H), 2.50-1.85 (m, 10H), 0.87-0.75 (m, 12H): LCMS-ESI$^-$: calculado para $C_{42}H_{51}N_8O_6S$: 795.96 (M+H$^+$); Encontrado: 795.2 (M+H$^+$).

Ejemplo AO1



ter-butil éster del ácido 2-(6-Bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico

ter-butil éster del ácido 2-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

ter-butil éster del ácido 2-(6-{5-[2-(1-*ter*-*butil*carbamil-pirrolidin-2-il}-3H-benzoimidazol-5-il]-tiofen-2-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico

ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico

metil éster del ácido (1-{2-[6-(5-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-tiofen-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

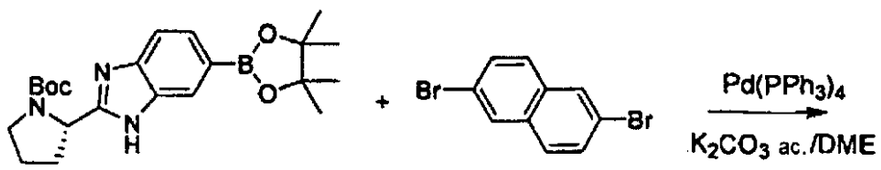
***terc-butil* éster del ácido 2-[6-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico**: Una mezcla de terc-butil éster del ácido 2-(6-Bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0.450 g), bis(pinacolato)diboro (0.655 g), $PdCl_2$(dppf) (0.050 g) y acetato de potasio (0.314 g) en 1,4-dioxano se calentó a 90°C por 16 horas. La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y diluida con etil acetato. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada ($MgSO_4$), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 30 a 70% etil acetato/hexanos) para dar terc-butil éster del ácido 2-[6-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (0.452 g) como una espuma blanca opaca: LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{22}H_{33}BN_3O_4$: 414.32 ($M+H^+$); Encontrado: 414.0 ($M+H^+$).

***terc-butil* éster del ácido 2-(6-{5-[2-(1-terc-*butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-tiofen-2-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico**: Una mezcla de terc-butil éster del ácido 2-[6-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (0.149 g), 2,5-Dibromo-tiofeno (0.035 g) y $PdCl_2(dppf)_2$ (0.006 g) en solución 2.0M de carbonato de potasio (0.36 mL) y dimetoxietano (1.0 mL) se calentó a 90°C por 18 horas. Se agregó solución 2M de carbonato de potasio (0.36 mL) y $PdCl_2$(dppf) (0.006 g) adicionales y la reacción continuó por 48 horas. La mezcla de reacción fue enfriada, diluida con etil acetato, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), concentró y purificó usando HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA) para dar terc-butil éster del ácido 2-(6-{5-[2-(1-terc-*butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-tiofen-2-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0.0475 g) como una sal de bis-TFA: LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{36}H_{43}N_6O_4S$: 655.82 ($M+H^+$); Encontrado: 655.0 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido (1-{2-[6-(5-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-tiofen-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Una solución de terc-butil éster del ácido 2-(6-{5-[2-(1-terc-*butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-tiofen-2-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0.0475 g) en diclorometano (1.0 mL) se trató con HCl 4N en dioxano (1.0 mL) por 1.5 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada y secada al vacío. El residuo se disolvió en DMF (1.0 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (0.0196 g), 4-metilmorfolina (0.035 mL), seguida por HATU (0.042 g). La mezcla de reacción se agitó por 1 hora a temperatura ambiente y se agregó 4-metilmorfolina (0.023 mL) adicional. Después de agitación por 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con etil acetato y se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio, solución de cloruro de litio al 5%, salmuera y se secó ($MgSO_4$). La capa orgánica fue concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar metil éster del ácido (1-{2-[6-(5-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-tiofen-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico como la sal de bis-TFA (0.0296 g): RMN ^1H: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ: 7.91(s, 2H), 7.71 (s, 4H), 7.61 (s, 2H), 7.35 (d, J=9.0, 2H), 5.25-5.15 (m, 2H), 4.15-4.00 (m, 4H), 3.95-3.75 (m, 4H), 3.54 (s, 6H), 2.25-1.85 (m, 10H), 0.83 (d, J=6.6, 6H), 0.79 (d, J=6.9, 6H); LCMS-ESI$^-$: calculado para $C_{40}H_{49}N_8O_6S$: 769.92 ($M+H^+$); Encontrado: 769.2 ($M+H^+$).

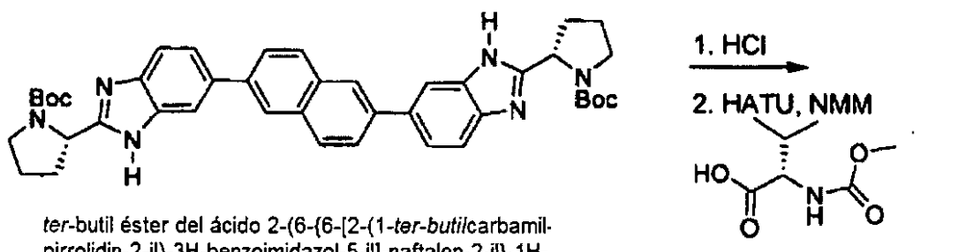
701

Ejemplo AP1



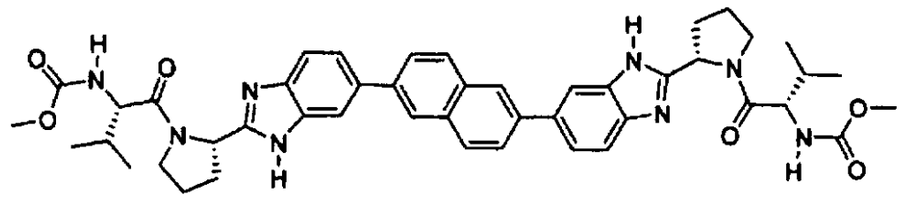
ter-butil éster del ácido 2-[6-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

2,6-dibromo-naftaleno



ter-butil éster del ácido 2-(6-{6-[2-(1-*ter-butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-naftalen-2-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico

ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico



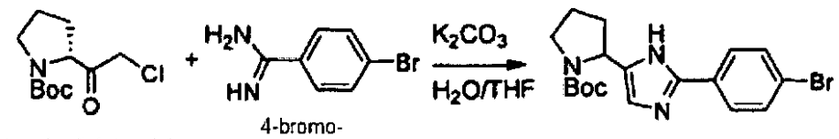
metil éster del ácido (1-{2-[6-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-naftalen-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

***terc-butil* éster del ácido 2-(6-{6-[2-(1-terc-*butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-naftalen-2-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico**: Una mezcla de terc-butil éster del ácido 2-[6-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (0.170 g), 2,6-dibromo-naftaleno (0.047 g) y $Pd(PPh_3)_4$ (0.0095 g) en solución 2.0M de carbonato de potasio (0.41 mL) y dimetoxietano (0.8 mL) se calentó en microondas a 110°C por 40 minutos. La mezcla de reacción fue enfriada,

diluida con etil acetato, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), fue concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 50 a 100% etil acetato/hexanos) para dar terc-butil éster del ácido 2-(6-{6-[2-(1-terc-*butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-naftalen-2-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0.0961 g) como una película amarilla: LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{42}H_{47}N_6O_4$: 699.85 ($M+H^+$); Encontrado: 699.1 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido (1-{2-[6-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-naftalen-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Una solución de terc-butil éster del ácido 2-(6-{6-[2-(1-terc-*butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-naftalen-2-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0.0961 g) en diclorometano (2.0 mL) se trató con HCl 4N en dioxano (1.0 mL) por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada y secada al vacío. El residuo se disolvió en DMF (1.1 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (0.0501 g), 4-metilmorfolina (0.091 mL), seguida por HATU (0.107 g). La mezcla de reacción se agitó por 1 hora a temperatura ambiente, se diluyó con etil acetato y se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio, solución de cloruro de litio al 5%, salmuera y se secó ($MgSO_4$). La capa orgánica fue concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar metil éster del ácido (1-{2-[6-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-naftalen-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico como la sal de bis-TFA (0.035 mg): RMN ^1H: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ: 8.33 (s, 2H), 8.18-8.01 (m, 4H), 7.95-7.80 (m, 5H), 7.35 (d, J=8.70, 2H), 5.25-5.15 (m, 2H), 4.20-4.00 (m, 4H), 3.95-3.75 (m, 4H), 3.55 (s, 6H), 2.55-1.90 (m, 10H), 0.84 (d, J=6.6, 6H), 0.79 (d, J=6.9, 6H); LCMS-ESI$^-$: calculado para $C_{46}H_{53}N_8O_6$: 813.96 ($M+H^+$); Encontrado: 813.3 ($M+H^+$).

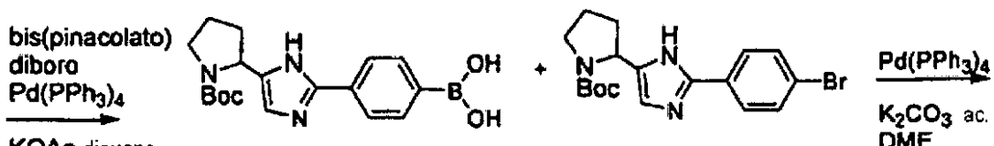
Ejemplo AQ1



terc-butil éster del ácido 2-(2-cloro-acetil)-pirrolidin-1-carboxílico

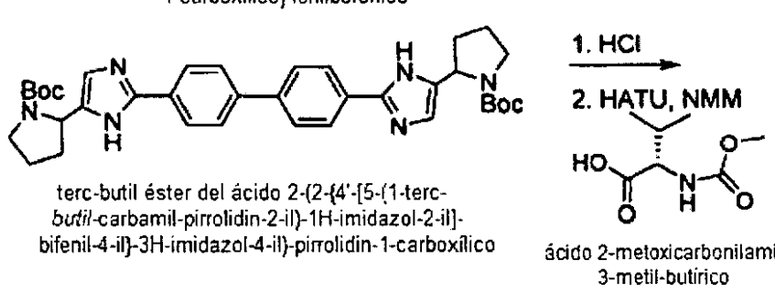
4-bromo-benzamidina

terc-butil éster del ácido 2-[2-(4-Bromo-fenil)-3H-imidazol-4-il]-pirrolidin-1-carboxílico



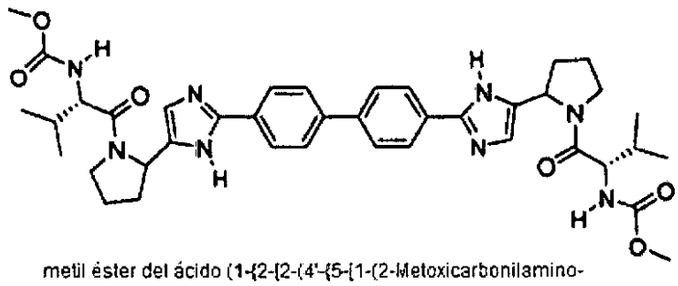
ácido 4-[terc-butil éster del ácido 2-(3H-Imidazol-4-il)-pirrolidin-1-carboxílico]-fenilborónico

terc-butil éster del ácido 2-[2-(4-Bromo-fenil)-3H-imidazol-4-il]-pirrolidin-1-carboxílico



terc-butil éster del ácido 2-(2-{4'-[5-(1-terc-*butil*-carbamil-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-2-il]-bifenil-4-il}-3H-imidazol-4-il)-pirrolidin-1-carboxílico

ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico



metil éster del ácido (1-{2-[2-(4'-{5-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-2-il}-bifenil-4-il)-3H-imidazol-4-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

5 ***terc-butil* éster del ácido 2-[2-(4-Bromo-fenil)-3H-imidazol-4-il]-pirrolidin-1-carboxílico**: Una mezcla de 4-bromo-benzamidina (0.202 g) y carbonato de potasio (0.237 g) en H_2O (0.286 mL) y THF (1.1 mL) se calentó hasta 65°C. Se

agregó terc-butil éster del ácido 2-(2-cloro-acetil)-pirrolidin-1-carboxílico (0.106 g) en THF (0.7 mL) durante 1 hora y la mezcla de reacción se calentó a 65°C por 18 horas. La mezcla de reacción fue concentrada hasta ~ 0.5 mL y se extrajo con etil acetato. La capa orgánica fue lavada con H_2O, salmuera y secada ($MgSO_4$), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 100% etil acetato/hexanos) para dar terc-butil éster del ácido 2-[2-(4-Bromo-fenil)-3H-imidazol-4-il]-pirrolidin-1-carboxílico (0.075 g) como una película naranja: LCMS-ESI$^-$: calculado para $C_{18}H_{23}BrN_3O_2$: 393.30 ($M+H^+$); Encontrado: 391.8, 393.83 ($M+H^+$).

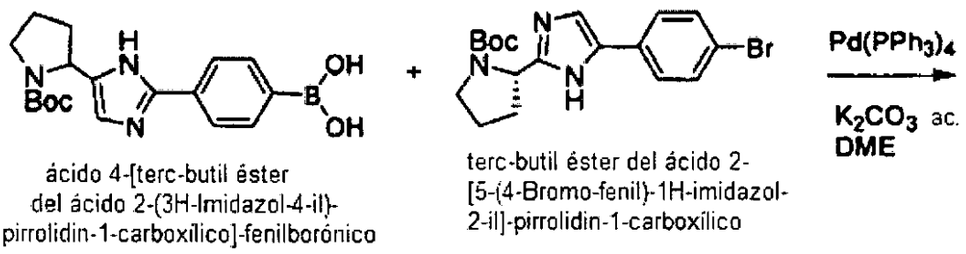
Ácido 4-[*terc-butil* éster del ácido 2-(3H-Imidazol-4-il)-pirrolidin-1-carboxílico]- fenilborónico: Una mezcla de terc-butil éster del ácido 2-[2-(4-Bromo-fenil)-3H-imidazol-4-il]-pirrolidin-1-carboxílico (0.075 g), bis(pinacolato)diboro (0.102 g), $Pd(PPh_3)_4$ (0.011 g) y acetato de potasio (0.049 g) en 1,4-dioxano (1.5 mL) se calentó a 100°C por 16 horas. Se agregó más $Pd(PPh_3)_4$ (0.011 g) y la reacción continuó por 24 horas. La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y se diluyó con etil acetato. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada ($MgSO_4$), concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar ácido 4-[terc-butil éster del ácido 2-(3H-Imidazol-4-il)-pirrolidin-1-carboxílico]-fenilborónico (0.027 g) como un polvo blanco: LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{18}H_{25}BN_3O_4$: 357.21 ($M+H^+$); Encontrado: 357.9 ($M+H^+$).

***terc-butil* éster del ácido 2-(2-{4'-[5-(1-terc-*butil*-carbamil-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-2-il]-bifenil-4-il}-3H-imidazol-4-il)-pirrolidin-1-carboxílico**: Una mezcla de ácido 4-[terc-butil éster del ácido 2-(3H-Imidazol-4-il)-pirrolidin-1-carboxílico]-fenilborónico (0.0098 g), terc-butil éster del ácido 2-[2-(4-Bromo-fenil)-3H-imidazol-4-il]-pirrolidin-1-carboxílico (0.0118 g) y $Pd(PPh_3)_4$ (0.0012 g) en solución 2.0M de carbonato de potasio (0.031 mL) y dimetoxietano (0.8 mL)

se calentó a 90°C por 18 horas. Se añadió $PdCl_2$(dppf) (0.003 g) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C por 18 horas. La mezcla de reacción fue enfriada, diluida con etil acetato, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), concentró y purificó usando HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar terc-butil éster del ácido 2-(2-{4'-[5-(1-terc-*butil*-carbamil-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-2-il]-bifenil-4-il}-3H-imidazol-4-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0.0018 g) como un polvo blanco: LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{36}H_{45}N_6O_4$: 624.77 (M+H$^+$); Encontrado: 625.0 (M+H$^+$).

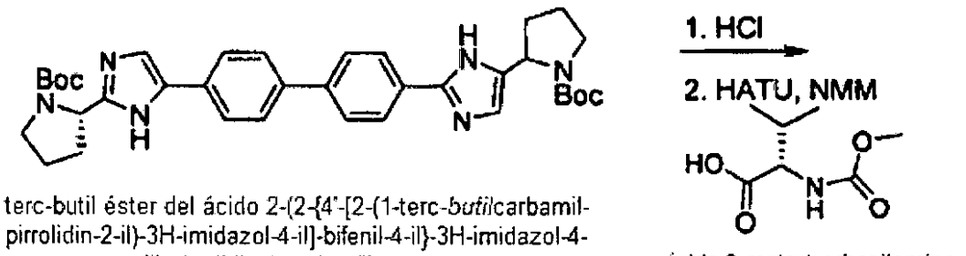
Metil éster del ácido (1-{2-[2-(4'-{5-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-2-il}-bifenil-4-il)-3H-imidazol-4-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Una solución de terc-butil éster del ácido 2-(2-{4'-[5-(1-terc-*butil*-carbamil-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-2-il]-bifenil-4-il}-3H-imidazol-4-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0.0018 g) en diclorometano (0.5 mL) se trató con HCl 4N en dioxano (0.5 mL) por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada y secada al vacío. El residuo se disolvió en DMF (0.4 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (0.0008 g), 4-metilmorfolina (0.0024 mL), seguida por HATU (0.0016 g). La mezcla de reacción se agitó por 1.5 hora a temperatura ambiente, luego fue purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar metil éster del ácido (1-{2-[2-(4'-{5-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-2-il}-bifenil-4-il)-3H-imidazol-4-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico como una mezcla de diastereómeros de la sal de bis-TFA (0.0017 g): RMN^{1}H: 300 MHz, (CD_3OD) δ: 8.10-7.95 (m, 8H), 7.55-7.40 (m, 2H), 5.25-5.15 (m, 2H), 4.20-3.65 (m, 6H), 3.62 (s, 6H), 2.40-1.90 (m, 10H), 1.05-0.85 (m, 12H); LCMS-ESI$^-$: calculado para $C_{40}H_{51}N_8O_6$: 739.88 (M+H$^+$); Encontrado: 739.3 (M+H$^+$).

Ejemplo AR1



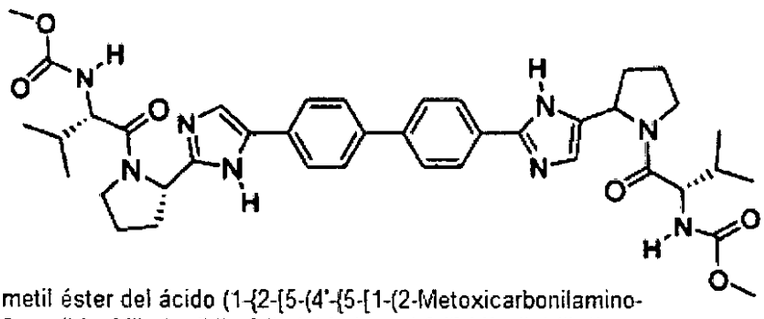
ácido 4-[terc-butil éster del ácido 2-(3H-Imidazol-4-il)-pirrolidin-1-carboxílico]-fenilborónico

terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico



terc-butil éster del ácido 2-(2-{4'-[2-(1-terc-*butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-3H-imidazol-4-il)-pirrolidin-1-carboxílico

ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico



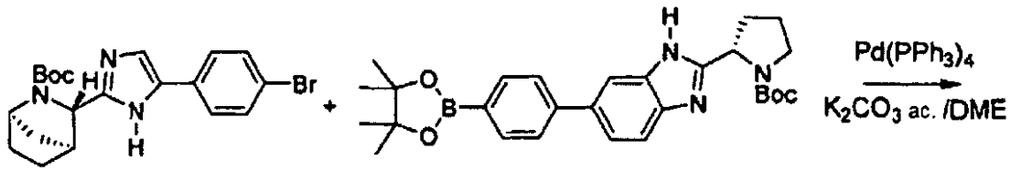
metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-{5-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-2-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

***terc-butil* éster del ácido 2-(2-{4'-[2-(1-terc-*butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-3H-imidazol-4-il)-pirrolidin-1-carboxílico**: Una mezcla de ácido 4-[terc-butil éster del ácido 2-(3H-Imidazol-4-il)-pirrolidin-1-carboxílico]-fenilborónico (0.0177 g), terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (0.0148 g) y $Pd(PPh_3)_4$ (0.0022 g), $PdCl_2(dppf)$ (0.0016 g) en solución 2.0M de carbonato de potasio (0.056 mL) y dimetoxietano (0.8 mL) se calentó a 90°C por 18 horas. La mezcla de reacción

fue enfriada, diluida con etil acetato, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), concentró y purificó usando HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 5 a 100% ACN/H2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar terc-butil éster del ácido 2-(2-{4'-[2-(1-terc-*butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-3H-imidazol-4-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0.0066 g) como un polvo blanco: LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{36}H_{45}N_6O_4$: 624.77 ($M+H^+$); Encontrado: 625.0 ($M+H^+$).

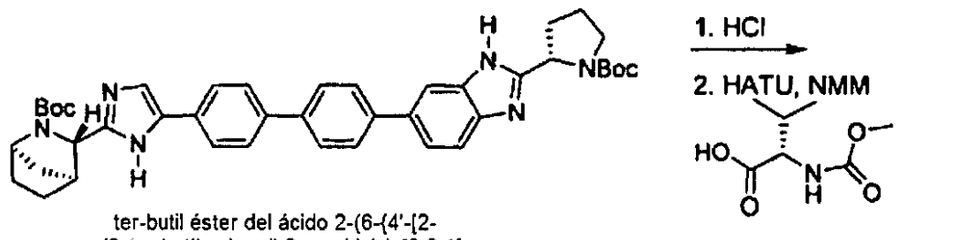
Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-{5-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-2-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Una solución de terc-butil éster del ácido 2-(2-{4'-[2-(1-terc-*butil*carbamil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-3H-imidazol-4-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0.0066 g) en diclorometano (0.5 mL) se trató con HCl 4N en dioxano (0.5 mL) por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada y secada al vacío. El residuo se disolvió en DMF (0.4 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (0.0028 g), 4-metilmorfolina (0.012 mL), seguida por HATU (0.006 g). La mezcla de reacción se agitó por 2 horas a temperatura ambiente, luego fue purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-{5-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-2-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico como una mezcla de diastereómeros de la sal de bis-TFA (0.0081 g): RMN ^{1}H: 300 MHz, (CD_3OD) δ: 8.05-7.80 (m, 9H), 7.55-7.40 (m, 1H), 5.25-5.15 (m, 2H), 4.20-3.65 (m, 6H), 3.62 (s, 6H), 2.55-1.95 (m, 10H), 1.05-0.85 (m, 12H); LCMS-ESI$^-$: calculado para $C_{40}H_{51}N_8O_6$: 739.88 ($M+H^+$); Encontrado: 739.3 ($M+H^+$).

Ejemplo AS1



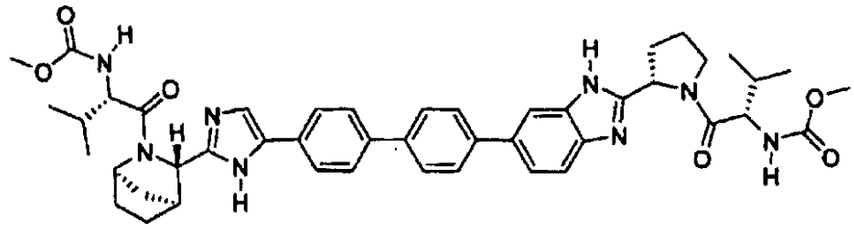
ter-butil éster del ácido 3-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1] heptano-2-carboxílico

ter-butil éster del ácido 2-{6-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico



ter-butil éster del ácido 2-(6-{4'-[2-(2-*ter-butil*carbamil-2-aza-biciclo[2.2.1] hept-3-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico·

ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico



metil éster del ácido (1-{2-[6-(4'-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

terc-butil éster del ácido 2-(6-{4'-[2-(2-terc-*butil*carbamil-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico: Una mezcla de terc-butil éster del ácido 2-{6-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (0.142 g), terc-butil éster del ácido 3-[5-(4-Bromo-fenil)-

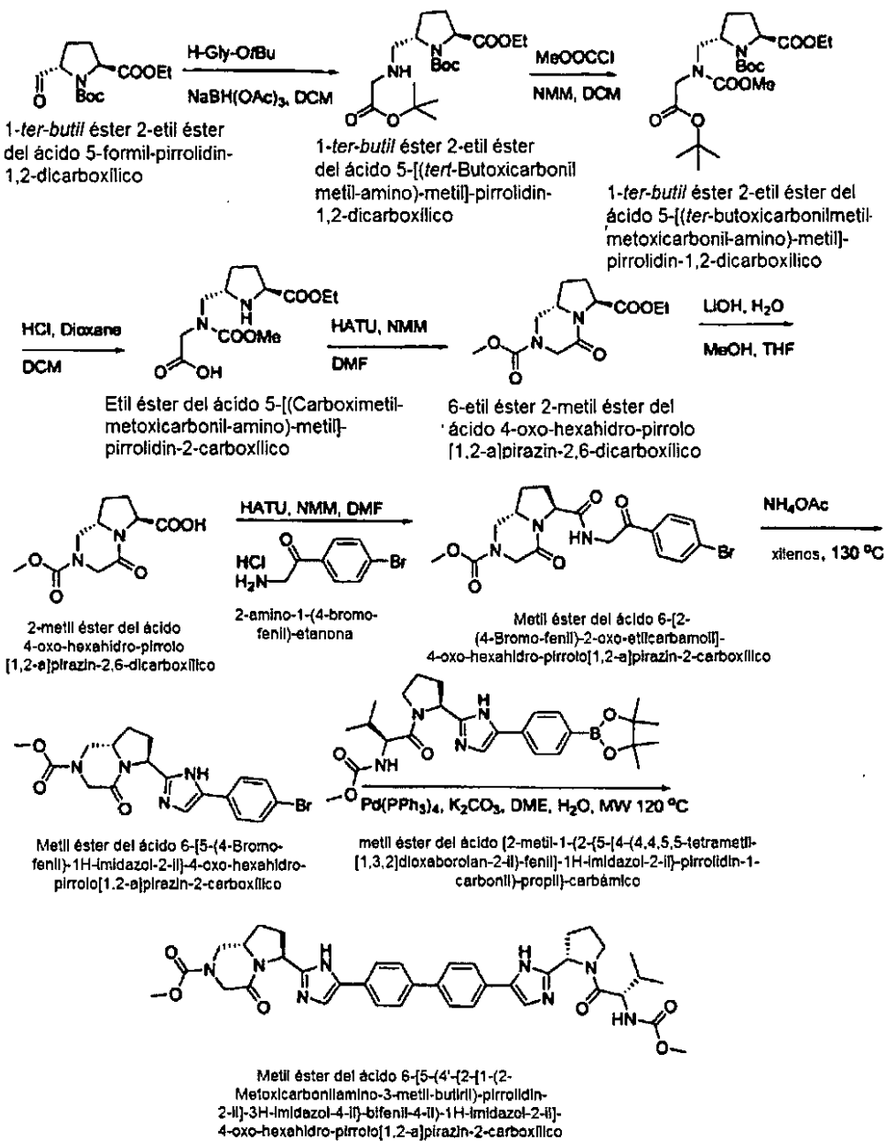
1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (0.1013 g) y $Pd(PPh_3)_4$ (0.014 g) en solución 2.0M de carbonato de potasio (0.036 mL) y dimetoxietano (0.8 mL) se calentó en microondas a 110°C por 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con etil acetato, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), concentró y purificó usando HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar terc-butil éster del ácido 2-(6-{4'-[2-(2-terc-*butil*carbamil-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0.128 g) como un polvo blanco: LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{42}H_{49}N_6O_4$: 701.87 ($M+H^+$); Encontrado: 701.1 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido (1-{2-[6-(4'-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Una solución de terc-butil éster del ácido 2-(6-{4'-[2-(2-terc-*butil*carbamil-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0.128 g) en diclorometano (2.0 mL) se trató con HCl 4N en dioxano (1.0 mL) por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada y secada al vacío. El residuo se disolvió en DMF (2.0mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (0.050 g), 4-metilmorfolina (0.090 mL), seguida por HATU (0.106 g). La mezcla de reacción se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó 4-metilmorfolina adicional (0.090 mL) y la mezcla de reacción se agitó por 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con etil acetato, se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio, solución de cloruro de litio al 5%, salmuera y se secó ($MgSO_4$), luego fue concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado hasta metil éster del ácido (1-{2-[6-(4'-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico como la sal

Mo

de bis-TFA (0.080 g): RMN ^{1}H: 300 MHz, (CD_3OD) δ: 8.05-7.70 (m, 13H), 7.35-7.25 (m, 2H), 5.25-5.15 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.20-4.00 (m, 2H), 3.85-3.75 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.50-1.45 (m, 14H), 0.95-0.75 (m, 12H); LCMS-ESI$^-$: calculado para $C_{46}H_{55}N_8O_6$: 815.97 ($M+H^+$); Encontrado: 815.3 ($M+H^+$).

Ejemplo AT1



1-terc-*butil* éster 2-etil éster del ácido 5-formil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico: El 1-terc-*butil* éster 2-etil éster del ácido 5-formil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico se preparó de acuerdo con: *J. Og. Chem.* **1995**, *60*, 5011 – 5015.

1-terc-*butil* éster 2-etil éster del ácido 5-[(*terc*-Butoxicarbonilmetil-amino)-metil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico: Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (2.08 g, 9.86 mmol) a una solución de 1-terc-*butil* éster 2-etil éster del ácido 5-formil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (891 mg, 3.29 mmol) y *t*-butil éster de glicina (1.65 g, 9.86 mmol) en diclorometano (20 mL) durante 2 minutos – se observó una pequeña evolución de gas. Después de 1 hora la reacción fue extinguida con cloruro de amonio saturado (5 mL). La mezcla se extrajo con etil acetato (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y el solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía instantánea con metanol y diclorometano como el eluyente a un gradiente de 0 – 10%. Las fracciones que contienen el producto fueron combinadas y el solvente fue removido bajo presión reducida para dar 1-terc-*butil* éster 2-etil éster del ácido 5-[(*terc*-butoxicarbonilmetil-amino)-metil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (601 mg, 1.55 mmol, 47 %). $C_{19}H_{34}N_2O_6$ calculado 386.2, observado $[M + 1]^+$ 387.2; tr = 1.61 min.

1-terc-*butil* éster 2-etil éster del ácido 5-[(*ter*-butoxicarbonilmetil-metoxicarbonil-amino)-metil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico: Se agregó metil cloroformiato (0.065 mL, 0.85 mmol) a una solución de 1-terc-*butil* éster 2-etil éster del ácido 5-[(*ter*-butoxicarbonilmetil-amino)-metil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (300 mg, 0.77 mmol) y 4-metilmorfolina (0.12 mL, 1.2 mmol) en diclorometano (10 mL) at 0°C. Después de 15 minutos la mezcla se diluyó con diclorometano (30 mL) y se lavó con agua (15 mL), cloruro de amonio saturado (15 mL) y cloruro de sodio saturado (15 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el solvente fue removido bajo presión reducida para dar 1-

terc-*butil* éster 2-etil éster del ácido 5-[(*terc*-butoxicarbonilmetil-metoxicarbonil-amino)-metil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (304 mg, 0.68 mmol, 88 %). $C_{21}H_{36}N_2O_8$ calculado 444.3, observado $[M + 1]^+$ 445.3; tr = 2.58 min.

Etil éster del ácido 5-[(Carboximetil-metoxicarbonil-amino)-metil]-pirrolidin-2-carboxílico: 1-terc-*butil* éster 2-etil éster del ácido 5-[(*ter*-Butoxicarbonilmetil-metoxicarbonil-amino)-metil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (304 mg, 0.68 mmol) se agregó a una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4N, 15 mL). Después de 16 horas el solvente fue removido bajo presión reducida y el residuo resultante fue azeotropado con tolueno para dar etil éster del ácido 5-[(carboximetil-metoxicarbonil-amino)-metil]-pirrolidin-2-carboxílico (224 mg) – se asumió 100 % de rendimiento.

6-etil éster 2-metil éster del ácido 4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2,6-dicarboxílico: Se agregó HATU (390 mg, 1.03 mmol) a una solución de etil éster del ácido 5-[(carboximetil-metoxicarbonil-amino)-metil]-pirrolidin-2-carboxílico (187 mg, 0.68 mmol) y 4-metilmorfolina (375 µL, 3.4 mmol) en dimetilformamida (30 mL). Después de 50 minutos el solvente fue removido bajo presión reducida y el residuo resultante fue recuperado en etil acetato (20 mL) el cual fue lavado con mitad de cloruro de sodio saturado (2 x 10 mL), bicarbonato de sodio saturado (2 x 10 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. La fase acuosa también contenía producto. El agua fue removida bajo presión reducida y el residuo fue azeotropado con tolueno y luego se agitó con etil acetato (50 mL). La mezcla fue filtrada y combinada con los extractos orgánicos. El solvente fue removido bajo presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía instantánea con eluyente de (10 % metanol en etil acetato) y hexano. Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue removido bajo presión reducida para dar 6-etil éster 2-metil éster del ácido 4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2,6-

dicarboxílico (141 mg, 0.52 mmol, 76 %). $C_{12}H_{18}N_2O_5$ calculado 270.1, observado $[M + 1]^+$ 271.1; tr = 1.54 min.

El siguiente (hidrólisis de éster) constituye un ejemplo del Método 801

2-metil éster del ácido 4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2,6-dicarboxílico: Una solución de hidróxido de litio monohidrato (16.8 mg, 0.38 mmol) en agua (0.5 mL) se agregó a una solución de 6-etil éster 2-metil éster del ácido 4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2,6-dicarboxílico (86 mg, 0.32 mmol) en metanol (1 mL) y tetrahidrofurano (1 mL). Después de 2 horas, se adicionó una solución acuosa de cloruro de hidrógeno (1N, 0.41 mL, 0.41 mmol) y los solventes orgánicos fueron removidos bajo presión reducida. La solución acuosa resultante fue liofilizada por 16 horas para dar 2-metil éster del ácido 4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2,6-dicarboxílico. Se asumió un redminiento del 100 % para el paso posterior. $C_{10}H_{14}N_2O_5$ calculado 242.1, observado $[M + 1]^+$ 242.9, $[M + 1]^-$ 241.1; tr = 1.54 min.

Los siguientes tres pasos (formación de amida, ciclización de imidazol y acoplamiento de Suzuki) constituyen un ejemplo del Método 802

Metil éster del ácido 6-[2-(4-Bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico: Una solución de 2-metil éster del ácido 4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2,6-dicarboxílico (81 mg, 0.33 mmol), HATU (152 mg, 0.40 mmol), y 4-metil morfolina (146 µL, 1.33 mmol) en dimetilformamida (4 mL) se agitó a temperatura ambiente por 5 minutos. Se agregó clorhidrato de 2-amino-1-(4-bromo-fenil)-etanona (91 mg, 0.37 mmol) a la mezcla de reacción. Después de 1 hora el solvente fue removido bajo presión reducida y el residuo resultante fue recuperado en etil acetato (10 mL). La mezcla resultante contenía un sólido y fue filtrado. El solvente fue removido bajo presión reducida del filtrado. El residuo resultante fue sometido a

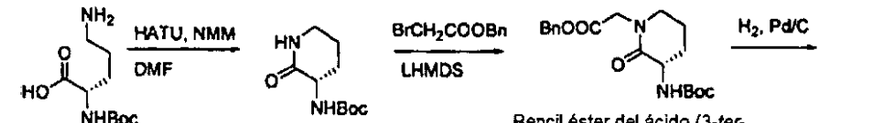
cromatografía instantánea con eluyente de (10 % metanol en etil acetato) y hexano. Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue removido bajo presión reducida para dar metil éster del ácido 6-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (110 mg, 0.25 mmol, 75 %). $C_{18}H_{20}BrN_3O_5$ calculado 437.1observado $[M + 1]^+$ 438.1; tr = 1.82 min.

Metil éster del ácido 6-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico: Una mezcla de metil éster del ácido 6-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (110 mg, 0.25 mmol), acetato de amonio (193 mg, 2.5 mmol) y xilenos (8 mL) se calentó hasta 130°C. Después de 1 hora la mezcla fue enfriada y los xilenos fueron removidos bajo presión reducida. Se añadió diclorometano al residuo resultante y la mezcla fue filtrada. El solvente fue removido bajo presión reducida del filtrado y el residuo resultante fue sometido a cromatografía instantánea con eluyente de (10 % metanol en etil acetato) y hexano. Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue removido bajo presión reducida para dar metil éster del ácido 6-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (65 mg, 0.15 mmol, 60 %). $C_{18}H_{19}BrN_4O_3$ calculado 418.1observado $[M + 1]^+$ 419.1; tr = 1.50 min.

Metil éster del ácido 6-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico: Una mezcla de metil éster del ácido 6-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (65 mg, 0.15 mmol), metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico (77 mg, 0.15 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (18 mg, 0.015 mmol), carbonato de potasio (42.8 mg, 0.31 mmol), 1,2-

dimetoxietano (4 mL) y agua (1mL) se calentó en un reactor de microondas a 120°C por 20 minutos. La mezcla fue enfriada y todos los volátiles fueron removidos bajo presión reducida. El residuo resultante fue recuperado en dimetilformamida (2 mL) y sometido a cromatografía de fase reversa con un eluyende de 0.1 % TFA en agua y 0.1 % TFA en acetonitrilo. Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue removido por liofilización para dar metil éster del ácido 6-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (16.8 mg, 0.024 mmol, 15 %). $C_{38}H_{44}BrN_8O_6$ calculado 708.3 observado $[M + 1]^+$ 709.4; tr = 1.39 min. RMN ^1H (DMSO-d6): δ = 8.10 (s, 2H), 7.89 (m, 7H), 7.33 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5.03 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.11 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.54 (m,3 H), 2.90 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.01 (m,4H), 1.67 (m, 1H), 0.82 (m, 6H).

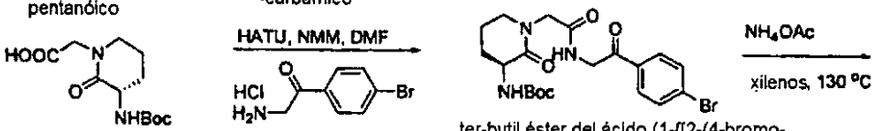
Ejemplo AU1



ácido 5-amino-2-ter-butoxicarbonilamino-pentanóico

ter-butil éster del ácido (2-oxo-piperidin-3-il) -carbámico

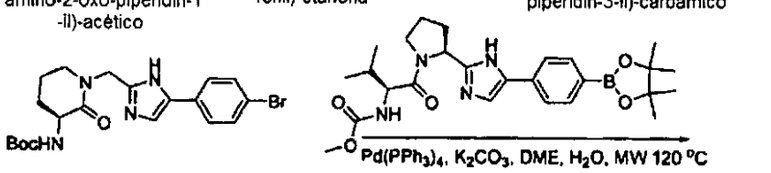
Bencil éster del ácido (3-*ter*-Butoxicarbonilamino-2-oxo-piperidin-1-il)-acético



ácido (3-*ter*-butoxicarbonil amino-2-oxo-piperidin-1 -il)-acético

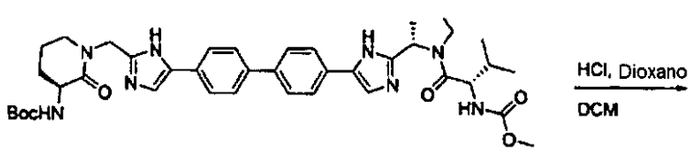
2-amino-1-(4-bromo-fenil)-etanona

ter-butil éster del ácido (1-{[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-metil}-2-oxo-piperidin-3-il)-carbámico

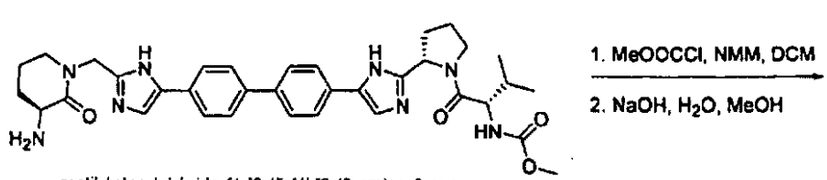


ter-butil éster del ácido {1-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-ilmetil]-2-oxo-piperidin-3-il}-carbámico

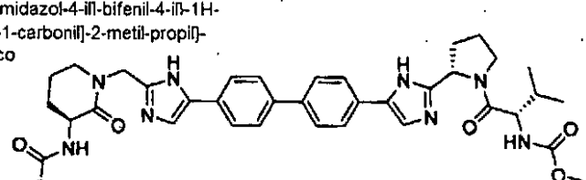
metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico



ter-butil éster del ácido {1-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il metil]-2-oxo-piperidin-3-il}-carbámico



metil éster del ácido {1-[2-(5-{4'-[2-(3-amino-2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico



metil éster del ácido {1-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-ilmetil]-2-oxo-piperidin-3-il}-carbámico

***terc-butil* éster del ácido (2-Oxo-piperidin-3-il)-carbámico:** Se agregó 4-metilmorfolina (4.73 mL, 43.0 mmol) a una suspensión de ácido R-5-amino-2-terc-butoxicarbonilamino-pentanóico (5 g, 21.5 mmol) y HATU (9 g, 23.6 mmol) en dimetilformamida (100 mL). Después de 2 horas el solvente fue removido bajo presión reducida. Se añadió bicarbonato de sodio saturado (100 mL) y al residuo y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 75 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con cloruro de sodio saturado (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y filtraron. El solvente fue removido bajo presión reducida y el residuo fue sometido a cromatografía instantánea con eluyente de (10 % metanol en etil acetato) y hexano. Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue removido bajo presión reducida para dar terc-butil éster del ácido (*R*)-(2-oxo-piperidin-3-il)-carbámico (3 g, 14.0 mmol, 66 %). $C_{10}H_{18}N_2O_3$ calculado 214.1 observado $[M + 1]^+$ 215.2; tr = 1.73 min.

Bencil éster del ácido *R*-(3-terc-Butoxicarbonilamino-2-oxo-piperidin-1-il)-acético: Una solución de bis(trimetilsilil)amida de sodio (1.0 M, 16.8 mL, 16.8 mmol) en tetrahidrofurano se agregó por gotas a una solución de terc-butil éster del ácido R-2-oxo-piperidin-3-il)-carbámico (3 g, 14.0 mmol) en tetrahidrofurano en un frasco seco bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 30 minutos se le agregó por gotas bencil éster del ácido bromo-acético (2.41 mL, 15.4 mmol). Después de 30 minutos adicionales la mezcla fue extinguida con cloruro de amonio saturado (30 mL). La fase acuosa se extrajo con etil acetato (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado (50 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio. La mezcla fue filtrada y el solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía instantánea con eluyente de etil acetato y hexano. Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue removido bajo presión reducida para dar bencil éster del ácido (*R*)-(3-terc-

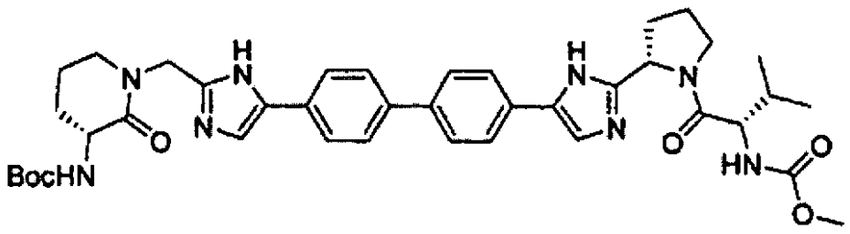
butoxicarbonilamino-2-oxo-piperidin-1-il)-acético (2.31 g, 6.37 mmol, 45 %). $C_{19}H_{26}N_2O_5$ calculado 362.2 observado $[M + 1]^+$ 363.1; tr = 2.40 min.

Lo siguiente (escisión del bencil éster) constituye un ejemplo del Método 803

Ácido *(R)*-(3-terc-Butoxicarbonilamino-2-oxo-piperidin-1-il)-acético: Se agregó paladio sobre carbono (10 %, 500 mg) a una solución de bencil éster del ácido (*R*)-(3-terc-butoxicarbonilamino-2-oxo-piperidin-1-il)-acético (2.31 g, 6.37 mmol) en etanol (50 mL). La atmósfera fue reemplazada con hidrógeno y se mantuvo con un balón lleno de hidrógeno y la mezcla anterior se agitó vigorosamente. Después de 16 horas el hidrógeno fue removido y se agregó CELITA a la mezcla con agitación y luego la mezcla fue filtrada a través de un tapón de CELITA. El solvente fue removido bajo presión reducida y el residuo resultante fue azeotropado con tolueno para dar ácido (*R*)-(3-terc-butoxicarbonilamino-2-oxo-piperidin-1-il)-acético (1.65 g, 6.06 mmol, 95 %). $C_{12}H_{20}N_2O_5$ calculado 272.3 observado $[M + 1]^+$ 271.2; tr = 1.80 min.

terc-butil éster del ácido *(R)*-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il metil]-2-oxo-piperidin-3-il}-carbámico: El **terc**-butil éster del ácido (*R*)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il metil]-2-oxo-piperidin-3-il}-carbámico se preparó mediante el Método **802** sustituyendo el ácido (3-terc-butoxicarbonilamino-2-oxo-piperidin-1-il)-acético por 2-metil éster del ácido 4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2,6-dicarboxílico. $C_{40}H_{50}N_8O_6$ calculado 738.4 observado $[M + 1]^+$ 739.5; tr = 1.83 min; ^1H (DMSO-d6): δ =11.82 (s, 1H), 7.79 (m, 4H), 7.64 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.1

(m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.11 (m, 2 H), 1:93 (m, 4H), 1.74 (m, 3H), 1.37 (s, 9H), 0.850 (m, 6H).



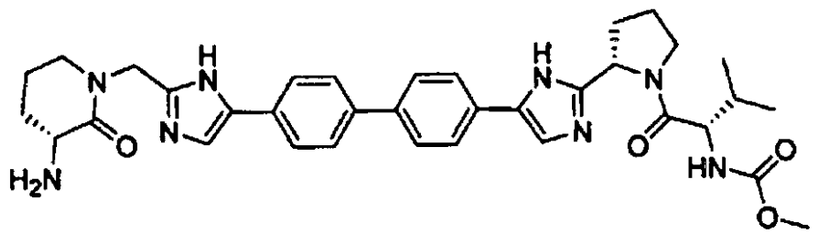
ter-butil éster del ácido {1-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il metil]-2-oxo-piperidin-3-il}-carbámico

terc-butil éster del ácido (*S*)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il metil]-2-oxo-piperidin-3-il}-carbámico: El **terc**-butil éster del ácido (*S*)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il metil]-2-oxo-piperidin-3-il}-carbámico se preparó siguiendo el método descrito anteriormente. $C_{40}H_{50}N_8O_6$ calculado 738.4 observado [M + 1]$^+$ 739.5; tr = 1.80 min. ^{1}H (DMSO-d6): δ = 8.09 (s, 1H), 7.90 (m, 8H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.43 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.14 – 1.86 (serie m, 9H), 1.34 (s, 9H), 0.810 (m, 6H).

El siguiente (remoción de Boc) constituye un ejemplo del Método 804

Metil éster del ácido *(R)*-{1-[2-(5-{4'-[2-(3-Amino-2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: Una solución de cloruro de hidrógeno (4N, 8 mL) en dioxano se agregó a una solución de terc-butil éster del ácido (*R*)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-

il)-1H-imidazol-2-il metil]-2-oxo-piperidin-3-il}-carbámico (175 mg, 0.24 mmol) en diclorometano (2 mL). Después de 1 hora el solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo resultante fue colocado en alto vacío por 1 hora para dar metil éster del ácido (*R*)-{1-[2-(5-{4'-[2-(3-amino-2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico. Se asumió el rendimiento del 100 % porciento. Se obtuvo una muestra adecuada para análisis mediante sometimiento a cromatografía de fase reversa con un eluyente de 0.1 % TFA en agua y 0.1 % TFA en acetonitrilo. Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue removido mediante liofilización. $C_{35}H_{42}N_8O_4$ calculado 638.3 observado $[M + 1]^+$ 639.4; tr = 1.41 min. ^1H (DMSO-d6): δ = 8.33 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.99 (m, 1 H), 7.92 (m, 6H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.13 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.83 (m, 2H), 4.09 (t *J* = 8.0 Hz,1H), 4.09 – 3.82 (serie m, 6H), 2.36 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.96 (m, 4H), 0.76 (m, 6H).



Metil éster del ácido {1-[2-(5-{4'-[2-(3-Amino-2-oxo-piperidin-1-il metil)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

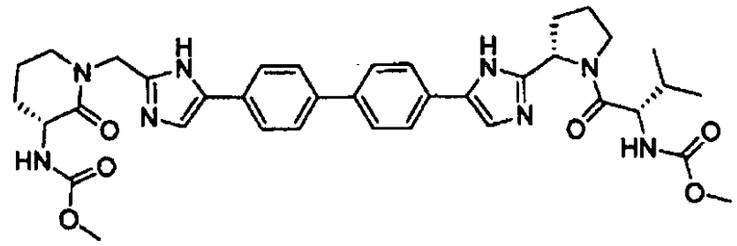
Metil éster del ácido (*S*)-{1-[2-(5-{4'-[2-(3-Amino-2-oxo-piperidin-1-il metil)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: el metil éster del ácido (*S*)-{1-[2-(5-{4'-[2-(3-Amino-2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico se preparó usando el método usado para el isómero (R) con la sustitución apropiada descrita anteriormente. $C_{35}H_{42}N_8O_4$

calculado 638.3 observado $[M + 1]^+$ 639.5; tr = 1.39 min. ^1H (DMSO-d6): δ = 8.32 (m, 2H), 7.91 (m, 8H), 7.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.79 (m, 3H), 4.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.89 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.32 (m, 3H), 1.95 (m, 6H), 0.78 (m, 6H).

Los siguientes dos pasos (formación de carbamato y desprotección de imidazol) constituyen un ejemplo del Método 805

Metil éster del ácido (*R*)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il metil]-2-oxo-piperidin-3-il}-carbámico: Se agregó 4-metilmorfolina (71 µL, 0.64 mmol) se agregó a una suspensión de metil éster del ácido (*R*)-{1-[2-(5-{4'-[2-(3-amino-2-oxo-piperidin-1-il metil)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (137 mg, 0.21 mmol) en diclorometano (5 mL). Se añadió metil cloroformiato (16.5 µL, 0.21 mmol) a la solución resultante. Después de 20 minutos el solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue recuperado en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (2 mL) y se agregó una solución acuosa de hidrpoxido de sodio (2 N, 1 mL). Después de 2 horas los solventes orgánicos fueron removidos bajo presión reducida y la fase acuosa fue decantada. El residuo fue recuperado en dimetilformamida (2 mL) y sometido a cromatografía de fase reversa con un eluyente de 0.1 % TFA en agua y 0.1 % TFA en acetonitrilo. Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue removido por liofilización para dar metil éster del ácido (*R*)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-ilmetil]-2-oxo-piperidin-3-il}-carbámico (46.7 mg, 0.67 mmol, 32 %). $C_{37}H_{44}N_8O_6$ calculado 696.3 observado $[M + 1]^+$ 697.4; tr = 1.58 min. ^1H (DMSO-d6,): δ = 8.05 (s, 1H), 7.87 (m, 8H) 7.30 (m, 1H), 5.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.81 (m,

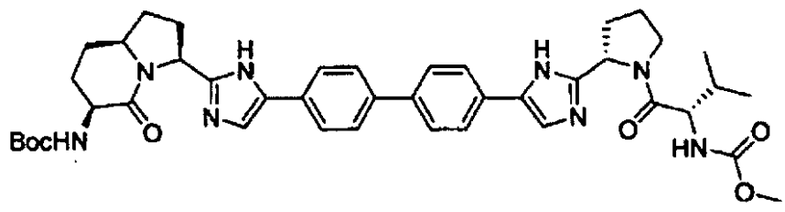
2H), 3.51 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.05 – 1.78 (serie m, 8H), 0.78 (m, 6H).



Metil éster del ácido {1-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-ilmetil]-2-oxo-piperidin-3-il}-carbámico

Metil éster del ácido (*S*)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-ilmetil]-2-oxo-piperidin-3-il}-carbámico: El metil éster del ácido (*S*)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-ilmetil]-2-oxo-piperidin-3-il}-carbámico se preparó siguiendo el método descrito anteriormente para el isómero (R) con la sustitución apropiada. $C_{37}H_{44}N_8O_6$ calculado 696.3 observado $[M + 1]^+$ 697.4; tr = 1.54 min. ^1H (DMSO-d6): δ = 8.03 (m, 1H), 7.86 (m, 8H), 7.03 (m, 1H), 5.10 (t, *J*= 6.4 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.80 (m, 3H), 3.51 (s, 3H), 3005 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.14 – 1.78 (serie m, 9H), 0.78 (m, 6H).

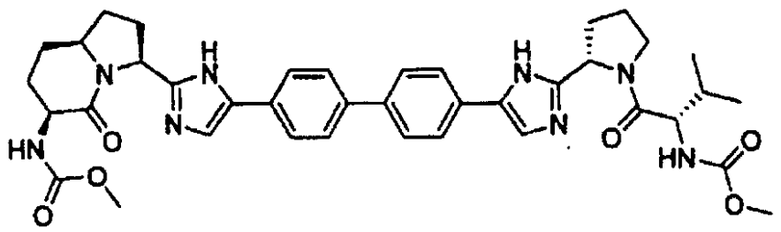
Ejemplo AV1



ter-butil éster del ácido {3-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-5-oxo-octahidro-indolizin-6-il}-carbámico

terc-butil éster del ácido {3-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-5-oxo-octahidro-indolizin-6-il}-carbámico: El terc-butil éster del ácido {3-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-5-oxo-octahidro-indolizin-6-il}-carbámico se preparó siguiendo el método **802** sustituyendo el ácido 6-terc-butoxicarbonilamino-5-oxo-octahidro-indolizin-3-carboxílico por 2-metil éster del ácido 4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2,6-dicarboxílico. $C_{42}H_{52}N_8O_6$ calculado 764.4 observado $[M + 1]^+$ 765.5; tr = 1.86 min. ^1H (DMSO-d6): δ = 7.89 (m, 8H), 7.33 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 5.12 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.60 – 3.45 (series m, 4H), 3.53 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 2.10 (m 8H), 1.79 (m, 3H), 1.37 (s, 9H), 0.81 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 17.2 Hz, 6H).

Ejemplo AW1

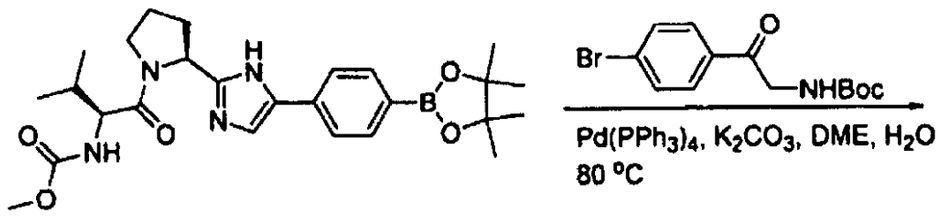


Metil éster del ácido {3-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-5-oxo-octahidro-indolizin-6-il}-carbámico

Metil éster del ácido {3-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-5-oxo-octahidro-indolizin-6-il}-carbámico: El metil éster del ácido {3-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-5-oxo-octahidro-indolizin-6-il}-carbámico se preparó siguiendo el método **804** seguido por el método **805**, sustituyendo terc-butil éster del ácido {3-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-

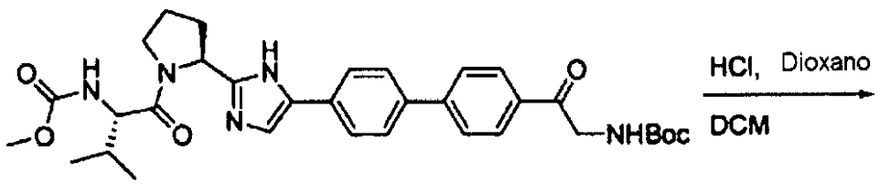
imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-5-oxo-octahidro-indolizin-6-il}-carbámico por terc-butil éster del ácido {1-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-ilmetil]-2-oxo-piperidin-3-il}-carbámico en el método **804**, y sustituyendo metil éster del ácido {1-[2-(5-{4'-[2-(6-Amino-5-oxo-octahidro-indolizin-3-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico por metil éster del ácido {1-[2-(5-{4'-[2-(3-amino-2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico en el método **805**. $C_{39}H_{46}N_8O_6$ calculado 722.4 observado $[M + 1]^+$ 723.4; tr = 1.62 min. ^1H (DMSO-d6): δ = 8.10 (m, 1H), 7.90 (m, 8H), 7.31 (m, 2H), 5.12 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.84 (m 2H), 3.74 (m, 1H), 3.53 (s, 6H), 2.38 (m, 2H), 2.14 (m, 3H), 2.05 (m, 5H), 1.82 (m 3H), 0.81 (dd, J = 8.8 Hz, J = 17.6 Hz, 6H).

Ejemplo AX1

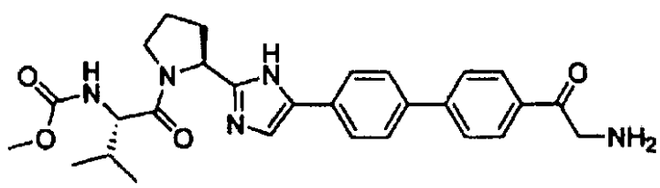


Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4'-(2-ter-Butoxicarbonilamino-acetil)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

ter-butil éster del ácido [2-(4-Bromo-fenil)-2-oxo-etil]-carbámico



metil éster del ácido [1-(2-{5-[4'-(2-ter-butoxicarbonilamino-acetil)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico



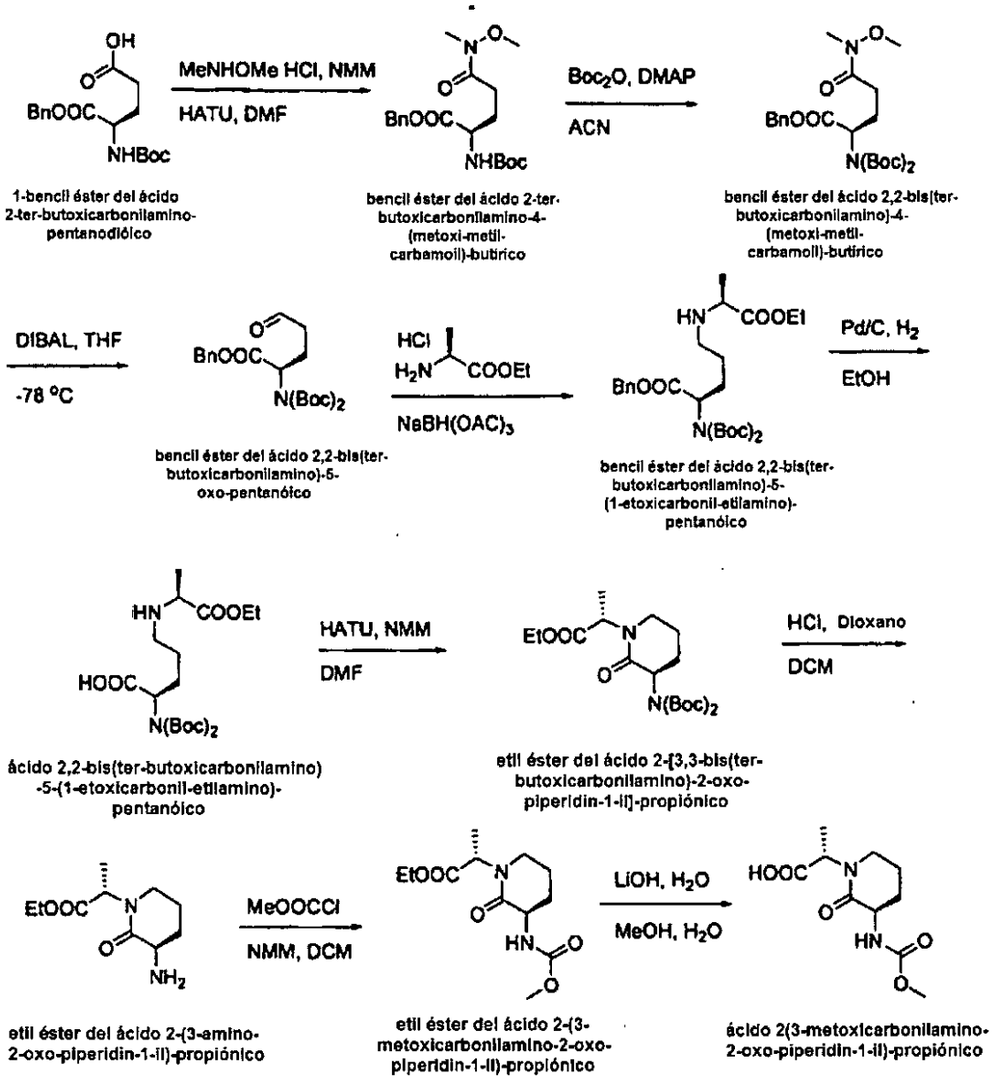
Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4'-(2-Amino-acetil)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4'-(2-terc-Butoxicarbonilamino-acetil)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Una mezcla de terc-butil éster del ácido [2-(4-Bromo-fenil)-2-oxo-etil]-carbámico (1 g, 3.2 mmol), metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-

carbámico (1.57 g, 3.2 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (183 mg, 0.15 mmol), carbonato de potasio (878 mg, 6.5 mmol), 1,2-dimetoxietano (25 mL) y agua (2.5 mL) se agitó a 80°C por 16 horas. La mezcla fue enfriada y todos los volátiles fueron removidos bajo presión reducida. El residuo resultante fue recuperado en diclorometano (100 mL) y se lavó con agua (25 mL) y cloruro de sodio saturado (25mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El solvente fue removido bajo presión reducida y el residuo fue sometido a cromatografía instantánea con eluyente de (10 % metanol en etil acetato) y hexano. Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue removido bajo presión reducida para dar metil éster del ácido [1-(2-{5-[4'-(2-terc-butoxicarbonilamino-acetil)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (869 mg, 1.4 mmol, 44 %). $C_{33}H_{41}N_5O_6$ calculado 603.3 observado $[M + 1]^+$ 604.3; tr = 2.01 min. ^1H (DMSO-d6): δ = 11.82 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.84 (m 4H), 7.72 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 0.86 (dd, *J* = 6.9 Hz, *J* = 15.9 Hz, 6H).

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4'-(2-Amino-acetil)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: El metil éster del ácido [1-(2-{5-[4'-(2-Amino-acetil)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico se preparó usando el método **804** sustituyendo el metil éster del ácido [1-(2-{5-[4'-(2-terc-butoxicarbonilamino-acetil)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico por terc-butil éster del ácido {1-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-ilmetil]-2-oxo-piperidin-3-il}-carbámico. $C_{28}H_{33}N_5O_4$ calculado 503.3 observado $[M + 1]^+$ 504.2; tr = 1.42 min.

Ejemplo AY1



1-bencil éster del ácido 2-ter-butoxicarbonilamino-pentanodióico

bencil éster del ácido 2-ter-butoxicarbonilamino-4-(metoxi-metil-carbamoil)-butírico

bencil éster del ácido 2,2-bis(ter-butoxicarbonilamino)-4-(metoxi-metil-carbamoil)-butírico

bencil éster del ácido 2,2-bis(ter-butoxicarbonilamino)-5-oxo-pentanóico

bencil éster del ácido 2,2-bis(ter-butoxicarbonilamino)-5-(1-etoxicarbonil-etilamino)-pentanóico

ácido 2,2-bis(ter-butoxicarbonilamino) -5-(1-etoxicarbonil-etilamino)-pentanóico

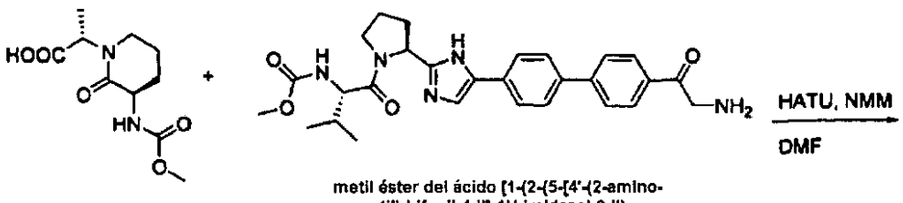
etil éster del ácido 2-[3,3-bis(ter-butoxicarbonilamino)-2-oxo-piperidin-1-il]-propiónico

etil éster del ácido 2-(3-amino-2-oxo-piperidin-1-il)-propiónico

etil éster del ácido 2-(3-metoxicarbonilamino-2-oxo-piperidin-1-il)-propiónico

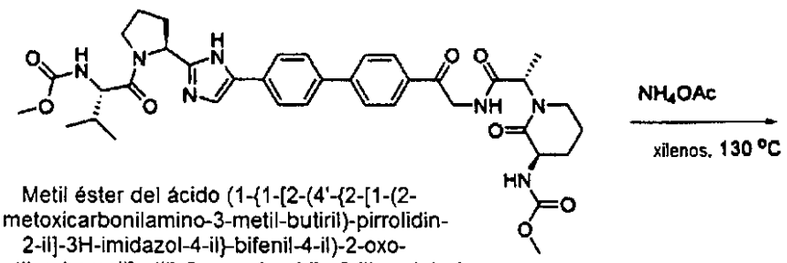
ácido 2(3-metoxicarbonilamino-2-oxo-piperidin-1-il)-propiónico

72B

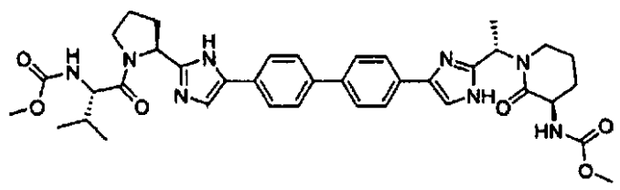


ácido 2-(3-metoxicarbonilamino-2-oxo-piperidin-1-il)-propiónico

metil éster del ácido [1-(2-(5-[4'-(2-amino-acetil)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico



Metil éster del ácido (1-{1-[2-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-etil}-2-oxo-piperidin-3-il)-carbámico



Metil éster del ácido (1-{1-[4-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-etil}-2-oxo-piperidin-3-il)-carbámico

Bencil éster del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(metoxi-metil-carbamoil)-butírico: Se agregó 4-metilmorfolina (9.77 mL, 88.9 mmol) a una suspensión de 1-bencil éster del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-pentanodióico (6 g, 17.7 mmol), y HATU (8.11 g, 21.3 mmol) en dimetilformamida (20 mL). Después de 5 minutos se adicionó clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (2.60 g, 26.7 mmol) a la solución. Después de 1 hora el solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue recuperado en etil acetato (150 mL), y se lavó con agua (100 mL), cloruro de hidrógeno acuoso (0.5 N, 2 x 100 mL), bicarbonato de sodio saturado (100 mL), y cloruro

de sodio saturado (100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, fue filtrada y el solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía instantánea con eluyente de etil acetato y hexano. Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue removido bajo presión reducida para dar bencil éster del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(metoxi-metil-carbamoil)-butírico (6.8 g, 17.8 mmol, 99 %). $C_{19}H_{28}N_2O_6$ calculado 380.2 observado $[M + 1]^+$ 381.2; tr = 2.48 min.

Bencil éster del ácido 2,2-bis(*ter*-butoxicarbonilamino)-4-(metoxi-metil-carbamoil)-butírico: Se agregó di-terc-*butil* dicarbonato (4.20 g, 19.6 mmol) a una solución de bencil éster del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(metoxi-metil-carbamoil)-butírico (6.8 g, 17.8 mmol) y dimetilamino piridina (436 mg, 3.5 mmol) en acetonitrilo (40 mL). Después de 16 horas permanecía material de partida y se agregó de nuevo di-terc-*butil* dicarbonato (4.20 g, 19.6 mmol). Después de 6 días el solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue recuperado en etil acetato (250 mL), se lavó con agua (2 x 100 mL) y cloruro de amonio saturado (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía instantánea con eluyente de etil acetato y hexano. Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue removido bajo presión reducida para dar bencil éster del ácido 2,2-bis(*ter*-butoxicarbonilamino)-4-(metoxi-metil-carbamoil)-butírico (8.2 g, 17.0 mmol, 95 %). $C_{24}H_{36}N_2O_6$ calculado 480.3 observado $[M + 1]^+$ 481.1; tr = 2.83 min.

Bencil éster del ácido 2,2-bis(*ter*-butoxicarbonilamino)-5-oxo-pentanóico: Una solución de DIBAL (1.0 M, 14.7 mL, 14.7 mmol) en hexano se agregó por gotas a una solución de bencil éster del ácido 2,2-bis(*ter*-butoxicarbonilamino)-4-(metoxi-metil-carbamoil)-butírico (4 g, 10.5 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a –78°C. Después de 2 horas la mezcla fue extinguida con cloruro de amonio saturado (30 mL) y se dejpo tibiar hasta temperatura ambiente. Se

añadió agua (20 mL), y la mezcla se extrajo con dietil éter (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se dejaron reposar a temperatura ambiente por 15 minutos. El gel espeso resultante fue filtrado a través de un tapón de CELITA. El filtrado se secó sobre sulfato de sodio, fue filtrado y el solvente fue removido bajo presión reducida para dar bencil éster del ácido 2,2-bis(*ter*-butoxicarbonilamino)-5-oxo-pentanóico (3.34 g, 7.9 mmol, 75 %). Esto se usó inmediatamente en el siguiente paso.

Bencil éster del ácido 2,2-bis(*ter*-butoxicarbonilamino)-5-(1-etoxicarbonil-etilamino)-pentanpoico: Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (5 g, 23.5 mmol) a una solución de bencil éster del ácido 2,2-bis(*ter*-butoxicarbonilamino)-5-oxo-pentanóico (3.34 g, 7.9 mmol) y clorhidrato de etil éster de alanina (3.62 g, 23.5 mmol) en diclorometano (30 mL). Después de 1 hora se añadió cloruro de amonio saturado (10 mL) y la mezcla se agitó por 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 15 mL), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía instantánea con eluyente de (10 % metanol en etil acetato) y hexano. Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue removido bajo presión reducida para dar bencil éster del ácido 2,2-bis(*ter*-butoxicarbonilamino)-5-(1-etoxicarbonil-etilamino)-pentanóico (1.7 g, 3.3 mmol, 41 %). $C_{27}H_{42}N_2O_8$ calculado 522.3 observado $[M + 1]^+$ 523.3; tr = 2.08 min.

Ácido 2,2-bis(*ter*-butoxicarbonilamino)-5-(1-etoxicarbonil-etilamino)-pentanóico: El ácido 2,2-bis(*ter*-butoxicarbonilamino)-5-(1-etoxicarbonil-etilamino)-pentanóico se preparó usando el método **803**, sustituyendo el bencil éster del ácido 2,2-bis(*ter*-butoxicarbonilamino)-5-(1-etoxicarbonil-etilamino)-pentanóico por bencil éster del ácido (3-terc-butoxicarbonilamino-2-oxo-

piperidin-1-il)-acético. $C_{20}H_{36}N_2O_8$ calculado 432.3 observado $[M + 1]^+$ 433.1; tr = 1.73 min.

etil éster del ácido 2-[3,3-bis(*ter*-butoxicarbonilamino)-2-oxo-piperidin-1-il]-propiónico: Se agregó HATU (1.72 g, 4.5 mmol) a una solución de ácido 2,2-bis(*ter*-butoxicarbonilamino)-5-(1-etoxicarbonil-etilamino)-pentanóico (1.31 g, 3.0 mmol) y 4-metilmorfolina en dimetilformamida (50 mL). Después de 30 minutos el solvente fue removido bajo presión reducida y el residuo fue sometido a cromatografía instantánea con eluyente de etil acetato y hexano. Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue removido bajo presión reducida para dar etil éster del ácido 2-[3,3-bis(*ter*-butoxicarbonilamino)-2-oxo-piperidin-1-il]-propiónico (1.11 g, 2.6 mmol, 86 %). $C_{20}H_{34}N_2O_7$ calculado 414.2 observado $[M + 1]^+$ 415.2; tr = 2.77 min.

Etil éster del ácido 2-(3-amino-2-oxo-piperidin-1-il)-propiónico: El etil éster del ácido 2-(3-amino-2-oxo-piperidin-1-il)-propiónico se preparó usando el método **804** sustituyendo etil éster del ácido 2-[3,3-bis(*ter*-butoxicarbonilamino)-2-oxo-piperidin-1-il]-propiónico por terc-butil éster del ácido {1-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-ilmetil]-2-oxo-piperidin-3-il}-carbámico. $C_{10}H_{18}N_2O_3$ calculado 214.2 observado $[M + 1]^+$ 215.2; tr = 1.21 min.

El siguiente (formación de carbamato) constituye un ejemplo del Método 806

Etil éster del ácido 2-(3-metoxicarbonilamino-2-oxo-piperidin-1-il)-propiónico: Se agregó metil cloroformiato (192 µL, 2.5 mmol) a una solución de etil éster del ácido 2-(3-amino-2-oxo-piperidin-1-il)-propiónico (353mg, 1.6 mmol) y 4-metilmorfolina (907 µL, 8.24 mmol) en diclorometano (10 mL). Después de 15 minutos la mezcla se diluyó con diclorometano (20 mL) y se

lavó con agua (10 mL), y cloruro de hidrógeno acuoso (0.5 N, 10 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El solvente fue removido bajo presión reducida para dar etil éster del ácido 2-(3-metoxicarbonilamino-2-oxo-piperidin-1-il)-propiónico (332 mg, 1.2 mmol, 75 %). $C_{12}H_{20}N_2O_5$ calculado 272.1 observado $[M + 1]^+$ 273.0; tr = 1.82 min.

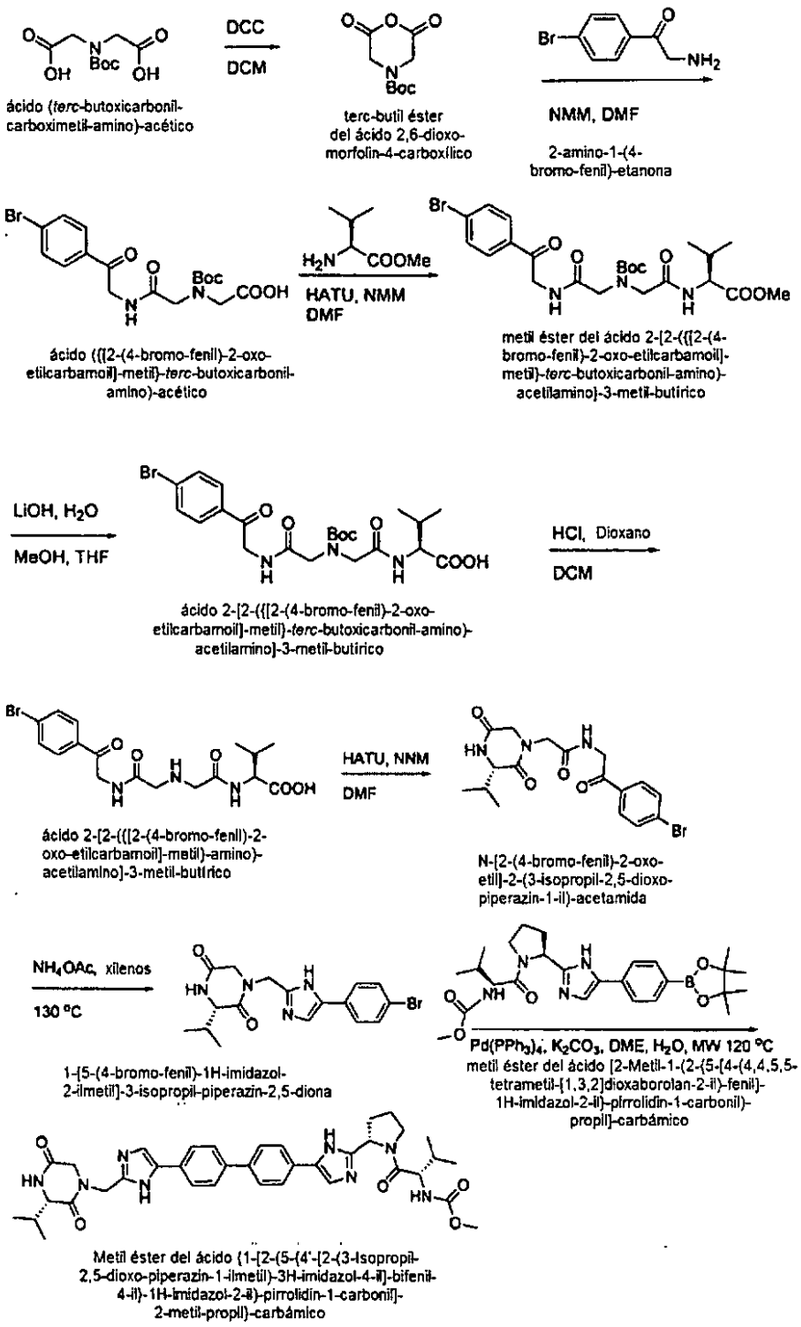
Ácido 2-(3-metoxicarbonilamino-2-oxo-piperidin-1-il)-propiónico: El ácido 2-(3-metoxicarbonilamino-2-oxo-piperidin-1-il)-propiónico se preparó mediante el método **801** sustituyendo etil éster del ácido 2-(3-metoxicarbonilamino-2-oxo-piperidin-1-il)-propiónico por 2-metil éster del ácido 4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2,6-dicarboxílico. $C_{10}H_{16}N_2O_5$ calculado 244.1 observado $[M + 1]^+$ 245.1; tr = 1.53 min.

Metil éster del ácido (1-{1-[2-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-etil}-2-oxo-piperidin-3-il)-carbámico: Una solución de ácido 2-(3-metoxicarbonilamino-2-oxo-piperidin-1-il)-propiónico (48.5 mg, 0.20 mmol), HATU (91 mg, 0.24 mmol), y 4-metilmorfolina (109 µL, 0.99 mmol) en dimetilformamida (5 mL) se agitó a temperatura ambiente por 5 minutos. Se agregó metil éster del ácido [1-(2-{5-[4'-(2-Amino-acetil)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (100 mg, 0.20 mmol) a la mezcla de reacción. Después de 40 minutos el solvente fue removido bajo presión reducida y el residuo resultante fue recuperado en etil acetato (10 mL). La mezcla resultante contenía un sólido y fue sometido a cromatografía instantánea con eluyente de (10 % metanol en etil acetato) y hexano seguido por 30 % metanol en DCM. Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue removido bajo presión reducida para dar metil éster del ácido (1-{1-[2-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-etil}-2-oxo-piperidin-3-il)-

carbámico (149 mg, 0.20 mmol, 99%). $C_{38}H_{47}N_7O_8$ calculado 729.4 observado $[M + 1]^+$ 730.6; tr = 1.78 min.

Metil éster del ácido (1-{1-[4-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-etil}-2-oxo-piperidin-3-il)-carbámico: Una mezcla de acetato de amonio (157 mg, 2.0 mmol), metil éster del ácido (1-{1-[2-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-etil}-2-oxo-piperidin-3-il)-carbámico (149 mg, 0.20 mmol) y xilenos (20 mL) se calentó a 130°C por 1 hora. El solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue recuperado en diclorometano (15 mL) y filtrado. El solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue recuperado en dimetilformamida (2 mL) y sometido a cromatografía de fase reversa con un eluyente de 0.1 % TFA en agua y 0.1 % TFA en acetonitrilo. Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue removido por liofilización para dar metil éster del ácido (1-{1-[4-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-etil}-2-oxo-piperidin-3-il)-carbámico (20.5 mg, 0.029 mmol, 15 %). $C_{38}H_{46}N_8O_6$ calculado 710.4 observado $[M + 1]^+$ 711.4; tr = 1.59 min. ^1H (DMSO-d6): δ = 8.10 (m, 1H), 7.88 (m, 8H), 7.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.33 (m, 1H), 5.12 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.26 – 1.74 (serie m, 8H), 1.63 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.81 (dd, *J* = 6.9 Hz, *J* = 13.2 Hz, 6H).

Ejemplo AZ1



ácido (*terc*-butoxicarbonil-carboximetil-amino)-acético

terc-butil éster del ácido 2,6-dioxo-morfolin-4-carboxílico

2-amino-1-(4-bromo-fenil)-etanona

ácido ({[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-metil}-*terc*-butoxicarbonil-amino)-acético

metil éster del ácido 2-[2-({[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-metil}-*terc*-butoxicarbonil-amino)-acetilamino]-3-metil-butírico

ácido 2-[2-({[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-metil}-*terc*-butoxicarbonil-amino)-acetilamino]-3-metil-butírico

ácido 2-[2-({[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-metil}-amino)-acetilamino]-3-metil-butírico

N-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil]-2-(3-isopropil-2,5-dioxo-piperazin-1-il)-acetamida

1-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-ilmetil]-3-isopropil-piperazin-2,5-diona

metil éster del ácido [2-Metil-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico

Metil éster del ácido {1-[2-(5-{4'-[2-(3-Isopropil-2,5-dioxo-piperazin-1-ilmetil)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

***terc*-butil éster del ácido 2,6-dioxo-morfolin-4-carboxílico:** Una suspensión de ácido (*terc*-butoxicarbonil-carboximetil-amino)-acético (5 g, 21.4 mmol) y DCC (4.85 g, 23.6 mmol) en diclorometano se agitó por 16 horas. La mezcla fue filtrada y el solvente fue removido del filtrado para dar terc-butil éster del ácido 2,6-dioxo-morfolin-4-carboxílico (4.86 g, 21.0 mmol, 99 %).

Ácido ({[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-metil}-*terc*-butoxicarbonil-amino)-acético: Se agregó *terc*-butil éster del ácido 2,6-dioxo-morfolin-4-carboxílico (2.5 g, 11.6 mmol) a una solución de clorhidrato de 2-amino-1-(4-bromo-fenil)-etanona (3.05 g, 12.2 mmol) y 4-metilmorfolina (1.92 mL, 17.4 mmol) en dimetilformamida (15 mL). Después de 30 min el solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue recuperado en etil acetato (100 mL) y se lavó con agua (50 mL), cloruro de hidrógeno acuoso (0.5 N, 2 x 50 mL), y bicarbonato de sodio saturado (2 x 50 mL). Los extractos básicos fueron neutralizados y se extrayeron con etil acetato (2 x 75 mL). Las fases orgánicas combinadas de la segunda extracción fueron secadas sobre sulfato de sodio, y filtradas. El solvente fue removido bajo presión reducida para dar ácido ({[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-metil}-*terc*-butoxicarbonil-amino)-acético (4 g, 9.3 mmol, 80 %). $C_{17}H_{21}BrN_2O_6$ calculado 428.0 observado $[M + 1]^+$ 431.1; tr = 2.36 min.

Metil éster del ácido 2-[2-({[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-metil}-*terc*-butoxicarbonil-amino)-acetilamino]-3-metil-butírico: Se agregó 4-metilmorfolina (4.1 mL, 37.3 mmol) a una suspensión de ácido ({[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-metil}-*terc*-butoxicarbonil-amino)-acético (4 g, 9.3 mmol), y HATU (4.61 g, 12.1 mmol) en dimetilformamida (25 mL). Después de 5 minutos se agregó a la solución clorhidrato de metil éster de *d*-valina (1.56 g, 9.3 mmol). Después de 1 hora el solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue recuperado en etil acetato (150 mL), y se lavó con agua (100 mL), cloruro de hidrógeno acuoso (0.5 N, 2 x 100 mL), bicarbonato de sodio

saturado (100 mL), y cloruro de sodio saturado (100 mL). La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y el solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía instantánea con eluyente de (10 % metanol en etil acetato) y hexano. Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue removido bajo presión reducida para dar metil éster del ácido 2-[2-({[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-metil}-*terc*-butoxicarbonil-amino)-acetilamino]-3-metil-butírico (4.37 g, 8.1 mmol, 87 %). $C_{23}H_{32}BrN_3O_7$ calculado 541.1 observado $[M + 1]^+$ 431.1; tr = 2.65 min.

Ácido 2-[2-({[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-metil}-*terc*-butoxicarbonil-amino)-acetilamino]-3-metil-butírico: el ácido 2-[2-({[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-metil}-*terc*-butoxicarbonil-amino)-acetilamino]-3-metil-butírico se preparó usando el método **801** sustituyendo metil éster del ácido 2-[2-({[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-metil}-*terc*-butoxicarbonil-amino)-acetilamino]-3-metil-butírico por 6-etil éster 2-metil éster del ácido 4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2,6-dicarboxílico. $C_{22}H_{30}BrN_3O_7$ calculado 527.1 observado $[M + 1]^+$ 528.1; tr = 2.39 min.

Ácido 2-[2-({[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-metil}-amino)-acetilamino]-3-metil-butírico: El ácido 2-[2-({[2-(4-Bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-metil}-amino)-acetilamino]-3-metil-butírico se preparó usando el método **804** sustituyendo el ácido 2-[2-({[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-metil}-*terc*-butoxicarbonil-amino)-acetilamino]-3-metil-butírico por *terc*-butil éster del ácido 1-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-ilmetil]-2-oxo-piperidin-3-il}-carbámico. $C_{17}H_{22}BrN_3O_5$ calculado 427.1 observado $[M + 1]^+$ 428.0; tr = 2.39 min.

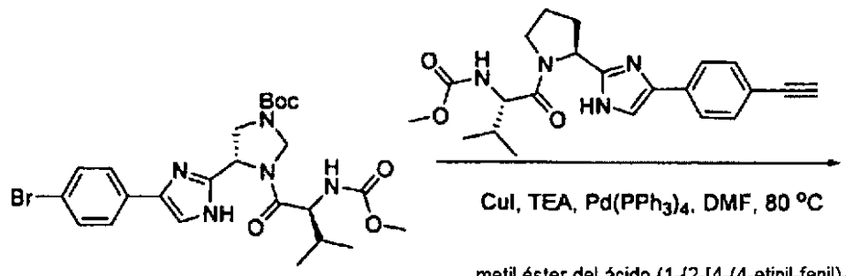
N-[2-(4-Bromo-fenil)-2-oxo-etil]-2-(3-isopropil-2,5-dioxo-piperazin-1-il)-acetamida: Se agregó HATU (3.70 g, 9.7 mmol) a una solución de ácido 2-[2-({[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-metil}-amino)-acetilamino]-3-metil-

butírico (2.78 g, 6.5 mmol), y 4-metilmorfolina (3.57 mL, 32.5 mmol) en DMF (100mL). Después de 30 min el solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue recuperado en diclorometano (150 mL) y se lavó con agua (50 mL), cloruro de hidrógeno acuoso (0.5 N, 2 x 50 mL), bicarbonato de sodio saturado (50 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. La mezcla fue filtrada y el solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía instantánea con eluyente de (10 % metanol en etil acetato) y hexano. Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue removido bajo presión reducida para dar N-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil]-2-(3-isopropil-2,5-dioxo-piperazin-1-il)-acetamida (1.56 g, 3.8 mmol, 60 %). $C_{17}H_{20}BrN_3O_4$ calculado 409.1 observado $[M + 1]^+$ 410.1; tr = 2.00 min.

Metil éster del ácido {1-[2-(5-{4'-[2-(3-Isopropil-2,5-dioxo-piperazin-1-ilmetil)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: Metil éster del ácido {1-[2-(5-{4'-[2-(3-Isopropil-2,5-dioxo-piperazin-1-ilmetil)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico se preparó usando laciclización de imidazol del método **802**, sustituyendo la N-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil]-2-(3-isopropil-2,5-dioxo-piperazin-1-il)-acetamida por metil éster del ácido 6-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-4-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico y usando metil éster del ácido [2-Metil-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico en la reacción de acoplamiento. $C_{37}H_{44}N_8O_5$ calculado 680.3 observado $[M + 1]^+$ 681.4; tr = 1.57 min. ^1H (DMSO-d6): δ = 8.39 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.88 (m, 5H), 7.33 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.13 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.65 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.26 – 4.02 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 8.40 (m, 8H).

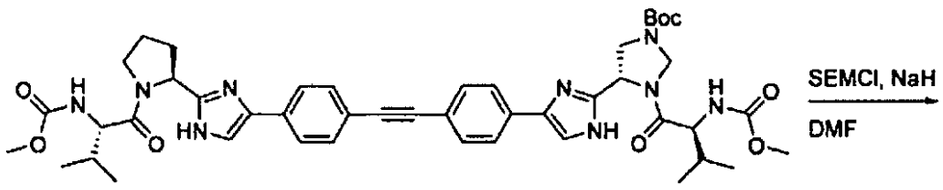
Los siguientes 3 pasos (acoplamiento de Sonogashira, protección de SEM, desprotección de Boc) constituyen un ejemplo del método 807

Ejemplo BA

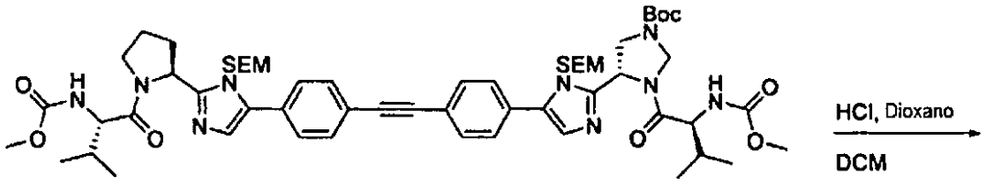


terc-butil éster del ácido 4-(4-bromo-fenil)-3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-1'-carboxílico

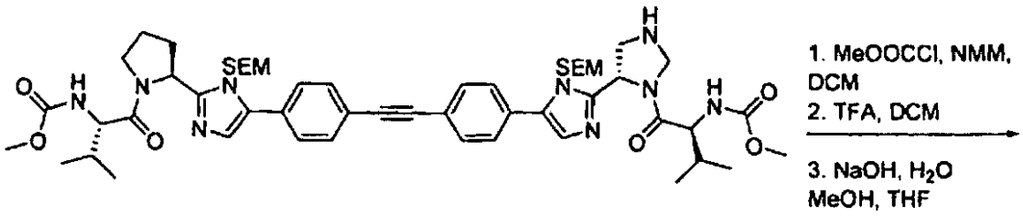
metil éster del ácido (1-{2-[4-(4-etinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico



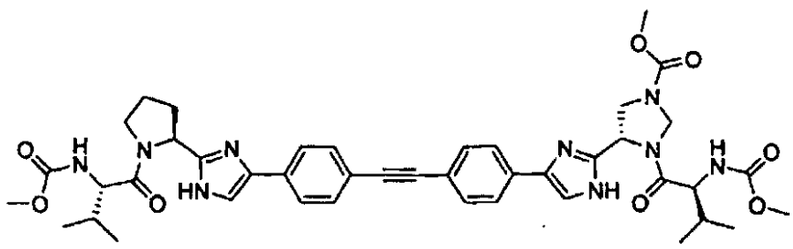
terc-butil éster del ácido 3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4'] biimidazolil-1'-carboxílico



terc-butil éster del ácido 3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-1'-carboxílico



terc-butil éster del ácido 3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazol

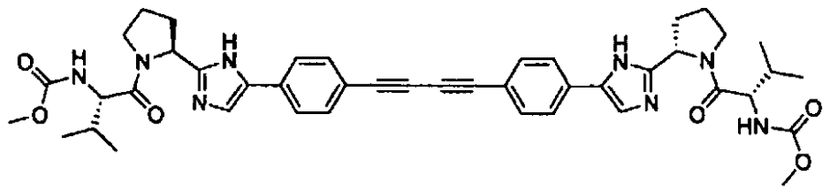


metil éster del ácido 3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-1'-carboxílico

terc-butil éster del ácido 3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-1'-carboxílico:

Una mezcla de *terc*-butil éster del ácido 4-(4-bromo-fenil)-3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-1'-carboxílico (686 mg, 1.74 mmol), metil éster del ácido (1-{2-[4-(4-etinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (800 mg, 1.45 mmol), yoduro de cobre(I) (28 mg, 0.14 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (167 mg, 0.14 mmol), trietilamina (2.0 mL, 14.5 mmol) y dimetilformamida desgasificada (10 mL) se agitó a 80°C por 1 hora. Se agregó metil éster del ácido (1-{2-[4-(4-etinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (200 mg, 0.57 mmol). Después de 1 hora el solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue recuperado en diclorometano

(50 mL) y se lavó con agua (10 mL), cloruro de amonio saturado (2 x 10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía instantánea con eluyente de (10 % metanol en etil acetato) y hexano. Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue removido bajo presión reducida para dar *terc*-butil éster del ácido 3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-1'-carboxílico (439 mg, 0.50 mmol, 35%). $C_{46}H_{57}N_9O_8$ calculado 863.4 observado $[M + 1]^+$ 864.5; tr = 1.91 min. ^1H (DMSO-d6): δ = 8.07 (m, 1H), 7.76 (m, 4H), 7.68 (m, H), 7.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 5.08 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.97 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.34 (m, 2H), 0.81 (m, 12H).



metil éster del ácido {1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-buta-1,3-diinil]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

Metil éster del ácido {1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-buta-1,3-diinil]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: El metil éster del ácido {1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-buta-1,3-diinil]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico también fue aislado en la cromatografía instantánea. Las fracciones que contienen este producto fueron combinadas y el solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo resultante fue

recuperado en dimetilformamida (2 mL) y fue sometido a cromatografía de fase reversa con un eluyente de 0.1 % TFA en agua y 0.1 % TFA en acetonitrilo. Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue removido mediante liofilización para dar metil éster del ácido {1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-buta-1,3-diinil]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (83.2 mg, 0.10 mmol). $C_{44}H_{50}N_8O_6$ calculado 786.4 observado [M + 1]$^+$ 787.6; tr = 2.59 min

^{1}H (DMSO-d6): δ = 8.06 (s, 2H), 7.79 (m, 4H), 7.72 (m, 4H), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.51 (s, 6H), 2.32 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.99 (m 6H), 0.84 (m, 1H), 0.78 (dd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 17.6 Hz, 12H).

***terc*-butil éster del ácido 3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-1'-carboxílico:** Se agregó hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 27 mg, 0.55 mmol) a una solución de terc-butil éster del ácido 3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-1'-carboxílico (248 mg, 0.23 mmol) en dimetilformamida (8 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C. Después de 15 minutos se añadió 2-(trimetilsilil)etoximetil cloruro (107.5 µL, 0.48 mmol) y la reacción se dejó tibiar hasta temperatura ambiente. Después de 2 horas el solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue recuperado en diclorometano (50 mL) lavado con agua (20 mL), y secado sobre sulfato de sodio y filtrado. El solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía instantánea con eluyente de (10 % metanol en etil acetato) y hexano. Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el

solvente fue removido bajo presión reducida para dar terc-butil éster del ácido 3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-1'-carboxílico (410 mg, 0.36 mmol). $C_{58}H_{85}N_9O_{10}Si_2$ calculado 1123.6 observado $[M + 1]^+$ 1124.7; tr = 3.10 min.

3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazol: El 3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazol se preparó usando el método **804** sustituyendo *terc*-butil éster del ácido 3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-1'-carboxílico por *terc*-butil éster del ácido {1-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-ilmetil]-2-oxo-piperidin-3-il}-carbámico. $C_{53}H_{77}N_9O_8Si_2$ calculado 1023.5 observado $[M + 1]^+$ 1024.7; tr = 2.81 min.

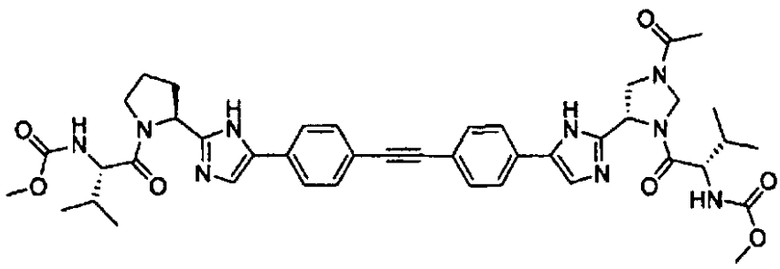
El siguiente paso constituye un ejemplo del método 808.

Metil éster del ácido 3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-1'-carboxílico: Se agregó metil cloroformiato (15 µL, 0.19 mmol) a una solución de 3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-

metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazol (97 mg, 0.09 mmol), y 4-metilmorfolina (40 µL, 0.36 mmol) en diclorometano (3 mL). Después de 30 minutos el solvente fue removido bajo presión reducida y azeotropado con tolueno. El residuo fue recuperado en diclorometano (5 mL) se añadió ácido trifluoroacético (5 mL). Después de 16 horas los volátiles fueron removidos bajo presión reducida y el residuo fue recuperado en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (2 mL). Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 N, 1 mL). Después de 30 min los solvents orgánicos fueron removidos bajo presión reducida y el precipitado resultante fue aislado mediante filtración. El sólido fue recuperado en dimetilformamida (2 mL) y sometido a cromatografía de fase reversa con un eluyente de 0.1 % TFA en agua y 0.1 % TFA en acetonitrilo. Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue removido por liofilización para dar metil éster del ácido 3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-1'-carboxílico (14.1 mg, 0.017 mmol, 10 %).

$C_{43}H_{51}N_9O_8$ calculado 821.4 observado $[M + 1]^+$ 822.8; tr = 1.72 min. ^1H (DMSO-d6): δ = 8.07 (m, 1H), 7.77 (m, 7H), 7.67 (m, 2H), 7.57 (m, 3H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.27 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.15 (d, *J*= 5.6 Hz, 1H), 5.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.07 (t, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.03 (m, 5H), 1.90 (m, 2H), 0.805 (m, 18H).

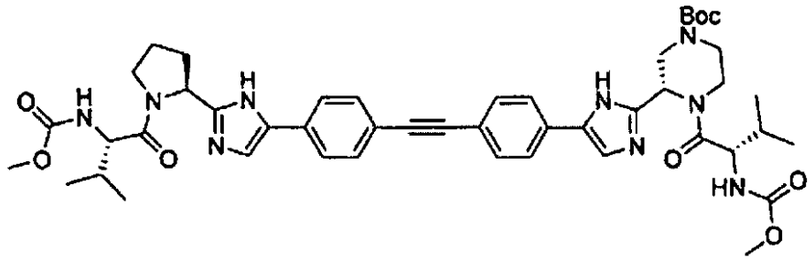
Ejemplo BB



metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-{4-[1'-acetil-3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2',3',4',5'-tetrahidro-3H,1'H-[2,4']biimidazolil-4-il]-feniletinil}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

El metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-{4-[1'-acetil-3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2',3',4',5'-tetrahidro-3H,1'H-[2,4']biimidazolil-4-il]-feniletinil}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico se preparó siguiendo el método **808** en el Ejemplo BA, sustituyendo anhídrido acético por metil cloroformiato en el primer paso de la síntesis. $C_{43}H_{51}N_9O_7$ calculado 805.4 observado $[M + 1]^+$ 806.5; tr = 1.65 min; ^1H (DMSO-d6): δ = 8.06 (m,1 H), 776 (m, 6H), 7.68 (m, 3H), 7.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 7.29 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.27 (m,1 H), 5.18 (m,1 H), 5.08 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.17 (m,1 H), 4.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.84 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.51 (s, 6H), 3.37 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.99 (m, 12H), 0.81 (m, 18H).

Ejemplo BC

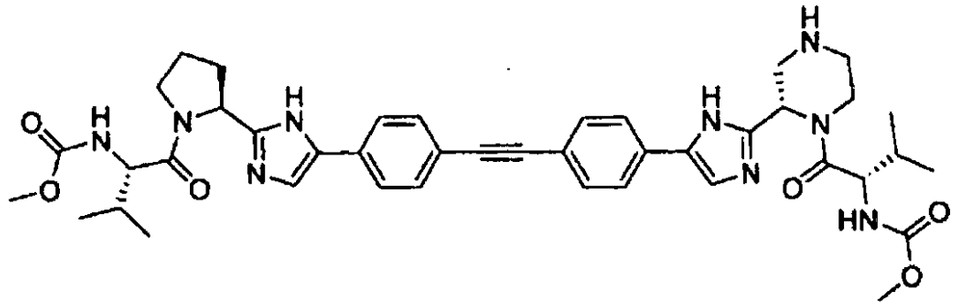


terc-butil éster del ácido 4-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-piperazin-1-carboxílico

El *terc*-butil éster del ácido 4-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-piperazin-1-carboxílico se preparó siguiendo el paso uno del método **807**, sustituyendo el metil éster del ácido (1-{2-[4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperazin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico por terc-butil éster del ácido 4-(4-bromo-fenil)-3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-1'-carboxílico en el primer paso del Ejemplo BA. $C_{47}H_{59}N_9O_8$ calculado 877.5 observado $[M + 1]^+$ 878.5; tr = 1.65 min

^1H (DMSO-d6): δ = 8.08 (m, 1H), 7.78 (m, 4H), 7.68 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 5.54 (m, 1H), 5.08 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.00 (m, 4H), 1.28 (3, 3H), 1.17 (br s, 3H), 0.80 (m, 12 H).

Ejemplo BD



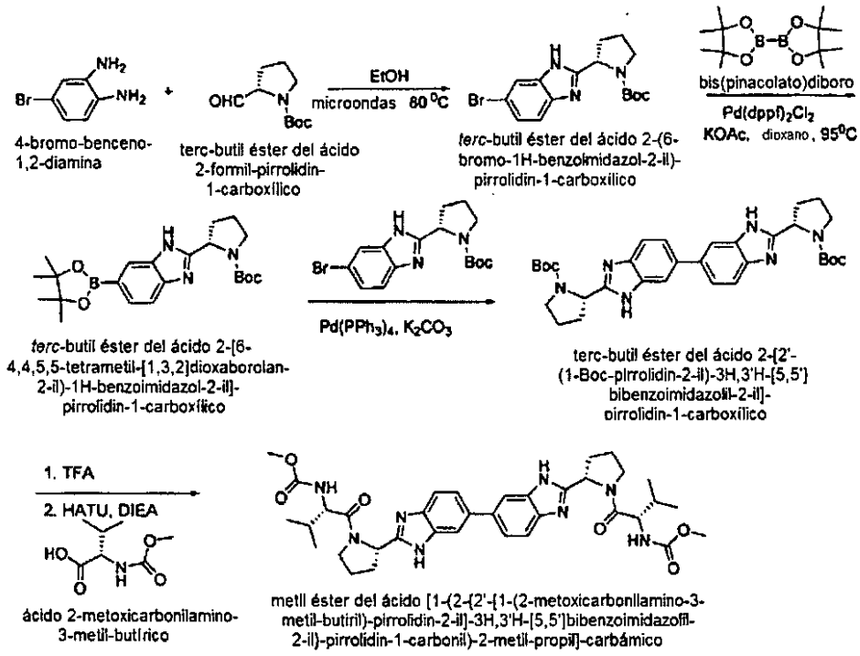
metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-piperazin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

El metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-piperazin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico se preparó siguiendo el método **807** sustituyendo el metil éster del ácido (1-{2-[4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperazin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico por terc-butil éster del ácido 4-

(4-bromo-fenil)-3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-1'-carboxílico. Seguido por el método **808**, sustituyendo el metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-piperazin-2-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico por 3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazol y excluyendo el metil cloroformiato. $C_{42}H_{51}N_9O_6$ calculado 777.4 observado $[M + 1]^+$ 778.4; tr = 1.58 min.

^1H (DMSO-d6): δ = 9.30 (m, 1H), 7.9 (m, 2H), 7.75 (m, 3H), 7.63 (m, 2H), 7.52 (m 2H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.96 (1H), 5.07 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.56 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.27 (m, 2.12 (m, 1H), 1.96 (m, 4H), 0.95 (m, 1H), 0.81 (m, 12H).

Ejemplo BE



***terc*-butil éster del ácido 2-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico**: Una mezcla de 4-bromo-benceno-1,2-diamina (2.4 g) y terc-butil éster del ácido 2-formil-pirrolidin-1-carboxílico (2.55 g) en etanol (5 mL) se calentó en microondas a 80°C por 1 hora. La mezcla fue concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 80% etil acetato/hexano) para dar *terc*-butil éster del ácido 2-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (2.6 g, rendimiento del 55%). LCMS-ESI$^-$: calc para $C_{16}H_{20}BrN_3O_2$: 366.25; Encontrado: 365.8 ($M+H^+$).

***terc*-butil éster del ácido 2-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico**: Una mezcla de terc-butil éster del ácido 2-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (890 mg, 2.43 mmol), bis(pinacolato)diboro (1.36g, 5.35 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (99 mg, 0.12 mmol) y acetato de potasio (620 mg, 6.32 mmol) en 15 mL de dioxano se calentó hasta 95°C por 4 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y se disolvió en etil acetato y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 80% etil acetato/hexano) para dar *terc*-butil éster del ácido 2-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (588 mg, yield 59%). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{32}H_{20}BN_3O_4$: 413.32; Encontrado: 414.0 ($M+H^+$).

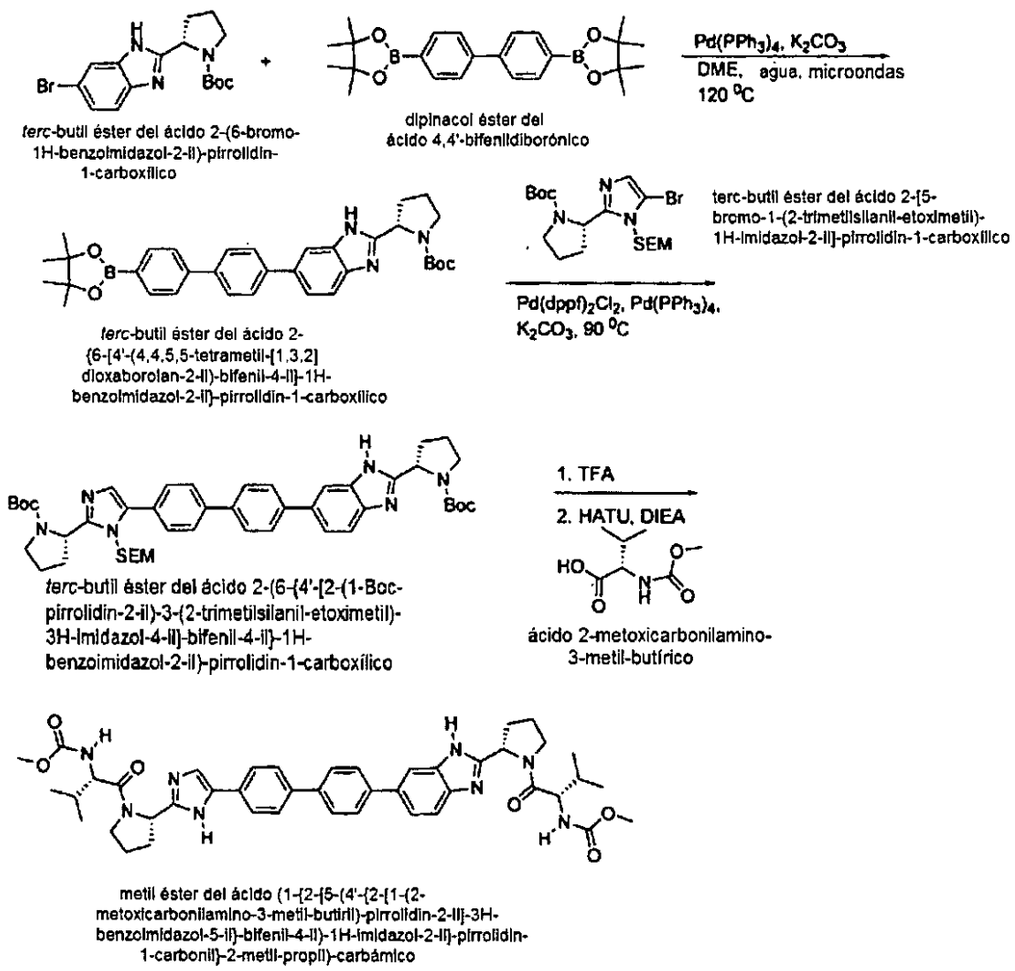
***terc*-butil éster del ácido 2-[2'-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H,3'H-[5,5']bibenzoimidazolil-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico**: Una mezcla de terc-butil éster del ácido 2-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (64 mg, 0.174 mmol), terc-butil éster del ácido 2-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (72 mg, 0.174 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (30 mg, 0.026 mmol) y carbonato de potasio (48 mg, 0.35 mmol) en 2 ml de 1,2-dimetoxietano y 1 mL de agua, se

calentó hasta 110°C en microondas por 15 minutos. La mezcla de reacción fue enfriada y se disolvió en etil acetato y se lavó con solución acuosa de cloruro de litio al 5%. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 0 a 10% metanol/etil acetato) para dar terc-butil éster del ácido 2-[2'-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H,3'H-[5,5']bibenzoimidazolil-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (15 mg, rendimiento 15%). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{32}H_{40}N_6O_4$: 572.70; Encontrado: 573.1 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido [1-(2-{2'-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H,3'H-[5,5']bibenzoimidazolil-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Se agregó ácido trifluoroacético (0.5 mL) a *terc*-butil éster del ácido (2-[2'-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H,3'H-[5,5']bibenzoimidazolil-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (15 mg, 0.0262 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y secada durante la noche al vacío. El residuo se disolvió en DMF (1.5 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (10 mg, 0.058 mmol), diisopropiletilamina (27 µL), seguida por HATU (20 mg). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 60 minutos. La mezcla de reacción se disolvió en etil acetato y se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio. La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$), concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (GEMINI, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar metil éster del ácido [1-(2-{2'-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H,3'H-[5,5']bibenzoimidazolil-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico como la sal de bis-TFA (8.1 mg).

RMN ^{1}H: 300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ: 8.02 (s, 2H), 7.88 (m, 4H), 5.38 (m, 2H), 4.27(d, 2H), 4.12(m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.62 (s, 6H), 2.62 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 6H), 2.08(m, 2H), 0.95-0.85 (m, 12 H); LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{36}H_{46}N_8O_6$: 686.80; Encontrado: 687.3 ($M+H^+$).

Ejemplo BF



terc-butil éster del ácido 2-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico

dipinacol éster del ácido 4,4'-bifenildiborónico

terc-butil éster del ácido 2-[5-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

terc-butil éster del ácido 2-{6-[4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bifenil-4-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico

terc-butil éster del ácido 2-(6-{4'-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico

ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico

metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

***terc*-butil éster del ácido 2-{6-[4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bifenil-4-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico**: Una mezcla de *terc*-butil éster del ácido 2-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (230 mg, 0.628 mmol), dipinacol éster del ácido 4,4'-bifenildiborónico (1.28 g, 3.14 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (73 mg, 0.063 mmol) y carbonato de potasio (521 mg, 3.77 mmol) en 10 ml de 1,2-dimetoxietano y 5 mL de agua se calentó hasta 120°C en microondas por 40

minutos. La mezcla de reacción fue enfriada y disuelta en etil acetato y lavada con solución acuosa de cloruro de litio al 5%. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 100% etil acetato/hexano) para dar *terc*-butil éster del ácido 2-{6-[4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bifenil-4-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (15 mg, rendimiento 15%). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{34}H_{40}BN_3O_4$: 65.51; Encontrado: 566.1 ($M+H^+$).

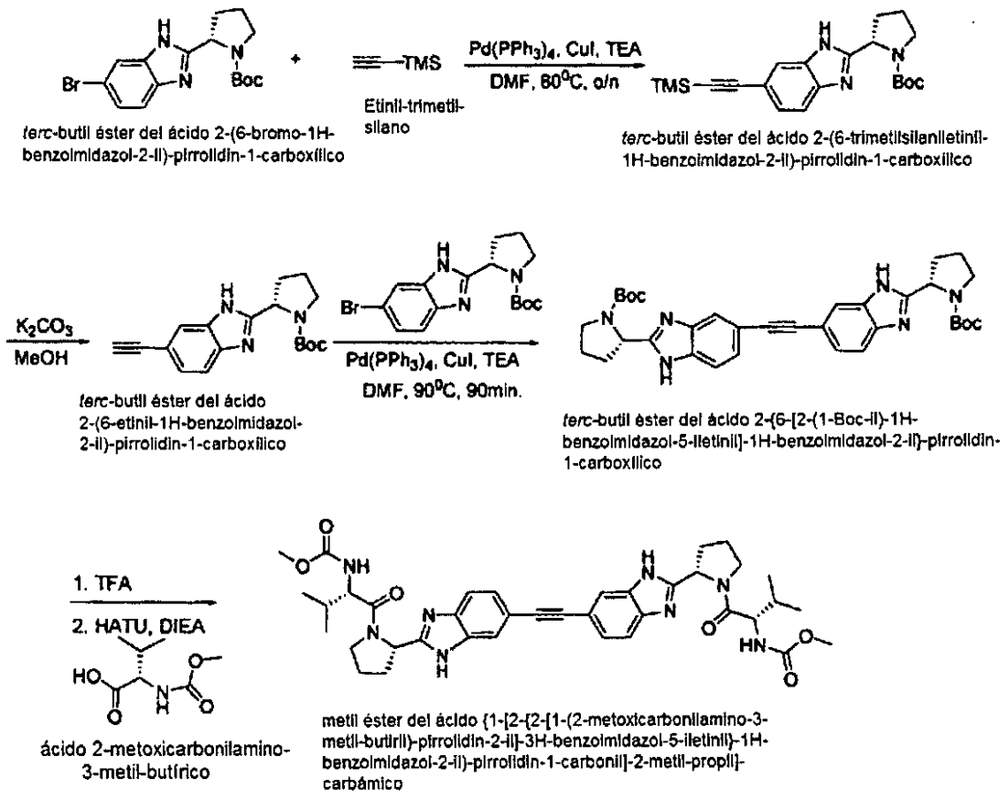
***terc*-butil éster del ácido 2-(6-{4'-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico**: Una mezcla de *terc*-butil éster del ácido 2-{6-[4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bifenil-4-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (147 mg, 0.26 mmol), terc-butil éster del ácido 2-[5-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (116 mg, 0.26 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (30 mg, 0.026 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (21 mg, 0.026 mmol) y carbonato de potasio (72 mg, 0.52mmol) en 3 ml de 1,2-dimetoxietano y 1 mL de agua se calentó hasta 90°C por 2.5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y disuelta en etil acetato y lavada con solución acuosa de cloruro de litio al 5%. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (GEMINI, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar *terc*-butil éster del ácido 2-(6-{4'-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (52 mg, rendimiento del 25%); LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{46}H_{60}N_6O_5Si$: 805.09; Encontrado: 805.1 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Se agregó ácido trifluoroacético (2 mL) a *terc*-butil éster del ácido 2-(6-{4'-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-

il)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (52 mg, 0.056 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y secada durante la noche al vacío. El residuo se disolvió en DMF (1.5 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (20 mg), diisopropiletilamina (59 µL), seguida por HATU (43 mg). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos. La mezcla de reacción se disolvió en etil acetato y se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio. La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$), concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (GEMINI, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico como la sal de bis-TFA (4.8 mg).

RMN ^1H: 300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ: 8.0 (s, 1H), 7.92-7.82 (m, 11H), 5.38 (t, 1H), 5.24 (t, 1H), 4.27(dd, 2H), 4.16(m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.62 (m, 2H), 2.40-2.18 (m, 6H), 2.08(m, 2H), 0.95-0.85 (m, 12 H); LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{44}H_{52}N_8O_6$: 788.93; Encontrado: 789.3 ($M+H^+$).

Ejemplo BG



***terc*-butil éster del ácido 2-(6-trimetilsilaniletinil-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico**: Una mezcla de terc-butil éster del ácido 2-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (309 mg, 0.84 mmol), etinil-trimetil-silano (1.2 mL, 8.4 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (97 mg, 0.08 mmol), yoduro de cobre(I) (32 mg, 0.16 mmol) y trietilamina (0.7 mL, 5,04 mmol) en 5 ml de DMF se calentó hasta 80°C por 8 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y disuelta en etil acetato y lavada con solución acuosa de cloruro de litio al 5%. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 100% etil acetato/hexano) para dar *terc*-butil éster del ácido 2-(6-

trimetilsilaniletinil-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (200 mg, rendimiento 62%). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{21}H_{29}N_3O_2Si$: 383.56; Encontrado: 384.1 ($M+H^+$).

***terc*-butil éster del ácido 2-(6-etinil-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico**: Se agregó carbonato de potasio (144 mg) a *terc*-butil éster del ácido 2-(6-trimetilsilaniletinil-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (200 mg, 0.52 mmol) en 6 ml metanol. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 100% etil acetato/hexano) para dar *terc*-butil éster del ácido 2-(6-etinil-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (121 mg, rendimiento 75%). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{18}H_{21}N_3O_2$: 311.38; Encontrado: 311.8 ($M+H^+$).

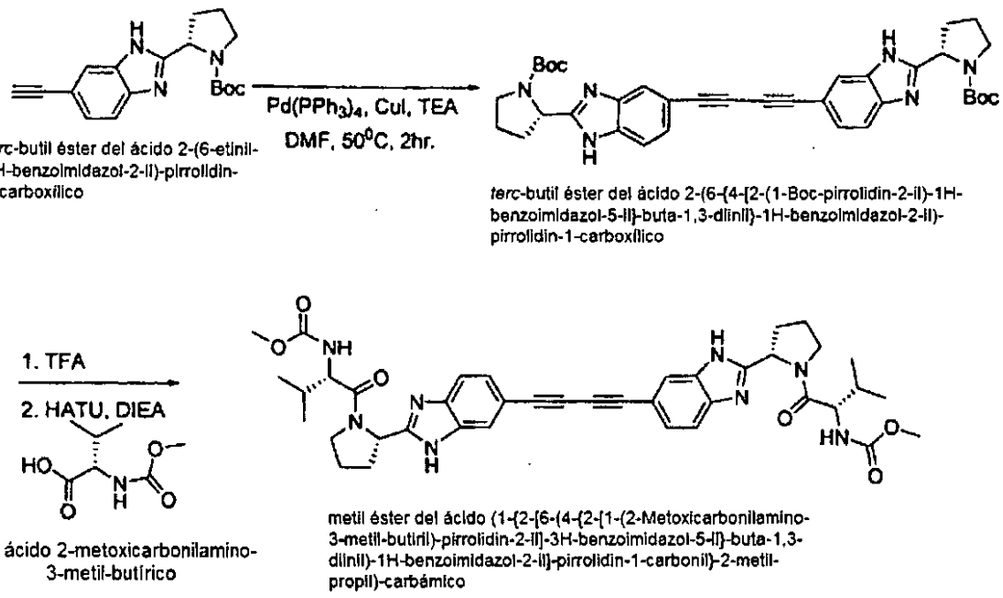
***terc*-butil éster del ácido 2-{6-[2-(1-Boc-2-il)-1H-benzoimidazol-5-iletinil]-1H-benzoimidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico**: Una mezcla de terc-butil éster del ácido 2-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (91 mg, 0.24 mmol), terc-butil éster del ácido 2-(6-etinil-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (77 mg, 0.24 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (14 mg), yoduro de cobre(I) (5 mg) y trietilamina (138 µL) en 2 ml de DMF se calentó hasta 90°C por 2 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y disuelta en etil acetato y se lavó con solución acuosa de cloruro de litio al 5%. La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 0-10% IPA/ mezcla de DCM:acetona (3:2)) para dar terc-butil éster del ácido 2-{6-[2-(1-Boc-2-il)-1H-benzoimidazol-5-iletinil]-1H-benzoimidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (5.4 mg). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{34}H_{40}N_6O_4$: 596.72; Encontrado: 597.0 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido {1-[2-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-iletinil}-1H-benzoimidazol-2-il)-

pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: Se agregó ácido frifluoroacético (1 mL) a terc-butil éster del ácido 2-{6-[2-(1-Boc-2-il)-1H-benzoimidazol-5-iletinil]-1H-benzoimidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (5.4 mg, 0.0065 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y secada durante la noche al vacío. El residuo se disolvió en DMF (1 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (2.6 mg), diisopropiletilamina (9 µL), seguida por HATU (5.5 mg). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos. La mezcla de reacción se disolvió en etil acetato y se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio. La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$), concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (GEMINI, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar metil éster del ácido {1-[2-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-iletinil}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico como la sal de bis-TFA (0.9 mg).

RMN ^1H: 300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ: 7.82 (s, 2H), 7.68-7.60 (m, 4H), 5.32 (m, 2H), 4.27(dd, 2H), 4.11(m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.58 (m, 2H), 2.40-2.12 (m, 6H), 2.08(m, 2H), 0.95-0.85 (m, 12 H); LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{38}H_{46}N_8O_6$: 710.82; Encontrado: 711.2 ($M+H^+$).

Ejemplo BH



terc-butil éster del ácido 2-(6-etinil-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico

terc-butil éster del ácido 2-(6-{4-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-buta-1,3-diinil}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico

ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico

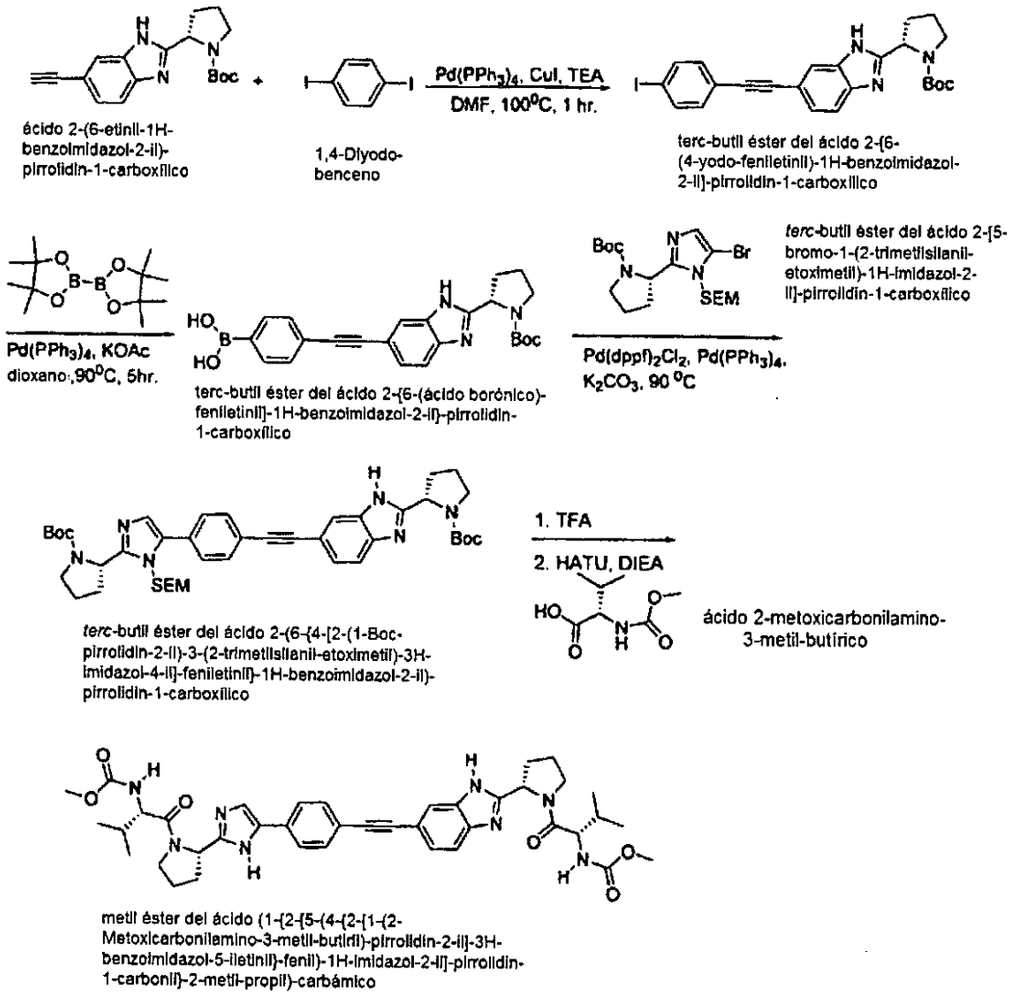
metil éster del ácido (1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-buta-1,3-diinil)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

***terc*-butil éster del ácido 2-(6-{4-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-buta-1,3-diinil}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico**: Una mezcla de *terc*-butil éster del ácido 2-(6-etinil-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (88 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (16 mg), yoduro de cobre(I) (3 mg) y trietilamina (120 µL) en 1.5 ml DMF se calentó hasta 50°C por 2 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y disuelta en etil acetato y se lavó con solución acuosa de cloruro de litio al 5%. La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$), concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (GEMINI, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA) para dar *terc*-butil éster del ácido 2-(6-{4-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-buta-1,3-diinil}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (12 mg). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{36}H_{40}N_6O_4$: 620.74; Encontrado: 621.0 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido (1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-buta-1,3-diinil)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Se agregó ácido trifluoroacético (1 mL) a terc-butil éster del ácido 2-(6-{4-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-buta-1,3-diinil}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (12 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y secada durante la noche al vacío. El residuo se disolvió en DMF (1 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (5.5 mg), diisopropiletilamina (13 µL), seguida por HATU (12 mg). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos. La mezcla de reacción se disolvió en etil acetato y se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (GEMINI, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar metil éster del ácido (1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-buta-1,3-diinil)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico como la sal de bis-TFA (4 mg).

RMN ^{1}H: 300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ: 7.82 (s, 2H), 7.72-7.62 (m, 4H), 5.32 (m, 2H), 4.27(d, 2H), 4.11(m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.54 (m, 2H), 2.38-2.12 (m, 6H), 2.06 (m, 2H), 0.95-0.85 (m, 12 H); LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{40}H_{46}N_8O_6$: 734.84; Encontrado: 735.2 ($M+H^+$).

Ejemplo BI



***terc*-butil éster del ácido 2-[6-(4-yodo-feniletinil)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico**: Una mezcla de *terc*-butil éster del ácido 2-(6-etinil-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (100 mg, 0.321 mmol), 1,4-Diyodo-benceno (529 mg, 1.61 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (37 mg, 0.03 mmol), yoduro de cobre(I) (12 mg, 0.06 mmol) y trietilamina (0.135 mL, 0.96 mmol) en 2 ml DMF se calentó hasta 100°C en el microondas por 1 hora. La mezcla de reacción fue enfriada y disuelta en etil acetato y se lavó con

solución acuosa de cloruro de litio al 5%. La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 100% etil acetato/hexano) para dar terc-butil éster del ácido 2-[6-(4-yodo-feniletinil)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (123 mg, rendimiento 75%). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{24}H_{24}IN_3O_2$: 513.37; Encontrado: 531.8 ($M+H^+$).

***terc*-butil éster del ácido 2-{6-[4-ácido borónico-feniletinil]-1H-benzoimidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico**: Una mezcla de *terc*-butil éster del ácido 2-[6-(4-yodo-feniletinil)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (123 mg, 0.24 mmol), bis(pinacolato)diboro (122 mg, 0.48 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (52 mg, 0.02 mmol) y acetato de potasio (52 mg, 0.53 mmol) en 3 ml de 1,4-dioxano se calentó hasta 90°C por 5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y disuelta en etil acetato y se lavó con solución acuosa de cloruro de litio al 5%. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 100% etil acetato/hexano) y seguida por HPLC preparativa de fase reversa (GEMINI, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA) para dar el ácido borónico correspondiente de terc-butil éster del ácido 2-{6-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-feniletinil]-1H-benzoimidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (15 mg). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{24}H_{26}BN_3O_4$: 431.29; Encontrado: 431.9 ($M+H^+$).

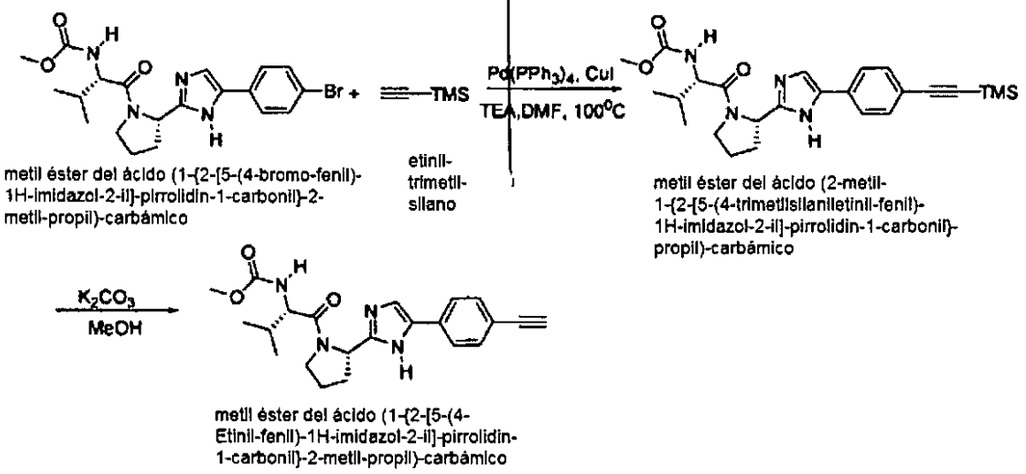
***terc*-butil éster del ácido 2-(6-{4-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-il]-feniletinil}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico:** Una mezcla de *terc*-butil éster del ácido 2-{6-[4-ácido borónico-feniletinil]-1H-benzoimidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (11 mg, 0.025), *terc*-butil éster del ácido 2-[5-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (34 mg, 0.076 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1.5 mg), $Pd(dppf)Cl_2$ (1 mg) y carbonato de potasio (3.5 mg) en 1 ml DME y 0.3

mL de agua se calentó hasta 90°C por 30 minutos. La mezcla de reacción fue enfriada y disuelta en etil acetato y se lavó con solución acuosa de cloruro de litio al 5%. La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$), concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (GEMINI, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA) para dar terc-butil éster del ácido 2-(6-{4-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-il]-feniletinil}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (4 mg, rendimiento 21%). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{43}H_{60}N_6O_5Si$; 753.02; Encontrado: 751.4 ($M-H^+$).

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-iletinil}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Se agregó ácido trifluoroacético (1 mL) a *terc*-butil éster del ácido 2-(6-{4-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-il]-feniletinil}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (4 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y secada durante la noche al vacío. El residuo se disolvió en DMF (1 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (2 mg), diisopropiletilamina (6 µL), seguida por HATU (4 mg). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos. La mezcla de reacción se disolvió en etil acetato y se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio. La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$), concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (GEMINI, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-iletinil}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico como la sal de bis-TFA (2.8 mg): RMN ^1H: 300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ: 7.86 (s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.78-7.60 (m, 5H), 5.32 (m, 2H), 4.27(dd, 2H), 4.11(m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.58 (m, 2H), 2.40-2.12 (m, 6H), 2.08(m, 2H), 0.95-0.85

(m, 12 H); LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{40}H_{46}N_8O_6$: 736.86; Encontrado: 737.3 ($M+H^+$).

Ejemplo BJ



metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

etinil-trimetil-silano

metil éster del ácido (2-metil-1-{2-[5-(4-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-propil)-carbámico

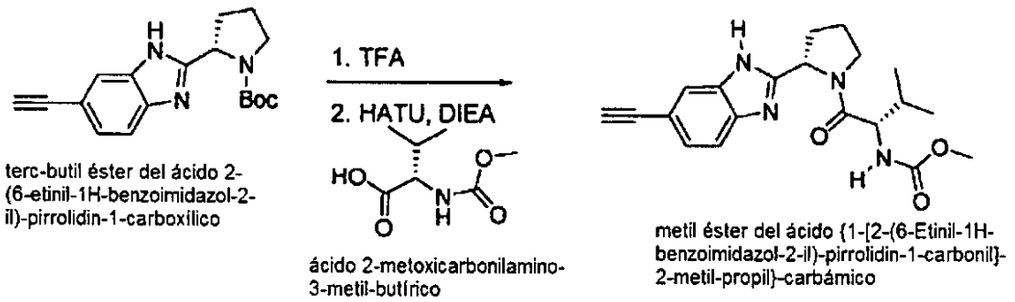
metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-Etinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Metil éster del ácido (2-metil-1-{2-[5-(4-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-propil)-carbámico: Una mezcla de metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (364 mg, 0.81 mmol), etinil-trimetil-silano (0.68mL, 4.9 mmol), yoduro de cobre(I) (154 mg, 0.81 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (94 mg, 0.08 mmol) y trietilamina (0.67 mL, 4.9 mmol) en 5 ml de DMF se calentó hasta 70°C durante la noche. La mezcla de reacción fue enfriada y disuelta en etil acetato y se lavó con solución acuosa de cloruro de litio al 5%. La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 100% etil acetato/hexano) y seguida por HPLC preparativa de fase reversa (GEMINI, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA) para dar metil éster del ácido (2-metil-1-{2-[5-(4-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-propil)-carbámico (324 mg). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{25}H_{34}BN_4O_3Si$: 466.65; Encontrado: 467.1 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-etinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Se agregó carbonato de potasio (192 mg) a metil éster del ácido (2-metil-1-{2-[5-(4-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-propil)-carbámico (324 mg) en 7 mL de solución de MeOH. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 100% etil acetato/hexano) para dar metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-Etinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (234 mg).

RMN ^{1}H: 300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ: 7.84 (s, 1H), 7.84(d, 2H), 6.98 (d, 2H), 5.22 (t, 1H), 4.21(d, 1H), 4.11(m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.31-2.02 (m, 4H), 0.95-0.85 (m, 6 H); LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{22}H_{26}N_4O_3$: 394.47; Encontrado: 395.1 ($M+H^+$).

Ejemplo BK



terc-butil éster del ácido 2-(6-etinil-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico

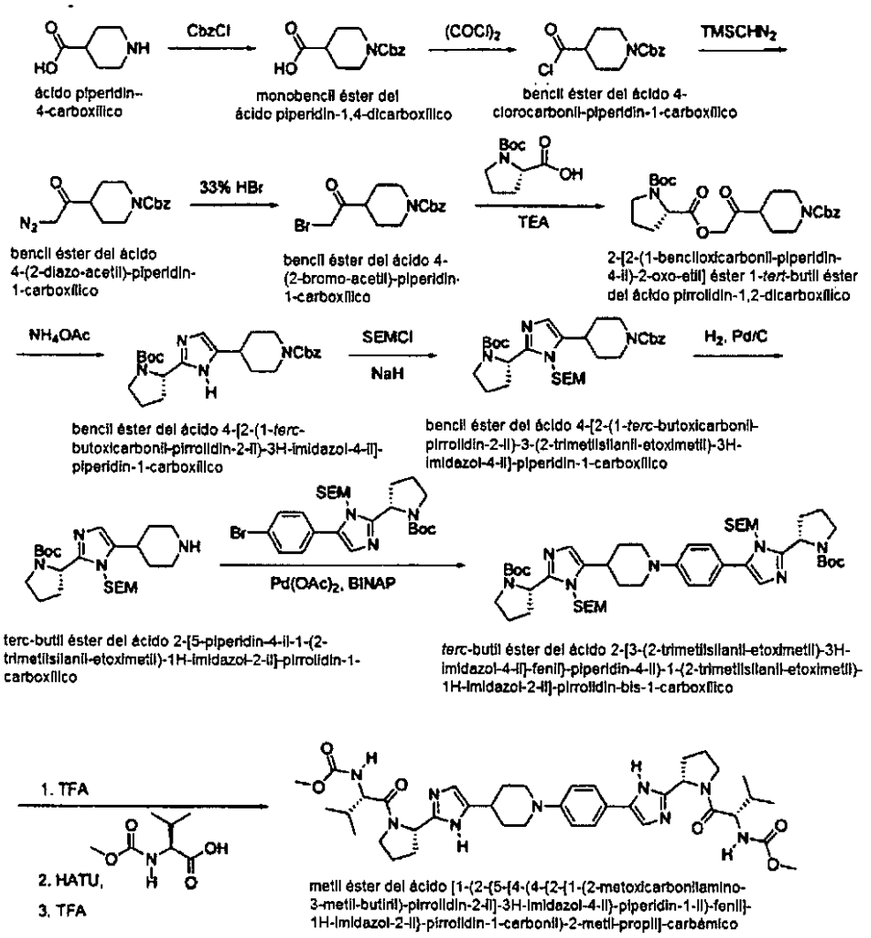
ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico

metil éster del ácido {1-[2-(6-Etinil-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

Metil éster del ácido {1-[2-(6-etinil-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: Se agregó Ácido trifluoroacético (1 mL) a terc-butil éster del ácido 2-(6-etinil-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (20 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción fue concentrada y secada durante la noche al vacío. El residuo se disolvió en DMF (1 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (12 mg), diisopropiletilamina (67 µL), seguida por HATU (24 mg). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos. La mezcla de reacción se disolvió en etil acetato y se lavó con

solución diluida de bicarbonato de sodio. La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$), concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (GEMINI, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar metil éster del ácido {1-[2-(6-Etinil-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico como la sal de mono TFA (23 mg): RMN ^1H: 300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ: 7.82 (s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.62 (d, 1H), 5.32 (t, 1H), 4.24(d, 1H), 4.11(m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.63 (s, 4H), 2.58 (m, 1H), 2.38-2.12 (m, 3H), 2.04(m, 1H), 0.95-0.85 (m, 6 H); LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{22}H_{26}N_4O_3$: 368.43; Encontrado: 369.0 ($M+H^+$).

Ejemplo BL



Monobencil éster del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico: Se trató el ácido piperidin-4-carboxílico (64.8 g, 0.5 mol) en H_2O (50 mL) con NaOH (44.0 g, 1.1 mol). La mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y se trató con CbzCl (93.8 g, 0.55 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 horas y la mezcla se extrajo con Et_2O (3 × 150 mL). La fase acuosa fue acidificada con HCl 6 N (140 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 200 mL). La solución fue secada sobre $MgSO_4$, filtrada, y concentrada para dar monobencil éster del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico crudo (120 g), que se usó sin purificación adicional: MS (ESI) *m/z* 262 $[M - H]^+$.

Bencil éster del ácido 4-clorocarbonil-piperidin-1-carboxílico: Se trató el monobencil éster del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico (40.2 g, 0.15 mol) en diclorometano (300 mL) con oxalil cloruro (100 g, 0.79 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 horas y la mezcla se concentró para dar el bencil éster del ácido 4-clorocarbonil-piperidin-1-carboxílico crudo (43 g), que se usó sin purificación adicional.

Bencil éster del ácido 4-(2-diazo-acetil)-piperidin-1-carboxílico: El bencil éster del ácido 4-clorocarbonil-piperidin-1-carboxílico (43 g, 0.15 mol) en diclorometano (300 mL) se trató con (trimetilsilil)diazometano (2.0 M en hexanos, 150 mL, 0.31 mol) durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas y la mezcla fue concentrada para dar bencil éster del ácido 4-(2-diazo-acetil)-piperidin-1-carboxílico crudo (44 g), que se usó sin purificación adicional.

Bencil éster del ácido 4-(2-bromo-acetil)-piperidin-1-carboxílico: El bencil éster del ácido 4-(2-diazo-acetil)-piperidin-1-carboxílico (44 g, 0.15 mol) en EtOAc (300 mL) fue enfriado hasta 0°C. La solución se trató con 33% de HBr/HOAc (75 mL, 0.42 mol) durante 15 min y se agitó a temperatura ambiente

por 2 horas. La mezcla se trató lentamente con solución saturada de $NaHCO_3$ (300 mL) hasta que el pH era neutro o ligeramente básico y se filtró. La solución fue secada sobre $MgSO_4$ y se sometió a columna COMBIFLASH de SiO_2 330 g (gradiente 0–100% EtOAc–hexanos) para dar bencil éster del ácido 4-(2-bromo-acetil)-piperidin-1-carboxílico (38.1 g, 81%): MS (ESI) *m/z* 341 $[M + H]^+$.

1-*terc*-butil éster 2-[2-(1-benciloxicarbonil-piperidin-4-il)-2-oxo-etil] éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico: Se trató (*S*)-prolina (13 g, 61 mmol) en MeCN (250 mL) se trató con trietilamina (8.5 mL, 61 mmol). Se agregó por gotas bencil éster del ácido 4-(2-bromo-acetil)-piperidin-1-carboxílico (19 g, 56 mmol) en MeCN (50 mL) durante 15 min y la reacción se agitó por 2 horas. La mezcla fue concentrada y suspendida en dicolormetano (100 mL) y se lavó con H_2O (50 mL). La solución fue secada sobre $MgSO_4$ y sometida a una columna COMBIFLASH de 330 g de SiO_2 (gradiente 0–100% de EtOAc–hexanos) para dar 2-[2-(1-benciloxicarbonil-piperidin-4-il)-2-oxo-etil] éster 1-*tert*-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (20 g, 75%): MS (ESI) *m/z* 497 $[M + Na]^+$.

Bencil éster del ácido 4-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-piperidin-1-carboxílico: Se trató 1-*tert*-butil éster 2-[2-(1-benciloxicarbonil-piperidin-4-il)-2-oxo-etil] éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (20 g, 42 mmol) en xilenos (100 mL) se trató con acetato de amonio (16 g, 210 mmol). La reacción se agitó a 130°C en un tubo sellado por 3 horas. La mezcla fue concentrada y suspendida en diclorometano (100 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (50 mL). La solución fue secada sobre $MgSO_4$ y sometida a una columna COMBIFLASH de 330 g de SiO2 (0–100% EtOAc–hexanos seguida por gradiente 0–20% MeOH–EtOAc) para dar bencil éster del ácido 4-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-piperidin-1-carboxílico (6.8 g, 36%): MS (ESI) *m/z* 455 $[M + H]^+$.

Bencil éster del ácido 4-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-il]-piperidin-1-carboxílico: El bencil éster del ácido 4-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-piperidin-1-carboxílico (6.8 g, 14.9 mmol) en DMF (115 mL) se trató con NaH (60% dispersión en aceite mineral, 655 mg, 16.4 mmol) en una porción. Después de 5 min, la mezcla se trató con SEMCl (2.75 mL, 15.7 mmol) en porciones de 0.1 mL durante 10 min. La reacci+ón se agitó por 3 horas y se diluyó con solución saturada de NH_4Cl (50 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con H_2O (3 × 50 mL) y salmuera (50 mL). La solución fue secada sobre $MgSO_4$ y sometida a una columna COMBIFLASH de 120 g de SiO_2 (0–100% EtOAc–hexanos seguida por gradiente 0–20% MeOH–EtOAc) para dar bencil éster del ácido 4-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-il]-piperidin-1-carboxílico (2.8 g, 32%): MS (ESI) *m/z* 585 $[M + H]^+$.

***terc*-butil éster del ácido 2-[5-piperidin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico**: El bencil éster del ácido 4-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-il]-piperidin-1-carboxílico (2.8 g, 6.1 mmol) en EtOH (60 mL) se trató con 20% de PdOH/C (600 mg) y se colocó bajo una atmósfera de H_2. La reacción se agitó por 18 horas y se filtró mediante un tapón de CELITA para dar el terc-butil éster del ácido 2-[5-piperidin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico crudo (2.0 g), que se usó sin purificación adicional: MS (ESI) *m/z* 451 $[M + H]^+$.

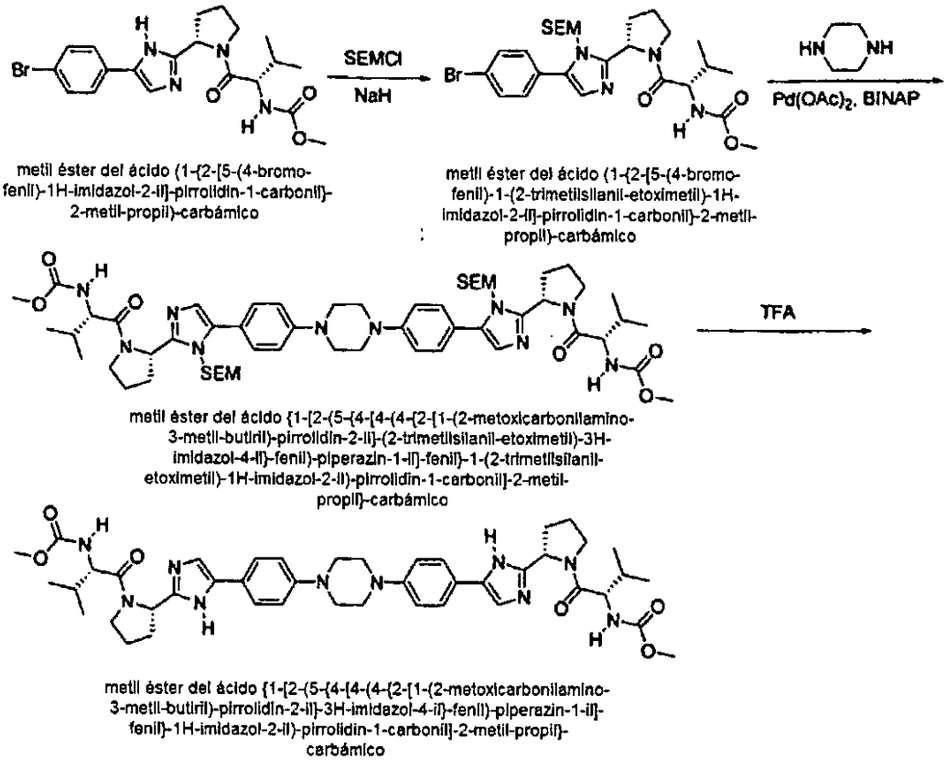
***terc*-butil éster del ácido 2-[3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-piperidin-4-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-bis-1-carboxílico**: El *terc*-butil éster del ácido 2-[5-piperidin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (170 mg, 0.37 mmol) y 4-bromofenil-1-SEM-imidazol-2-il-pirrolidin-1-Boc (164 mg, 0.31 mmol,

preparado de acuerdo con WO 2008/021927) en tolueno (3.5 mL) se trataron con $Pd(OAc)_2$ (1.4 mg, 0.0064 mmol, mediante solución al 10% en tolueno), BINAP (19 mg, 0.031 mmol), y NaOtBu (42 mg, 0.44 mmol). La mezcla se agitó en un tubo sellado a 110°C por 36 horas. La solución fue concentrada, diluida con EtOAc (50 mL), y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (20 mL), H_2O (20 mL), y salmuera (20 mL). La solución fue secada sobre $MgSO_4$ y se sometió a una columna COMBIFLASH de 40 g de SiO_2 (0–100% EtOAc–hexanos seguida por gradiente de 0–20% MeOH–EtOAc) para dar *terc*-butil éster del ácido 2-[3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-piperidin-4-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-bis-1-carboxílico (35 mg, 13%): MS (ESI) *m/z* 892 $[M + H]^+$.

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-piperidin-1-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: El *terc*-butil éster del ácido 2-[3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-piperidin-4-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-bis-1-carboxílico (35 mg, 0.04 mmol) en diclorometano (1.0 mL) se trató con ácido trifluoroacético (0.2 mL) y la mezcla se agitó por 1 hora. La solución fue concentrada y el residuo fue suspendido en DMF (1.0 mL) y se trató con (*S*)-Moc-Val-OH (15 mg, 0.086 mmol), HATU (32 mg, 0.085 mmol), y *N*-metil morfolina (0.034 mL, 0.31 mmol). La mezcla se agitó por 2 horas luego se diluyó con EtOAc (25 mL), y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (3 × 10 mL), H_2O (10 mL), y salmuera (10 mL). La solución fue secada sobre $MgSO_4$ y suspendida en ácido trifluoroacético (1.0 mL) y se agitó en un vial de tapa rosca a 40°C por 1 hora. La solución fue concentrada y sometida a una columna de HPLC de fase reversa (5–95% MeCN–H_2O; modificador de 0.1% TFA) para dar metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-piperidin-1-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (9.5 mg, 33%) como un sólido blanco (sal de TFA): RMN ^1H

(CD_3OD, 300 MHz) 7.64 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.18 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.65, (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.96 (m, 3H), 2.51 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.13 (m, 7H), 1.82 (m, 2H), 0.91 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 746 $[M + H]^+$.

Ejemplo BM



metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

metil éster del ácido {1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-il}-fenil)-piperazin-1-il]-fenil}-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

metil éster del ácido {1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-piperazin-1-il]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: El metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (2.6 g, 5.8 mmol) en DMF (60 mL) se trató con NaH (60% dispersión en aceite mineral, 256 mg, 6.4 mmol) en una porción. Después de 5 min, la mezcla se trató con SEMCl (1.08 mL, 6.1 mmol) en porciones de 0.1 mL durante 10 min. La reacción se agitó por 2 horas y se

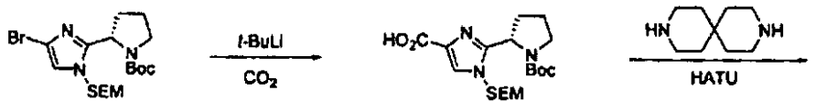
diluyó con solución saturada de NH_4Cl (50 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica fue lavada con H_2O (3 × 50 mL) y salmuera (50 mL). La solución fue secada sobre $MgSO_4$ y sometida a una columna COMBIFLASH de 120 g de SiO_2 (gradiente 0–100% EtOAc–hexanos) para dar metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (2.4 g, 71%).

Metil éster del ácido {1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-il}-fenil)-piperazin-1-il]-fenil}-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (222 mg, 0.38 mmol) y piperazina (17 mg, 0.19 mmol) en tolueno (3.5 mL) se trataron con $Pd(OAc)_2$ (2.1 mg, 0.0096 mmol, mediante solución al 10% en tolueno), BINAP (12 mg, 0.019 mmol), y NaOtBu (64 mg, 0.67 mmol). La mezcla se agitó en un tubo sellado a 120°C por 4 horas. TLa solución fue concentrada, diluida con EtOAc (50 mL), y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (20 mL), H_2O (20 mL), y salmuera (20 mL). La solución fue secada sobre $MgSO_4$ y sometida a una columna de HPLC de fase reversa (5–95% MeCN–H_2O; modificador de 0.1% TFA) para dar metil éster del ácido {1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-il}-fenil)-piperazin-1-il]-fenil}-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (8 mg, 4%): MS (ESI) *m/z* 1105 $[M + Na]^+$.

Metil éster del ácido {1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-piperazin-1-il]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: El metil éster del ácido {1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-il}-fenil)-piperazin-1-il]-fenil}-1-(2-

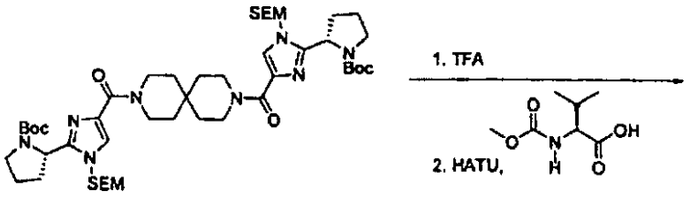
trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (8 mg, 0.007 mmol) en ácido trifluoroacético (1.0 mL) se trató en un vial de tapa rosca a 40°C por 1 horas. La solución fue concentrada y sometida a una columna de HPLC de fase reversa (5–95% MeCN–H_2O; modificador 0.1% TFA) para dar metil éster del ácido {1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-piperazin-1-il]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (1.9 mg, 32%) como un sólido blanco (sal de TFA): RMN ^1H (CD_3OD, 300 MHz) 7.66 (s, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 7.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 5.21 (app t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.31 (m, 5H), 2.52 (m, 2H), 2.16 (m, 8H), 0.91 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 824 $[M + H]^+$.

Ejemplo BN

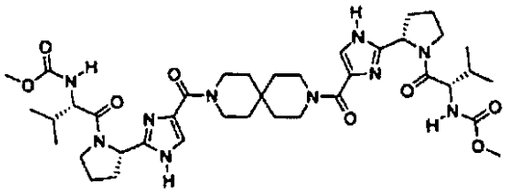


terc-butil éster del ácido 2-[4-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

ácido 2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carboxílico



terc-butil éster del ácido 2-[4-(9-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonil]-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-3-carbonil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico



metil éster del ácido 1-{2-[4-(9-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-carbonil}-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-3-carbonil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

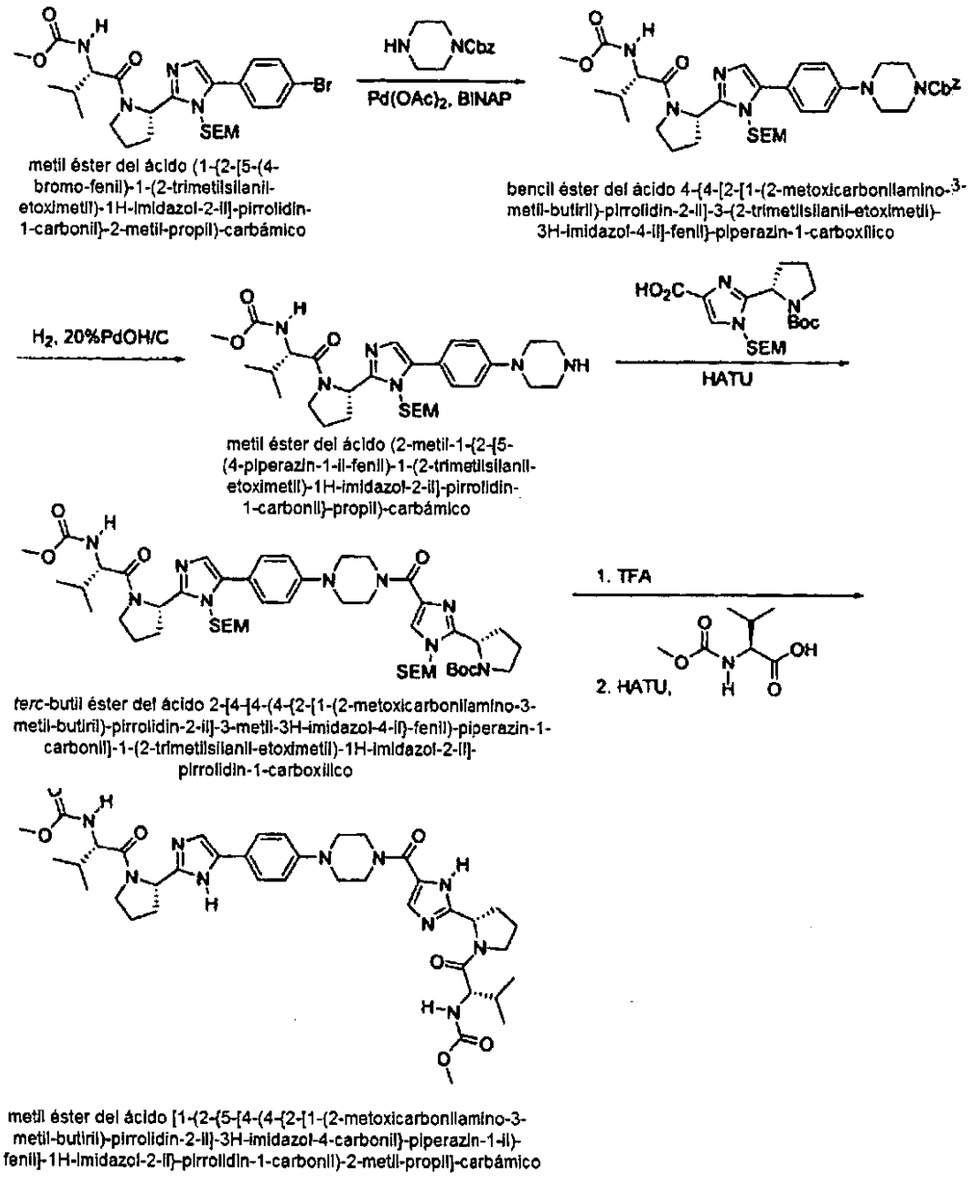
Ácido 2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carboxílico: El *terc*-butil éster del ácido 2-[4-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (1.0 g, 2.2 mmol) en THF (10 mL) fue enfriado hasta–78°C y se trató con *t*-BuLi (1.7 M en pentano, 2.7 mL, 4.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 1 hora y se trató con CO_2 sólido (500 mg). La mezcla se tibió hasta temperatura ambiente y la mezcla fue concentrada. La solución fue secada sobre $MgSO_4$ y sometida a una columna COMBIFLASH de 120 g de SiO_2 (0–100% EtOAc–hexanos seguida por gradiente 0–20% MeOH–EtOAc) para dar ácido 2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carboxílico (200 mg, 22%): MS (ESI) *m/z* 412 $[M + H]^+$.

***terc*-butil éster del ácido 2-[4-{9-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonil]-3,9-diaza-espiro[5.5]undecano-3-carbonil}-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico**: ácido 2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carboxílico (141 mg, 0.34 mmol) en DMF (1.0 mL) se trató con espiro-diamina (38 mg, 0.16 mmol), HATU (136 mg, 0.36 mmol), y *N*-metil morfolina (0.90 mL, 0.82 mmol). La mezcla se agitó por 2 horas luego se diluyó con EtOAc (25 mL), y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (3 × 10 mL), H_2O (10 mL), y salmuera (10 mL). La solución fue secada sobre $MgSO_4$ para dar terc-butil éster del ácido 2-[4-{9-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonil]-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-3-carbonil}-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico crudo que se usó sin purificación adicional: MS (ESI) *m/z* 941 $[M + H]^+$.

Metil éster del ácido (1-{2-[4-(9-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-carbonil}-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-3-carbonil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: El terc-butil éster del ácido 2-[4-{9-[1-(2-

trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonil]-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-3-carbonil}-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (153 mg, 0.17 mmol) en ácido trifluoroacético (3.0 mL) se agitó por 18 horas. La mezcla fue concentrada, suspendida en DMF (1.7 mL), y se trató con (*S*)-Moc-Val-OH (64 mg, 0.37 mmol), HATU (140 mg, 0.38 mmol), y *N*-metil morfolina (185 mL, 1.66 mmol). La mezcla se agitó por 2 horas luego se diluyó con EtOAc (25 mL), y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (3 × 10 mL), H_2O (10 mL), y salmuera (10 mL). La solución fue secada sobre $MgSO_4$ y se sometió a una columna de HPLC de fase reversa (5–95% MeCN–H_2O; modificador 0.1% TFA) para dar metil éster del ácido 1-{2-[4-(9-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-carbonil}-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-3-carbonil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (3.0 mg, 2%) como un sólido blanco (sal de TFA): RMN ^1H (CD_3OD, 300 MHz) 7.77 (s, 2H), 5.18 (ap t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.22 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.31 (m, 5H), 2.52 (m, 2H), 2.16 (m, 8H), 0.91 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 796 $[M + H]^+$.

Ejemplo BO



metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

bencil éster del ácido 4-{4-[2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-piperazin-1-carboxílico

metil éster del ácido (2-metil-1-{2-[5-(4-piperazin-1-il-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-propil)-carbámico

terc-butil éster del ácido 2-[4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3-metil-3H-imidazol-4-il}-fenil)-piperazin-1-carbonil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxilico

metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-carbonil}-piperazin-1-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

Bencil éster del ácido 4-{4-[2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-piperazin-1-carboxílico: El metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-

carbámico (1033 mg, 1.8 mmol) y 4-Cbz-piperazina (588 mg, 2.7 mmol) en tolueno (9 mL) se trataron con $Pd(OAc)_2$ (20 mg, 0.09 mmol), BINAP (110 mg, 0.1 mmol), y NaOtBu (428 mg, 4.45 mmol). La mezcla se agitó en un tubo sellado a 110°C por 18 horas. La soslución fue concentrada, diluida con EtOAc (50 mL), y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (20 mL), H_2O (20 mL), y salmuera (20 mL). La solución fue secada sobre $MgSO_4$ y se sometió a una columna COMBIFLASH de 120 g de SiO_2 (gradiente 0–100% EtOAc–hexanos) para dar bencil éster del ácido 4-{4-[2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-piperazin-1-carboxílico (166 mg, 13%): MS (ESI) *m/z* 719 $[M + H]^+$.

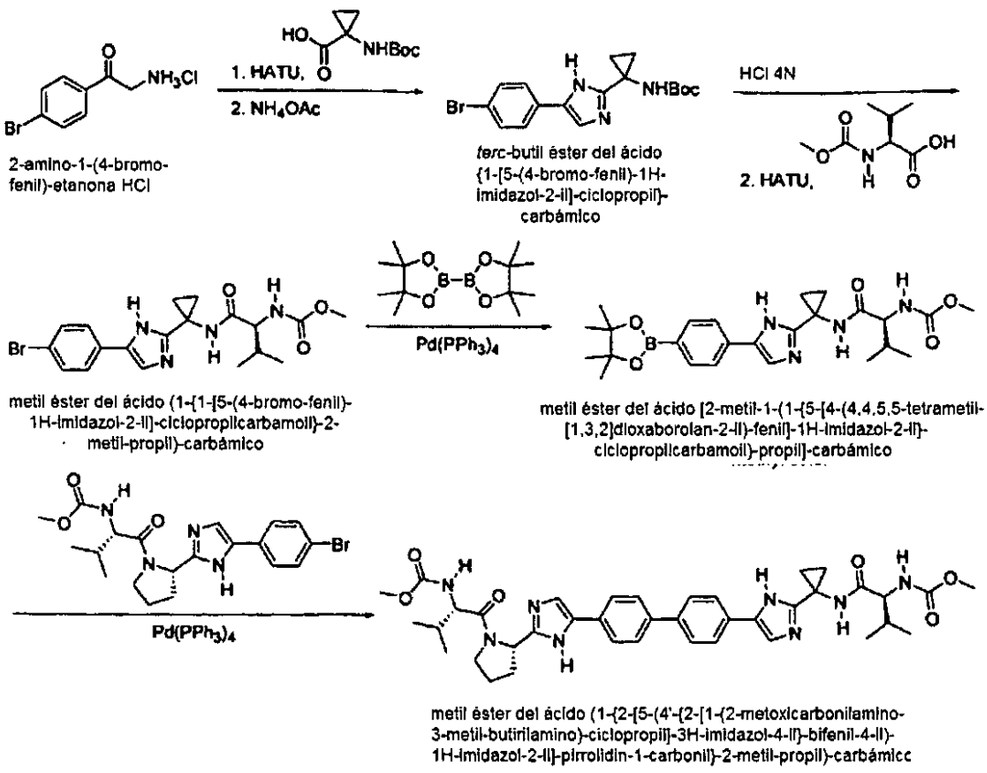
Metil éster del ácido (2-metil-1-{2-[5-(4-piperazin-1-il-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-propil)-carbámico: El bencil éster del ácido 4-{4-[2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-piperazin-1-carboxílico (166 mg, 0.23 mmol) en EtOH (2.5 mL) se trató con 20% PdOH/C (60 mg) y se colocó bajo una atmósfera de H_2. La reacción se agitó por 18 horas y se filtró a través de un tapón de CELITA para dar metil éster del ácido (2-metil-1-{2-[5-(4-piperazin-1-il-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-propil)-carbámico crudo (120 mg), que se usó sin purificación adicional: MS (ESI) *m/z* 585 $[M + H]^+$.

***terc*-butil éster del ácido 2-[4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3-metil-3H-imidazol-4-il}-fenil)-piperazin-1-carbonil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico**: El metil éster del ácido (2-metil-1-{2-[5-(4-piperazin-1-il-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-propil)-carbámico (28 mg, 0.047 mmol) y ácido 2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carboxílico (20 mg, 0.047 mmol) en DMF (1 mL) se trataron con HATU (20 mg, 0.052 mmol) y *N*-metil morfolina (0.26 mL, 0.23

mmol). La mezcla se agitó por 18 horas, luego se diluyó con EtOAc (25 mL), y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (3 × 10 mL), H_2O (10 mL), y salmuera (10 mL). La solución fue secada sobre $MgSO_4$ para dar *terc*-butil éster del ácido 2-[4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3-metil-3H-imidazol-4-il}-fenil)-piperazin-1-carbonil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico crudo, que se usó sin purificación adicional: MS (ESI) *m/z* 978 $[M + H]^+$.

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-carbonil}-piperazin-1-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: El *terc*-butil éster del ácido 2-[4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3-metil-3H-imidazol-4-il}-fenil)-piperazin-1-carbonil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (47 mg, 0.05 mmol) en ácido trifluoroacético (3.0 mL) se agitó por 18 horas. La mezcla fue concentrada, suspendida en DMF (1.5 mL), y tratada con (*S*)-Moc-Val-OH (9 mg, 0.0.053 mmol), HATU (20 mg, 0.0.053 mmol), y *N*-metil morfolina (0.26 mL, 0.24 mmol). La mezcla se agitó por 18 horas luego se diluyó con EtOAc (25 mL), y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (3 × 10 mL), H_2O (10 mL), y salmuera (10 mL). La solution fue secada sobre $MgSO_4$ y se sometió a una columna de HPLC de fase reversa (5–95% MeCN–H_2O; modificador 0.1% TFA) para dar metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-carbonil}-piperazin-1-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (6.6 mg, 18%) como un sólido blanco (Sal de TFA): RMN ^1H (CD_3OD, 300 MHz) 7.67 (s, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 5.20 (ap t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.01 (m, 5H), 3.85 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.38 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.16 (m, 8H), 0.91 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 775 $[M + H]^+$.

Ejemplo BP



***terc*-butil éster del ácido {1-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-ciclopropil}-carbámico:** Se trató con 2-amino-1-(4-bromo-fenil)-etanona HCl (2.5 g, 10 mmol) en DMF (30 mL) se trató con ácido 1-*terc*-butoxicarbonilamino-ciclopropanocarboxílico (1.97 g, 9.8 mmol), HATU (4.02 g, 10.5 mmol), y DIPEA (5.6 mL, 31.1 mmol). La mezcla se agitó por 18 horas y se concentró. La mezcla fue diluida con EtOAc (25 mL), y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (3 × 10 mL), H_2O (10 mL), y salmuera (10 mL). La solución fue secada sobre $MgSO_4$ y se sometió a una columna COMBIFLASH de 80 g de SiO_2 (gradiente 0–100% EtOAc–hexanos) para dar *terc*-butil éster del ácido {1-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-ciclopropil}-carbámico (3.49 g, 90%). Este material (3.49 g, 8.8 mmol) en xilenos (20 mL) se trató con acetato de amonio (3.4 g, 44 mmol). La reacción se agitó a 130°C en un tubo sellado por 18 horas. La mezcla fue

concentrada y suspendida en diclorometano (100 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (50 mL). La solución fue secada sobre $MgSO_4$ para dar *terc*-butil éster del ácido {1-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-ciclopropil}-carbámico crudo, que se usó sin purificación adicional: MS (ESI) *m/z* 379 $[M + H]^+$.

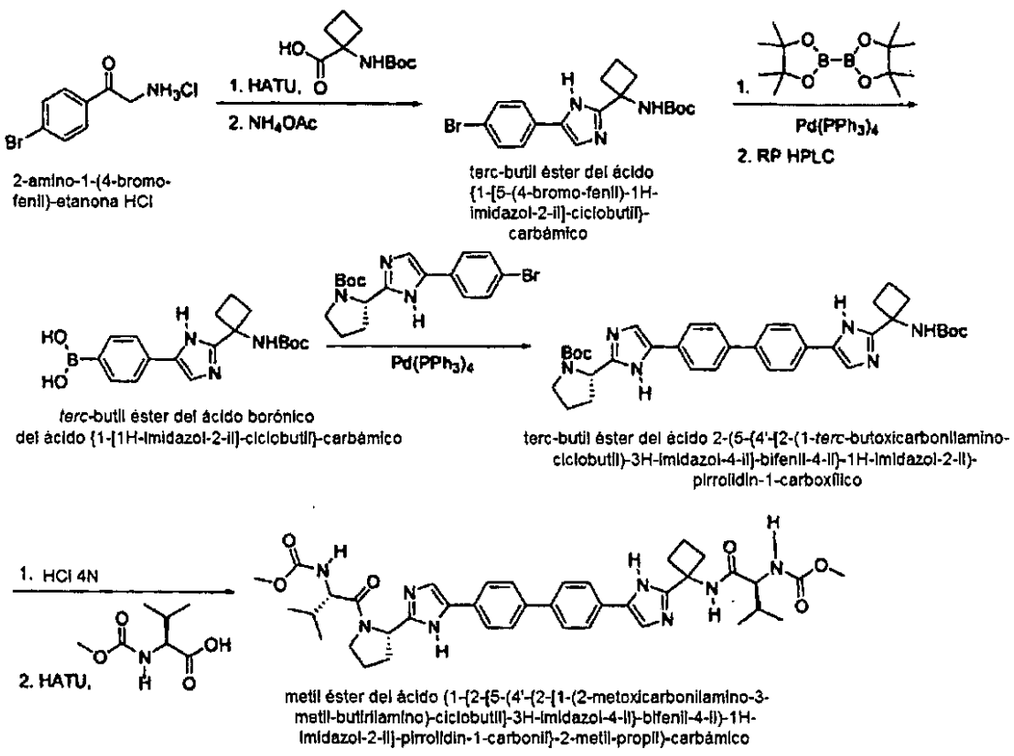
Metil éster del ácido (1-{1-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-ciclopropilcarbamoil}-2-metil-propil)-carbámico: El *terc*-butil éster del ácido {1-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-ciclopropil}-carbámico (3.3 g, 8.77 mmol) se trató con HCl 4 N /dioxano (40 mL) y se agitó por 2 horas. La mezcla fue concentrada y suspendida en DMF (50 mL). La mezcla se trató con (*S*)-Moc-Val-OH (1.69 g, 9.7 mmol), HATU (3.67 g, 9.7 mmol), y *N*-metil morfolona (4.8 mL, 43.9 mmol). La mezcla se agitó por 18 horas y se concentró. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL), y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (3 × 50 mL), H_2O (50 mL), y salmuera (50 mL). La solución fue secada sobre $MgSO_4$ y se sometió a una columna COMBIFLASH de 120 g de SiO_2 (gradiente 0–100% EtOAc–hexanos) para dar metil éster del ácido (1-{1-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-ciclopropilcarbamoil}-2-metil-propil)-carbámico (3.37 g, 88%): MS (ESI) *m/z* 436 $[M + H]^+$.

Metil éster del ácido [2-metil-1-(1-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-ciclopropilcarbamoil)-propil]-carbámico: El metil éster del ácido (1-{1-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-ciclopropilcarbamoil}-2-metil-propil)-carbámico (1.38 g, 3.2 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) se trató con bis(pinacolato)diboro (1.69 g, 6.7 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (150 mg, 0.13 mmol), y KOAc (810 mg, 8.2 mmol). La mezcla se agitó en un tubo sellado a 80°C por 18 horas. La mezcla fue filtrada mediante un embudo de vidrio poroso y se concentró. La mezcla fue entonces suspendida en diclorometano (10 mL) y filtrada y sometida a una columna COMBIFLASH de 120 g de SiO_2 (gradiente 0–100% EtOAc–hexanos) para dar metil éster del ácido [2-metil-1-(1-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-

il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-ciclopropilcarbamoil)-propil]-carbámico (1.24 g, 81%): MS (ESI) *m/z* 483 $[M + H]^+$.

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-ciclopropil]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: El metil éster del ácido [2-metil-1-(1-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-ciclopropilcarbamoil)-propil]-carbámico (85 mg, 0.21 mmol) y metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (97 mg, 0.21 mmol) en DME/H_2O 3:1 (2.5 mL) se trataron con $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg, 0.0084 mmol) y K_2CO_3 (solución 2 M, 0.42 mL, 0.84 mmol). La mezcla se agitó en un tubo sellado a 80°C por 3 horas. La mezcla fue filtrada a través de un embudo de vidrio poroso y se concentró. La mezcla fue sometida a una columna de HPLC de fase reversa (5–95% MeCN–H_2O; modificador de 0.1% TFA) para dar metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-ciclopropil]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (2.3 mg, 2%) como un sólido blanco (Sal de TFA): RMN ^1H (CD_3OD, 300 MHz) 7.93 (s, 2H), 7.84 (m, 4H), 5.20 (m, 1H), 4.23 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.18 (m, 4H), 2.04 (m, 4H), 1.75 (m, 4H), 1.58 (m, 4H), 0.95 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 725 $[M + H]^+$.

Ejemplo BQ



***terc*-butil éster del ácido {1-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-ciclobutil}-carbámico:** 2-amino-1-(4-bromo-fenil)-etanona HCl (5.8 g, 23 mmol) en DMF (75 mL) se trató con ácido 1-*terc*-butoxicarbonilamino-ciclobutancarboxílico (5.0 g, 23 mmol), HATU (9.7 g, 25 mmol), y DIPEA (12.9 mL, 34 mmol). La mezcla se agitó por 18 horas y se concentró. La mezcla se diluyó con EtOAc (25 mL), y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (3 × 10 mL), H_2O (10 mL), y salmuera (10 mL). La solución fue secada sobre $MgSO_4$ para dar *terc*-butil éster del ácido {1-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-ciclobutil}-carbámico crudo, que se usó sin purificación adicional. Este material (6.54 g, 16 mmol) en xilenos (40 mL) se trató con acetato de amonio (6.1 g, 80 mmol). La reacción se agitó a 130°C en un tubo sellado por 18 horas. La mezcla fue concentrada y suspendida en diclorometano (100 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (50 mL). La solución

fue secada sobre $MgSO_4$ para dar terc-butil éster del ácido {1-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-ciclobutil}-carbámico crudo, que se usó sin purificación adicional: MS (ESI) *m/z* 393 $[M + H]^+$.

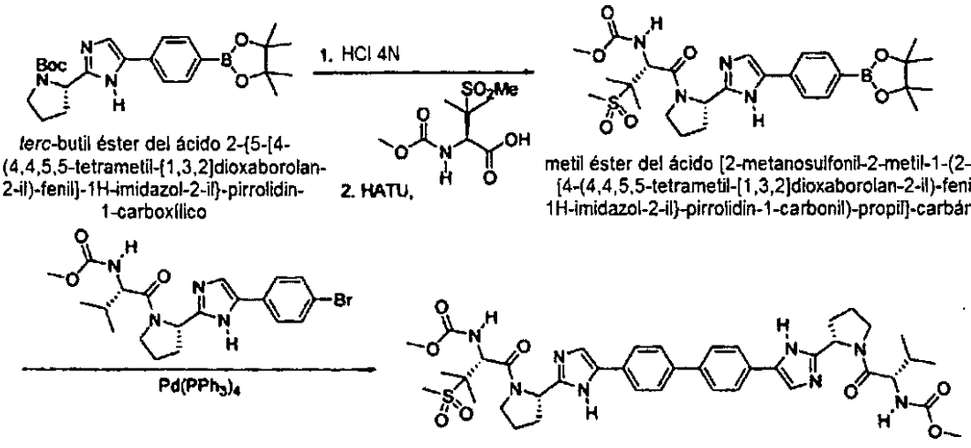
terc-butil éster del ácido borónico del ácido {1-[1H-Imidazol-2-il]-ciclobutil}-carbámico: *terc*-butil éster del ácido {1-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-ciclobutil}-carbámico (110 mg, 0.28) en 1,4-dioxano (2.5 mL) se trató con bis(pinacolato)diboro (150 mg, 0.59 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (13 mg, 0.011 mmol), y KOAc (71 mg, 0.73 mmol). La mezcla se agitó en un tubo sellado a 80°C por 18 horas. La mezcla fue filtrada a través de un embudo de vidrio poroso y concentrada. La mezcla fue sometido a una columna de HPLC de fase reversa (5–95% MeCN–H_2O; modificador de 0.1% TFA) para dar *terc*-butil éster del ácido borónico del ácido {1-[1H-Imidazol-2-il]-ciclobutil}-carbámico.

terc-butil éster del ácido 2-(5-{4'-[2-(1-_terc_-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico: El *terc*-butil éster del ácido borónico del ácido {1-[1H-Imidazol-2-il]-ciclobutil}-carbámico (60 mg, 0.17 mmol) y *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (65 mg, 17 mmol) en DME/H_2O 3:1 (1.5 mL) se trataron con $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg, 0.0084 mmol) y K_2CO_3 (solución 2 M, 0.25 mL, 0.50 mmol). La mezcla se agitó en un tubo sellado a 80°C por 18 horas. La mezcla fue filtrada a través de un embudo de vidrio poroso y concentrada. La mezcla fue sometida a una columna de HPLC de fase reversa (5–95% MeCN–H_2O; modificador de 0.1% TFA) para dar terc-butil éster del ácido 2-(5-{4'-[2-(1-*terc*-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (10 mg, 9%): MS (ESI) *m/z* 625 $[M + H]^+$.

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-ciclobutil]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-

pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: terc-butil éster del ácido 2-(5-{4'-[2-(1-*terc*-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (9.8 mg, 0.016 mmol) se trató con HCl 4 N /dioxano (1.5 mL) y se agitó por 4 horas. La mezcla fue concentrada y suspendida en DMF (1.5 mL). La mezcla se trató con (*S*)-Moc-Val-OH (6.0 mg, 0.032 mmol), HATU (13 mg, 0.034 mmol), y *N*-metil morfolona (0.009 mL, 0.080 mmol). La mezcla se agitó por 18 horas y se concentró. La mezcla fue sometida a una columna de HPLC de fase reversa (5–95% MeCN–H_2O; modificador de 0.1% TFA) para dar metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-ciclobutil]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (2.8 mg, 24%) como un sólido blanco (Sal de TFA): RMN ^1H (CD_3OD, 300 MHz) 7.88 (m, 10H), 5.20 (m, 1H), 4.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.88 (app d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.85 (br m, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.09 (m, 10H), 0.95 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 739 $[M + H]^+$.

Ejemplo BR



terc-butil éster del ácido 2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico

metil éster del ácido [2-metanosulfonil-2-metil-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico

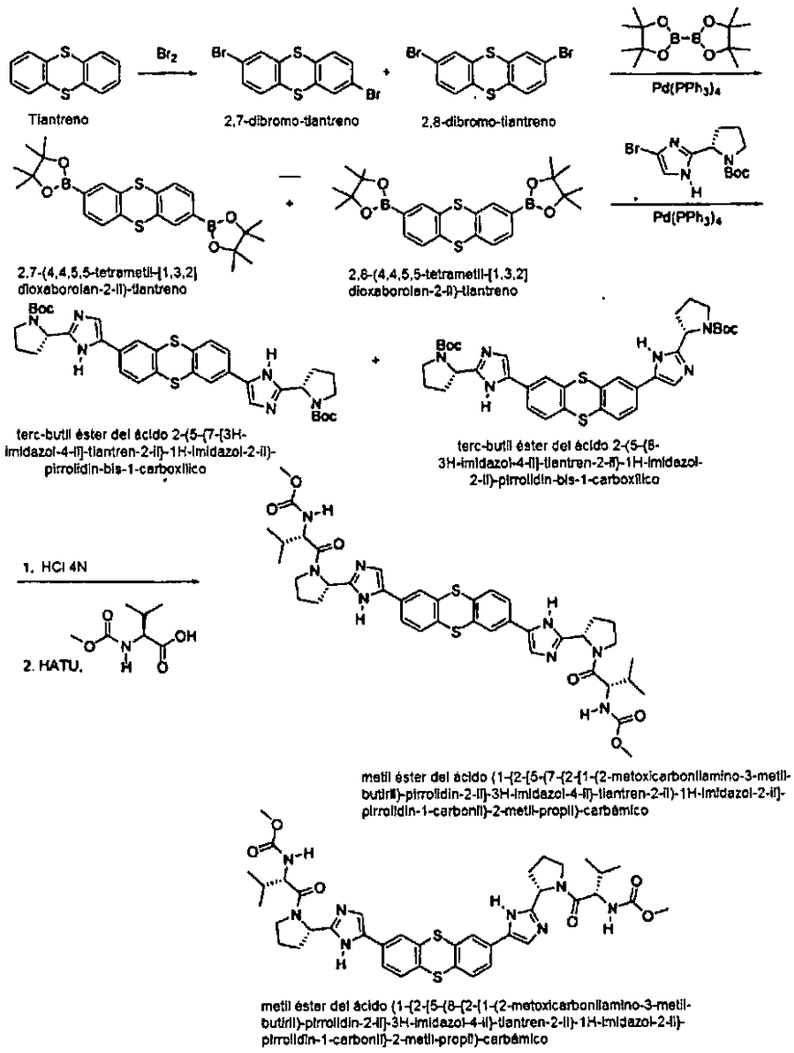
metil éster del ácido (2-metanosulfonil-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Metil éster del ácido [2-metanosulfonil-2-metil-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico: El *terc*-butil éster del ácido 2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (1.02 g, 1.73 mmol) se trató con HCl 4N/dioxano (5 mL) y se agitó por 4 horas. La mezcla fue concentrada y suspendida en DMF (1.5 mL). La mezcla se trató con ácido (*S*)-Moc-3-metanosulfonil-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (460 mg, 1.82 mmol), HATU (772 mg, 2.03 mmol), y *N*-metil morfolona (0.950 mL, 8.65 mmol). La mezcla se agitó por 18 horas y se concentró. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL), y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (3 × 50 mL), H_2O (50 mL), y salmuera (50 mL). La solución fue secada sobre $MgSO_4$ y sometida a una columna COMBIFLASH de 40g de SiO_2 (0–100% EtOAc–hexanos seguida por gradiente de 0–20% MeOH–EtOAc) para dar metil éster del ácido [2-metanosulfonil-2-metil-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico (728 mg, 73%): MS (ESI) *m/z* 575 $[M + H]^+$.

Metil éster del ácido (2-metanosulfonil-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: El metil éster del ácido [2-metanosulfonil-2-metil-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico (700 mg, 1.22 mmol) y metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (565 mg, 1.26 mmol) en DME/H_2O 3:1 (15 mL) se trataron con $Pd(PPh_3)_4$ (56 mg, 0.0050 mmol) y $NaHCO_3$ (350 mg, 4.15 mmol). La mezcla se agitó en un tubo sellado a 80°C por 24 horas. La mezcla fue filtrada a través de un embudo de vidrio poroso y se concentró. La mezcla fue sometida a una columna de HPLC de fase reversa (5–95% MeCN–H_2O; modificador de 0.1% TFA) para dar metil éster del ácido (2-metanosulfonil-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-

metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (150 mg, 15%) como un sólido blanco (Sal de TFA): RMN ^{1}H (CD_3OD, 300 MHz) 7.85 (m, 10H), 5.25 (m, 2H), 4.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.88 (ap d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.57 (m, 2H), 2.16 (m, 10H), 1.81 (s, 3 H), 1.79 (s, 1H), 0.93 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 818 $[M + H]^+$.

Ejemplo BS



2,7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-tiantreno y 2,8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-tiantreno: Se trató tiantreno (27 g, 125 mmol) en AcOH (150 mL) con bromo (44 g, 275 mmol) y se calentó a 120°C por 8 horas. La mezcla se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente, tiempo al cual apareció un sólido blanco. El sólido fue filtrado, lavado con H_2O (3 × 50 mL) y secado al aire para dar una mezcla de 2,7-dibromo-tiantreno y 2,8-dibromo-tiantreno que se llevó sin purificación adicional (42 g). La mezcla de 2,7-bibromo-tiantreno/2,8-dibromo-tiantreno (1 g, 2.7 mmol) en DMSO (25 mL) se trató con bis(pinacolato)diboro (2.7 g, 10.7 mmol), $PdCl_2$dppf (218 mg, 0.27 mmol), y KOAc (2.1 g, 21.4 mmol). La mezcla se agitó en un tubo sellado a 80°C por 18 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL), y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (3 × 50 mL), H_2O (50 mL), y salmuera (50 mL). La solución fue secada sobre $MgSO_4$ y sometida a una columna COMBIFLASH de 40 g de SiO_2 (gradiente 0–50% EtOAc–hexanos) para dar una mezcla de 2,7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-tiantreno y 2,8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-tiantreno (1.25 g, 99%): MS (ESI) *m/z* 796 $[M + H]^+$.

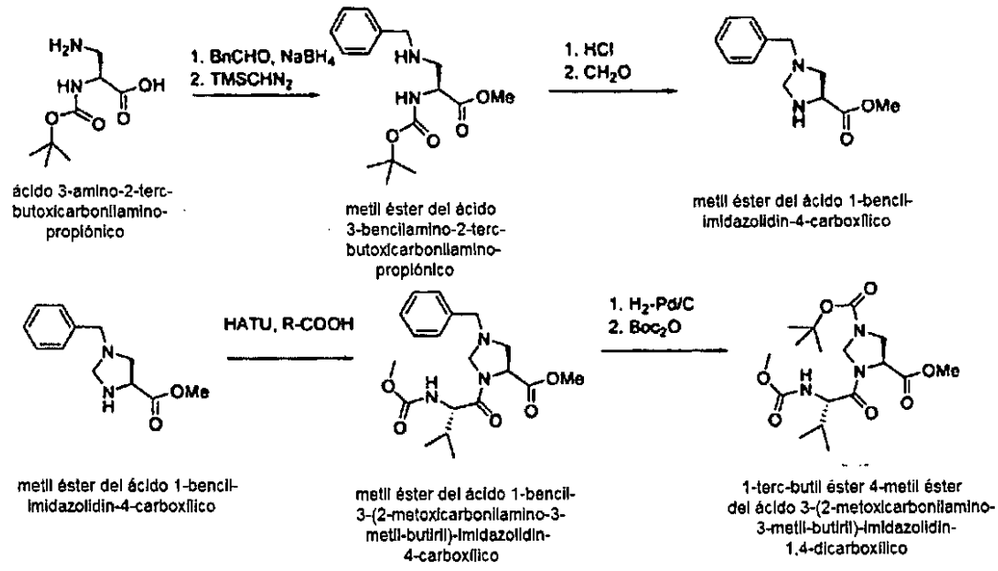
terc-butil éster del ácido 2-(5-{7-[3H-Imidazol-4-il]-tiantren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-bis-1-carboxílico y terc-butil éster del ácido 2-(5-{8-3H-imidazol-4-il]-tiantren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-bis-1-carboxílico: Una mezcla de 2,7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-tiantreno y 2,8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-tiantreno (1.25 g, 2.67 mmol) y terc-butil éster del ácido 2-(4-bromo-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (1.77 g, 5.6 mmol) en DME/H_2O 3:1 (25 mL) se trataron con $Pd(PPh_3)_4$ (185 mg, 0.160 mmol) y $NaHCO_3$ (1.12 g, 13.35 mmol). La mezcla se agitó en un tubo sellado a 90°C por 24 horas. La mezcla fue filtrada a través de un embudo de vidrio poroso y se concentró. La mezcla fue diluida con EtOAc (100 mL), y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (3 × 50 mL), H_2O (50 mL), y salmuera (50 mL). La

solución fue secada sobre $MgSO_4$ y sometida a una columna COMBIFLASH de 120 g de SiO2 (gradiente de 0–50% EtOAc–hexanos) para dar una mezcla de terc-butil éster del ácido 2-(5-{7-[3H-imidazol-4-il]-tiantren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-bis-1-carboxílico y terc-butil éster del ácido 2-(5-{8-3H-imidazol-4-il]-tiantren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-bis-1-carboxílico.

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-tiantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico y metil éster del ácido (1-{2-[5-(8-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-tiantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Una mezcla de terc-butil éster del ácido 2-(5-{7-[3H-Imidazol-4-il]-tiantren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-bis-1-carboxílico y terc-butil éster del ácido 2-(5-{8-3H-imidazol-4-il]-tiantren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-bis-1-carboxílico (150 mg, 0.22 mmol) se trató con HCl 4N/dioxano (2.5 mL) y se agitó por 4 horas. La mezcla fue concentrada y suspendida en DMF (2.5 mL). La mezcla se trató con (*S*)-Moc-Val-OH (84 mg, 0.48 mmol), HATU (191 mg, 0.50 mmol), y *N*-metil morfolona (120 mL, 1.09 mmol). La mezcla se agitó por 2 horas y se concentró. La mezcla fue diluida con EtOAc (100 mL), y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (3 × 50 mL), H_2O (50 mL), y salmuera (50 mL). La solución fue secada sobre $MgSO_4$ y sometida a una columna COMBIFLASH de 40 g de SiO_2 (gradiente de 0–100% EtOAc–hexanos seguido por 0–20% MeOH–EtOAc), que produjo una mezcla pura de los productos 2,7/2,8. La mezcla de 2,7/2,8 fue sometida a una columna de HPLC de fase reversa (5–95% MeCN–H_2O; modificador de 0.1% TFA) para dar metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-tiantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (26 mg, 15%) como un sólido blanco (Sal de TFA): RMN ^1H (CD_3OD, 400 MHz) 7.88 (s, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.63 (s, 4H), 5.20 (m, 2H), 4.23 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.72 (s, 6H), 2.99

(s, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.16 (m, 10H), 0.95 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 818 $[M + H]^+$; y metil éster del ácido (1-{2-[5-(8-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-tiantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (10 mg, 5%) como un sólido blanco (Sal de TFA): RMN ^1H (CD_3OD, 400 MHz) 7.86 (s, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.63 (s, 4H), 5.20 (m, 2H), 4.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.72 (s, 6H), 2.99 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.16 (m, 10H), 0.95 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 801 $[M + H]^+$.

Ejemplo BT



Metil éster del ácido 3-bencilamino-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico:

El ácido 3-amino-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (5.0 g, 24.5 mmol) se suspendió en metanol (100 mL) y se agregó benzaldehído (5.2 g, 49 mmol), seguido por trietilamina (TEA, 10.2 mL, 73.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 90 minutos y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio sólido (2.78 g, 73.5 mmol) en pequeñas porciones y la reacción se agitó por 60 minutos adicionales después que la adición estaba

completa. Todos los volátiles fueron removidos *al vacío* y el crudo se disolvió en NaOHac (0.1 M, 100 mL). La solución se lavó con dietil éter y se acidificó con HCl ac. La mezcla se extrajo con cloroformo. Los extractos rogánicos fueron lavados con salmuera y secados sobre sulfato de sodio. La filtración y evaporación de los solventes *al vacío* produjo el semi-sólido crudo (9.0 g). El material crudo se disolvió en metanol (40 mL) y tolueno (20 mL) y la solución fue enfriada hasta 0°C. Se agregó solución de trimetilsilil diazometano (2M, en hexanos) hasta que persisitió el color amarillo (~25 mL). La mezcla de reacción se agitó por 60 minutos adicionales a temperatura ambiente. Los volátiles fueron removidos *al vacío* y el producto crudo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexanos) para dar el producto crudo metil éster del ácido 3-bencilamino-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (4.09 g): LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{16}H_{24}N_2O_4$: 308.3 (M^+); Encontrado: 309.2 ($M+H^+$).

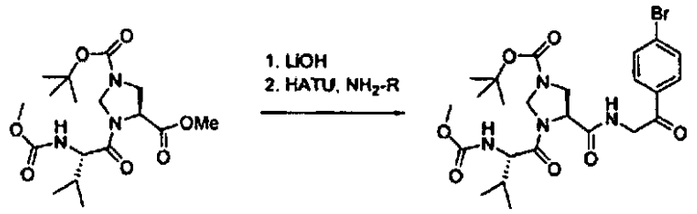
Metil éster del ácido 1-bencil-imidazolidin-4-carboxílico: El metil éster del ácido 3-bencilamino-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (4.01 g, 13.02 mmol) se disolvió en diclorometano (20 mL) y se agragó HCl (Dioxano 4M, 40 mL). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos, después de lo cual todos los volátiles fueron removidos *al vacío*. El material crudo se mezcló con para-formaldehído (390 mg, 13.02 mmol), sulfato de magnesio (2.6 g), carbonato de potasio (2.6 g) y se suspendió en cloroformo (40 mL). Se agregó trietilamina (5.07 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 48 horas. La suspension fue filtrada y los volátiles fueron removidos *al vacío*. El material crudo metil éster del ácido 1-bencil-imidazolidin-4-carboxílico (3.5 g) se usó en el siguiente paso sin análisis adicionales.

Metil éster del ácido 1-bencil-3-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-imidazolidin-4-carboxílico: El metil éster del ácido 1-bencil-imidazolidin-4-

carboxílico crudo (3.0 g, 13.6 mmol) se agregó como una suspensión en a una solución premezclada de *N*-(metilcarbamoil)(*L*)-valina (2.39 g, 13.6 mmol), HATU (5.16g, 13.6 mmol) y di*iso*propil etilamina (DIEA, 3.58 g, 27.2 mmol) a temperatura ambiente. Después de 60 minutos, todos los volátiles fueron removidos *al vacío* y el material crudo fue tomado en diclorometano. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso (0.1M), solución acuosa de cloruro de litio(5%), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, salmuera y fue secada sobre sulfato de sodio. La filtración y evaporación de los solventes produjo el material crudo. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc p MeOH 10% / hexanos) produjo el producto metil éster del ácido 1-bencil-3-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-imidazolidin-4-carboxílico (1.95 g, 5.15 mmol): LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{19}H_{27}N_3O_5$: 377.4 (M^+); Encontrado: 378.4 ($M+H^+$).

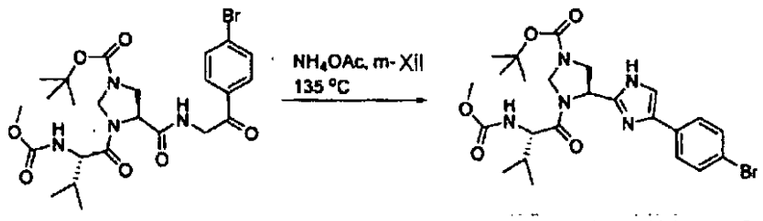
1-terc-butil éster 4-metil éster del ácido 3-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-imidazolidin-1,4-dicarboxílico: El metil éster del ácido 1-bencil-3-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-imidazolidin-4-carboxílico (1.0 g, 2.64 mmol) se disolvió en MeOH (30 mL) a temperatura ambiente. Se agregó Pd sobre carbon (10%, 350 mg) y la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de tres horas, la mezcla de reacción fue filtrada a través de CELITA y los volátiles fueron removidos *al vacío*. El material crudo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y se agregaron Boc_2O (576 mg) y di*iso*-propil etilamina (340 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 60 minutos todos los volátiles fueron removidos *al vacío* y el material crudo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc 10%p MeOH / hexanos) y produjo el producto (0.812 g): LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{17}H_{29}N_3O_7$: 387.4 (M^+); Encontrado: 388.4 ($M+H^+$).

Ejemplo BU



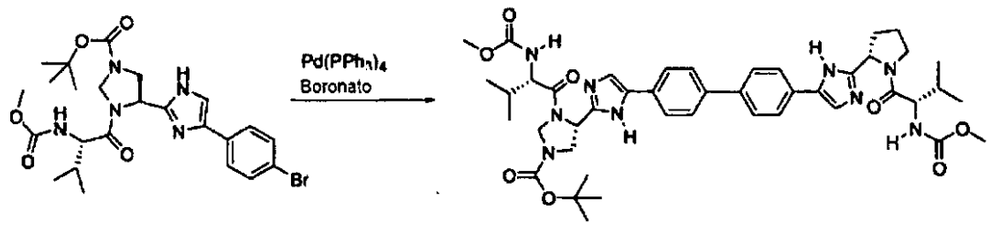
1-terc-butil éster 4-metil éster del ácido 3-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-imidazolidin-1,4-dicarboxílico

terc-butil éster del ácido 4-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-3-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-imidazolidin-1-carboxílico



terc-butil éster del ácido 4-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-3-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-imidazolidin-1-carboxílico

terc-butil éster del ácido 4-(4-bromo-fenil)-3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']bimidazolil-1'-carboxílico



terc-butil éster del ácido 4-(4-bromo-fenil)-3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']bimidazolil-1'-carboxílico

terc-butil éster del ácido 3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-(4'-(2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']bimidazolil-1'-carboxílico

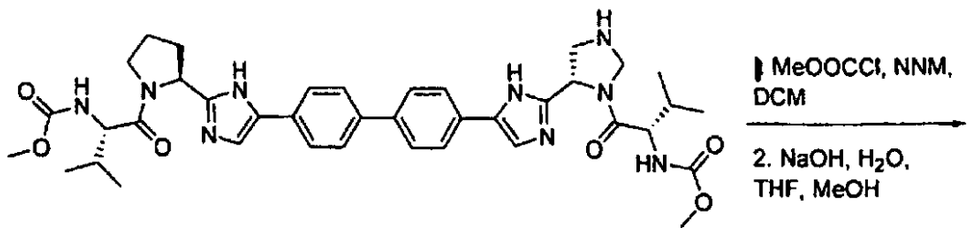
terc-butil éster del ácido 4-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-3-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-imidazolidin-1-carboxílico: 1-terc-butil éster 4-metil éster del ácido 3-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-imidazolidin-1,4-dicarboxílico (460 mg, 1.18 mmol) se disolvió en THF (3 mL) y

MeOH (2 mL). Se agregó una solución acuosa de LiOH (49.8 mg, 1.18 mmol) y la agitación a temperatura ambiente continuó. Después que la hidrólisis estaba completa, la reacción fue neutralizada con HCl acuoso (1.18 mL, 1M). Los solventes orgánicos fueron removidos *al vacío* y la suspensión acuosa fue congelada y liofilizada. El material crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. El material crudo se disolvió en DMF (4.0 mL) y se agregaron HATU (448 mg, 1.18 mmol) y DIEA (152 mg, 1.18 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por cinco minutos, después de lo cual seagregó la sal de clorhidrato de amino-(4'bromo) acetofenona (295 mg, 1.18 mmol). La agitación a temperatura ambiente continuó. Después de 90 minutos, todos los volátiles fueron removidos *al vacío* y el material crudo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexanos) para dar el producto ligeramente impuro terc-butil éster del ácido 4-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-3-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-imidazolidin-1-carboxílico (723 mg): LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{24}H_{33}BrN_4O_7$: 569.4 (M^+); Encontrado: 570.4 / 572.4 ($M+H^+$).

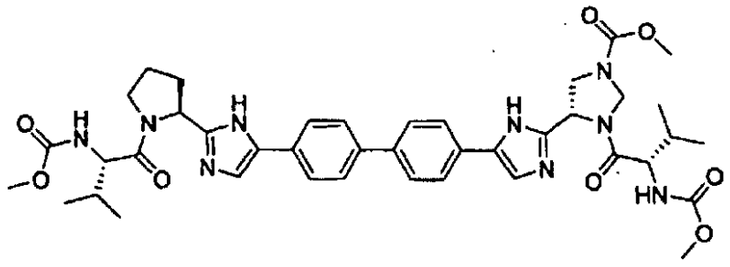
terc-butil éster del ácido 4-(4-bromo-fenil)-3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-1'-carboxílico: El terc-butil éster del ácido 4-[2-(4-Bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-3-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-imidazolidin-1-carboxílico (723 mg) se disolvió en m-xilenos (6.0 mL) y se calentó a 135 °C. Se añadió acetato de amonio sólido (500 mg, 6.48 mmol) y la reacción se agitó a 135 °C. Después de 45 minutos, la reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y los volátiles fueron removidos *al vacío*. El material crudo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc 10%o MeOH / hexanos) para dar el producto terc-butil éster del ácido 4-(4-bromo-fenil)-3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-1'-carboxílico (436 mg): LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{24}H_{32}BrN_5O_5$: 550.4 (M^+); Encontrado: 551.2 / 553.2 ($M+H^+$).

terc-butil éster del ácido 3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-1'-carboxílico: el terc-butil éster del ácido 4-(4-bromo-fenil)-3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-1'-carboxílico (75 mg, 0.136 mmol) se combinó con metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico (67.6 mg, 0.136 mmol) bajo una atmósfera de argón. Se añadieron carbonato de potasio (37.5 mg, 0.272 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (15.7 mg, 0.014 mmol), seguidos por DME (3 mL) y agua (0.6 mL). La mezcla se calentó bajo condiciones de microondas por 20 minutos a 120 °C. Todos los volátiles fueron removidos *al vacío* y el material crudo se disolvió en DMF y purificó mediante RP-HPLC (eluyente: agua/ MeCN 0.1%p TFA) para dar el producto (55 mg): LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{44}H_{57}N_9O_8$: 839.9 (M^+); Encontrado: 840.5 ($M+H^+$); RMN ^{1}H-: 300 MHz, (MeOH-d_4) δ: 7.90-7.81 (m, 10H), 5.58 (m,1H), 5.43 (m, 1H), 5.25-5.20 (m, 2H), 4.24 (d,J= 7.5Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.86 (m,2H), 3.67 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.46 (d, J= 7.2Hz, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 5H), 1.53 & 1.44 (s, 9H) 1.04-0.89 (m, 12H).

Ejemplo BV



metil éster del ácido {1-[2-(5-{4'-[3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2',3',4',5'-tetrahidro-3H,1'H-[2,4']biimidazolil-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico



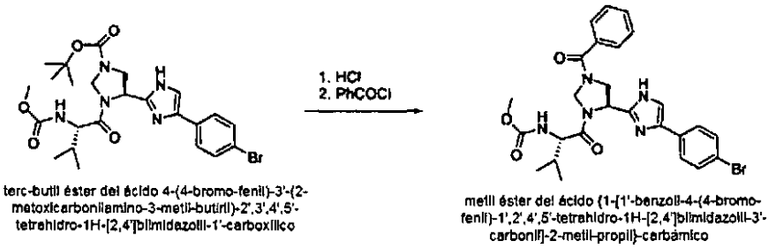
metil éster del ácido 3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-1'-carboxílico

Metil éster del ácido 3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-1'-carboxílico: Se agregó 4-metilmorfolina (31 µL, 0.28 mmol) a una suspensión de metil éster del ácido {1-[2-(5-{4'-[3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2',3',4',5'-tetrahidro-3H,1'H-[2,4']biimidazolil-4-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (41.1 mg, 0.056 mmol) [preparado mediante la reacción de terc-butil éster del ácido 3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-1'-carboxílico con solución de HCl] en diclorometano (5 mL). Se agregó metil cloroformiato (16.5 µL, 0.21 mmol) a la solución resultante. Después de 20 minutos el solvente fue removido *al vacío*. El residuo fue recuperado en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (2 mL) y

se adicionó una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 N, 1 mL). Después de 2 horas los solventes orgánicos fueron removidos *al vacío* y la fase acuosa fue decantada. El residuo se disolvió en dimetilformamida (2 mL) y se purificó mediante RP-HPLC (eluyente: agua/ MeCN 0.1%p TFA). Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue removido por liofilización para dar metil éster del ácido 3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-1'-carboxílico (7.5 mg)

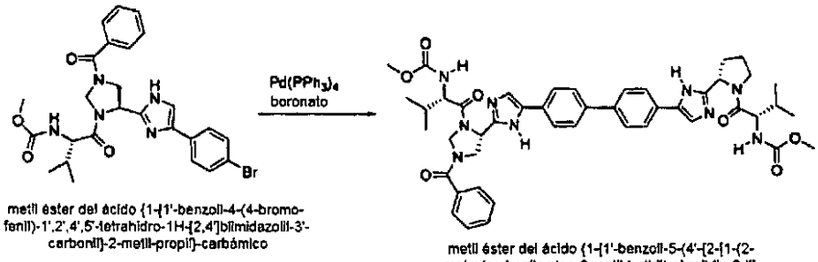
$C_{41}H_{51}N_9O_8$ calculado 797.4 observado $[M + 1]^+$ 798.4; ^1H (DMSO-d6): δ = 8.08 (s, 1H), 7.83 (m, 8H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, J = 8.4 Hz,1 H), 5.42 (dd, J = 7.6, 3.6 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.10 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.08 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.01 (m, 5H), 0.83 (m, 12H).

Ejemplo BW



terc-butil éster del ácido 4-(4-bromo-fenil)-3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-1'-carboxílico

metil éster del ácido {1-[1'-benzoil-4-(4-bromo-fenil)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico



metil éster del ácido {1-[1'-benzoil-4-(4-bromo-fenil)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

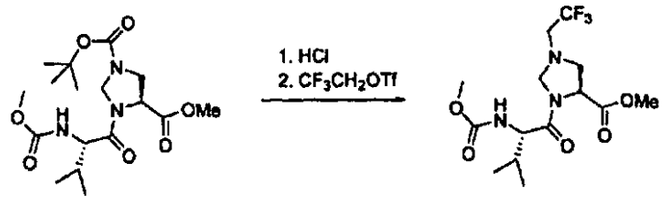
metil éster del ácido {1-[1'-benzoil-5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

Metil éster del ácido {1-[1'-benzoil-4-(4-bromo-fenil)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: El terc-butil éster del ácido 4-(4-bromo-fenil)-3'-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2',3',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-1'-carboxílico (55.6 mg, 0.101 mmol) se disolvió en diclorometano (0.5 mL) y se agregó HCl (4M dioxano, 0.5 mL). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos, después de lo cual todos los volátiles fueron removidos *al vacío*. El material crudo se disolvió en THF (1 mL) y se agregó di*iso*propil etilamina (26.0 mg, 0.202 mmol), seguida por benzoil cloruro (15.6 mg, 0.11 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, todo el material de partida se había consumido. Todos los volátiles fueron removidos *al vacío* y el sólido marrón resultante, metil éster del ácido {1-[1'-benzoil-4-(4-bromo-fenil)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico, se usó en la reacción de acoplamiento sin análisis o purificación adicionales: LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{26}H_{28}BrN_5O_4$: 554.4 (M^+); Encontrado: 554.3 / 556.4 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido {1-[1'-benzoil-5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: El metil éster del ácido {1-[1'-benzoil-4-(4-bromo-fenil)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (crudo, <0.101 mmol) fue combinado con metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico (45.1 mg, 0.091 mmol) bajo una atmósfera de argón. Se añadieron carbonato de potasio (27.8 mg, 0.202 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg, 0.009 mmol), seguidos por DME (2.0 mL) y agua (0.4 mL). La mezcla se calentó bajo condiciones de microondas por 20 minutos a 120 °C. Todos los volátiles fueron removidos *al vacío* y el material crudo se disolvió en DMF y purificó mediante

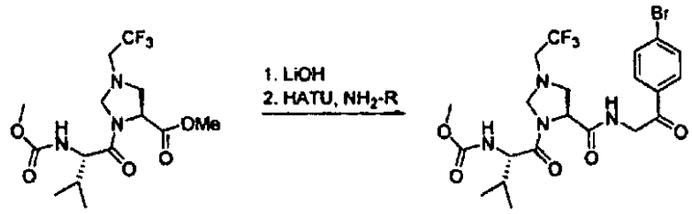
RP-HPLC (eluyente: agua/ MeCN 0.1% p TFA) para dar el producto metil éster del ácido {1-[1'-benzoil-5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (20.7 mg): LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{46}H_{53}N_9O_7$: 843.9 (M^+); Encontrado: 844.3 ($M+H^+$); RMN ^1H: 300 MHz, (MeOH-d_4) δ: 7.90-7.84 (m, 10H), 7.66-7.52 (m, 5H), 5.68 (m,1H), 5.59 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.24 (d,J= 7.5Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.46 (d, J= 5.7Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.29-2.09 (m, 5H), 1.01-0.85 (m, 12H).

Ejemplo BX



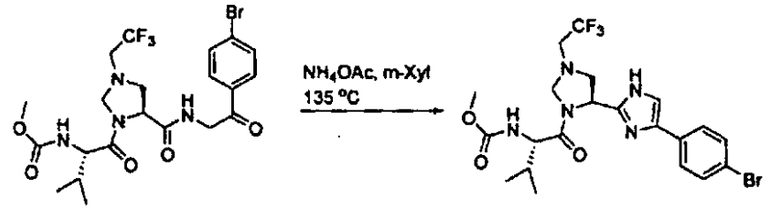
1-terc-butil éster 4-metil éster del ácido 3-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-imidazolidin-1,4-dicarboxílico

metil éster del ácido 3-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazolidin-4-carboxílico



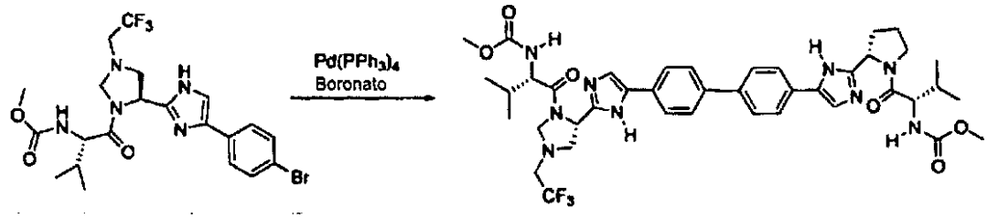
metil éster del ácido 3-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazolidin-4-carboxílico

metil éster del ácido {1-[5-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico



metil éster del ácido {1-[5-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

metil éster del ácido {1-[4-(4-Bromo-fenil)-1'-(2,2,2-trifluoro-etil)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']bimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico



metil éster del ácido {1-[4-(4-Bromo-fenil)-1'-(2,2,2-trifluoro-etil)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']bimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

metil éster del ácido {1-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1'-(2,2,2-trifluoro-etil)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']bimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

metil éster del ácido 3-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazolidin-4-carboxílico: Se disolvió 1-terc-butil éster 4-metil éster del ácido 3-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-imidazolidin-1,4-dicarboxílico (160 mg, 0.412 mmol) en diclorometano (0.5 mL) y se agregó HCl

(4M dioxano, 3 mL). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente por 60 minutos, después de lo cual todos los volátiles fueron removidos *al vacío*. El material crudo se disolvió en DMF (1.5 mL) y se añadió di*iso*propil etilamina (106 mg, 0.824 mmol) seguida por trifluoroetil triflato (114.7 mg, 0.494 mmol). Después de 14 hrs se añadieron di*iso*propil etilamina (212 mg, 1.648 mmol) y trifluoroetil triflato (229.4 mg, 0.988 mmol) adicionales. La agitación a temperatura ambiente continuó. Después de 40 horas, todos los volátiles fueron removidos *al vacío* y el material crudo fue purificado mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexanos) para dar el producto metil éster del ácido 3-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazolidin-4-carboxílico (95 mg, 0.257 mmol): LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{14}H_{23}F_3N_3O_5$: 369.3 (M^+); Encontrado: 369.9 (M^+).

Metil éster del ácido {1-[5-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico:

Se disolvió metil éster del ácido 3-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazolidin-4-carboxílico (95 mg, 0.257 mmol) en THF (1.8 mL) y MeOH (0.9 mL). Se agregó una solución acuosa de LiOH (10.8 mg, 0.208 mmol) y la agitación a temperatura ambiente continuó. Después que la hidrólisis estaba completa, la reacción fue neutralizada con HCl acuoso (1M). Los solventes orgánicos fueron removidos *al vacío* y la suspensión acuosa fue congelada y liofilizada. El material crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. El material crudo se disolvió en DMF (1.5 mL) y se agregaron HATU (97.6 mg, 0.257 mmol) y DIEA (66.3 mg, 0.514 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por cinco minutos, después de lo cual se agregó el clorhidrato de amino-(4'bromo) acetofenona (64.2 mg, 0.257 mmol). La agitación a temperatura ambiente continuó. Después de 60 minutos, todos los volátiles fueron removidos *al vacío* y el material crudo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexanos) para dar el producto ligeramente impuro metil éster del ácido {1-[5-[2-(4-bromo-fenil)-2-

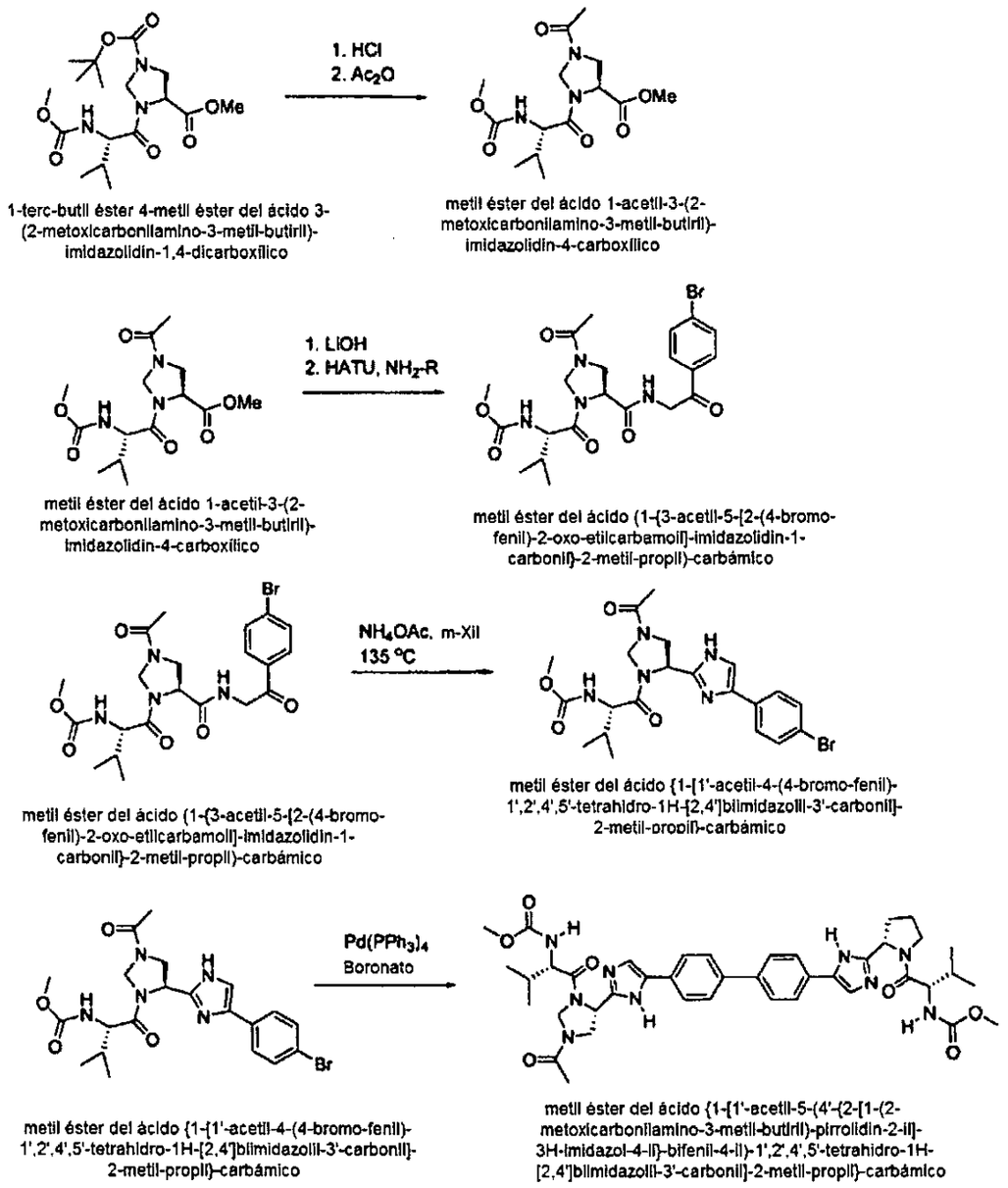
oxo-etilcarbamoil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (148 mg): LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{21}H_{26}BrF_3N_4O_5$: 551.3 (M^+); Encontrado: 551.2 / 553.2 (M^+).

Metil éster del ácido {1-[4-(4-bromo-fenil)-1'-(2,2,2-trifluoro-etil)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: Se disolvió metil éster del ácido {1-[5-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (148 mg, < 257 mmol) en m-xilenos (4.0 mL) y se calentó a 135 °C. Se agregó acetato de amonio sólido (150 mg, 1.9 mmol) y la reacción se agitó a 135 °C. Después de 60 minutos, la reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y los volátiles fueron removidos *al vacío*. El material crudo fue purificado mediante RP-HPLC (eluyente: agua / MeCN 0.1 %p TFA) para dar el producto metil éster del ácido {1-[4-(4-Bromo-fenil)-1'-(2,2,2-trifluoro-etil)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (15.1 mg) como la Sal de TFA: LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{21}H_{25}BrF_3N_5O_3$: 532.3 (M^+); Encontrado: 532.1 / 534.2 (M^+).

Metil éster del ácido {1-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1'-(2,2,2-trifluoro-etil)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: El metil éster del ácido {1-[4-(4-bromo-fenil)-1'-(2,2,2-trifluoro-etil)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (13.0 mg, 0.0244 mmol) se combinó con metil éster del ácido [2-Metil-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico (12.1 mg, 0.0244 mmol) bajo una atmósfera de argón. Se agregaron carbonato de potasio (6.7 mg, 0.048 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (2.7 mg, 0.0024 mmol), seguidos por DME (2.0 mL) y agua (0.4 mL). La mezcla se calentó bajo condiciones de microondas por 20 minutos a 120 °C. Todos los volátiles fueron removidos *al vacío* y el material crudo se disolvió en DMF y se

purificó mediante RP-HPLC (eluyente: agua/ MeCN 0.1%p TFA) para dar el producto metil éster del ácido {1-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1'-(2,2,2-trifluoro-etil)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (6.1 mg, 0.006 mmol) como la sal de TFA: LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{41}H_{50}F_3N_9O_6$: 821.8 (M^+); Encontrado: 823.4 ($M+H^+$); RMN ^1H: 300 MHz, (MeOH-d_4) δ: 7.89-7.82 (m, 10H), 5.39 (dd, J=6.3, 6.3Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.78 (d, J=6.9Hz, 1H), 4.24 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.10 (m,1H), 4.00 (d, J=7.5Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.65-3.43 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 2.29-2.01 (m, 5H), 1.03-0.89 (m, 12H).

Ejemplo BY



Metil éster del ácido 1-acetil-3-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-imidazolidin-4-carboxílico: 1-terc-butil éster 4-metil éster del ácido 3-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-imidazolidin-1,4-dicarboxílico (465 mg, 1.2

BPO

mmol) se disolvió en diclorometano (1 mL) y se agregó HCl (dioxanos 4M, 3 mL). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos, después de lo cual todos los volátiles fueron removidos *al vacío*. El material crudo se disolvió en THF y se agregó di*iso*propil etilamina (154 mg, 1.2 mmol), seguida por anhídrido acético (122 mg, 1.2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, todos los volátiles fueron removidos *al vacío*. El material crudo fue purificado mediante cromatografía gel de sílice (eluyente: DCM / MeOH) para dar el producto metil éster del ácido 1-acetil-3-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-imidazolidin-4-carboxílico (273 mg, 0.829 mmol): LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{14}H_{23}N_3O_6$: 329.4 (M^+); Encontrado: 330.4 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido (1-{3-Acetil-5-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-imidazolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico:

Se disolvió metil éster del ácido 1-acetil-3-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-imidazolidin-4-carboxílico (273 mg, 0.829 mmol) se disolvió en THF (1.8 mL) y MeOH (1.2 mL). Se agregó una solución acuosa de LiOH (34.8 mg, 0.829 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente. Después que la hidrólisis estaba completa, la reacción fue neutralizada con HCl acuoso (0.83 mL, 1M). Los solventes orgánicos fueron removidos *al vacío* y la suspensión acuosa fue congelada y liofilizada. El material crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. El material crudo se disolvió en DMF (3 mL) y se agregaron HATU (315 mg, 0.829 mmol) y DIEA (106 mg, 0.829 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por cinco minutos, después de lo cual se agreg la sal de clorhidrato de amino-(4'bromo) acetofenona (207 mg, 0.829 mmol). La agitación a temperatura ambiente continuó. Después de 120 minutos, todos los volátiles fueron removidos *al vacío* y el material crudo se disolvió en DCM. La capa orgánica se lavó con HCl acuoso (0.5 M), solución acuosa de cloruro de litio(5%), salmuera y fue secada sobre sulfato de sodio. La filtración y evaporación de los solventes produjo el producto crudo que fue

purificado mediante cromatografía de gel de sílice (eluent EtOAc / hexanos) para dar el producto metil éster del ácido (1-{3-acetil-5-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-imidazolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (203 mg, 0.397 mmol): LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{21}H_{27}BrN_4O_6$: 511.4 (M^+); Encontrado: 511.3 / 513.2 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido {1-[1-acetil-4-(4-bromo-fenil)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico:

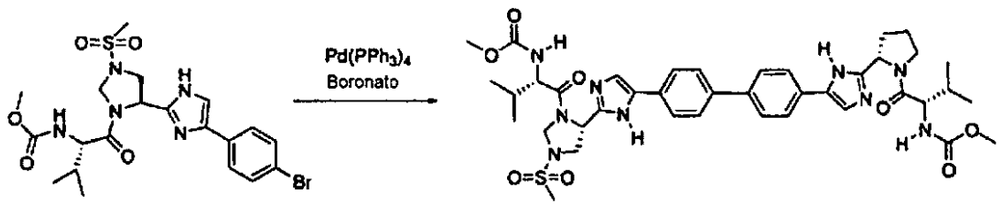
Se disolvió metil éster del ácido (1-{3-acetil-5-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-imidazolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (203 mg, 0.397 mmol) en m-xilenos (4 mL) y se calentó a 135 °C. Se agregó acetato de amonio sólido (200 mg, 2.58 mmol) y la reacción se agitó a 135 °C. Después de 120 minutos, la reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y los volátiles fueron removidos *al vacío*. El material crudo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc 10% p MeOH/hexanos) para dar el producto metil éster del ácido {1-[1'-acetil-4-(4-bromo-fenil)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (162 mg, 0.329 mmol): LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{21}H_{26}BrN_5O_4$: 492.4 (M^+); Encontrado: 492.3 / 494.3 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido {1-[1'-acetil-5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico:

Se combinó metil éster del ácido {1-[1'-acetil-4-(4-bromo-fenil)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (150 mg, 0.304 mmol) con metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico (151 mg, 0.304 mmol) bajo una atmósfera de argón. Se añadieron aarbonato de potasio (83.9 mg, 0.608 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (34 mg, 0.030 mmol), seguidos por DME (8 mL) y agua (2 mL). La mezcla se calentó bajo

condiciones de microondas por 20 minutos a 120 °C. Todos los volátiles fueron removidos *al vacío y* el material crudo se disolvió en DMF y purificó mediante RP-HPLC (eluyente: agua/ MeCN 0.1% p TFA) para dar el producto metil éster del ácido {1-[1'-acetil-5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (69.8 mg): LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{41}H_{51}N_9O_7$: 781.9 (M^+); Encontrado: 782.5 ($M+H^+$); RMN ^1H: 300 MHz, (MeOH-d_4) δ: 7.91-7.82 (m, 10H), 5.68 (m,1H), 5.59-5.37 (m, 2H), 5.25 (m, 1H), 4.34 (m,1H), 4.24 (d, J= 7.5Hz, 1H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.66 (s, 6H), 3.47 (d, J= 7.2Hz, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.29-2.10 (m, 8H), 1.05-0.89 (m, 12H).

Ejemplo BZ



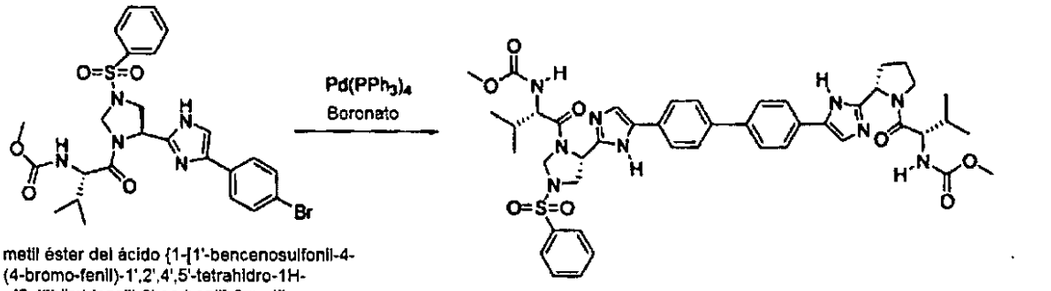
metil éster del ácido {1-[4-(4-bromo-fenil)-1'-metanosulfonil-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

Metil éster del ácido{1-[1'-metanosulfonil-5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

Metil éster del ácido{1-[1'-metanosulfonil-5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: El metil éster del ácido {1-[4-(4-bromo-fenil)-1'-metanosulfonil-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (62.9 mg, 0.119 mmol) [preparado como se describe para la síntesis de metil éster del ácido {1-[1'-acetil-4-(4-bromo-fenil)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil)]-2-metil-propil}-carbámico (Ejemplo **BY**)] sustituyendo el anhídrido acético con metil sulfonil cloruro] se combinó con

metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico (54.6 mg, 0.110 mmol) bajo una atmósfera de argón. Se agregaron carbonato de potasio (33.1 mg, 0.240 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (12.7 mg, 0.011 mmol), seguidos por DME (2.0 mL) y agua (0.4 mL). La mezcla se calentó bajo condiciones de microondas por 20 minutos a 120 °C. Todos los volátiles fueron removidos *al vacío* y el material crudo se disolvió en DMF y se purificó mediante RP-HPLC (eluyente: agua/ MeCN w 0.1% TFA) para dar el producto (20.1 mg): LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{40}H_{51}N_9O_8S$: 817.9 (M^+); Encontrado: 818.6 ($M+H^+$); RMN ^1H: 300 MHz, (MeOH-d_4) δ: 7.90-7.81 (m, 10H), 5.69 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.48 (dd, J=6.9, 6.9Hz, 1H), 5.27 (dd, J=8.1, 8.1Hz, 1H), 5.17 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.41 (dd, J=12.0, 7.8Hz,1H), 4.24 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 4.00 (d, J=8.1Hz, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.29-1.99 (m, 5H), 1.03-0.89 (m, 12H).

Ejemplo CA



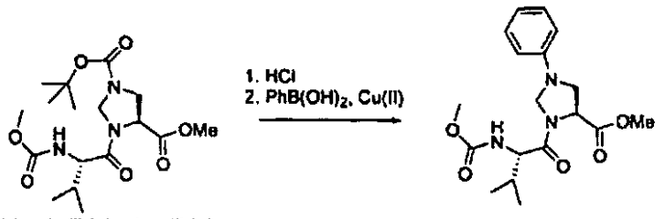
metil éster del ácido {1-[1'-bencenosulfonil-4-(4-bromo-fenil)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

metil éster del ácido {1-[1'-Bencenosulfonil-5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2.4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

Metil éster del ácido {1-[1'-bencenosulfonil-5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: El metil éster del ácido {1-[1'-bencenosulfonil-4-(4-bromo-fenil)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-

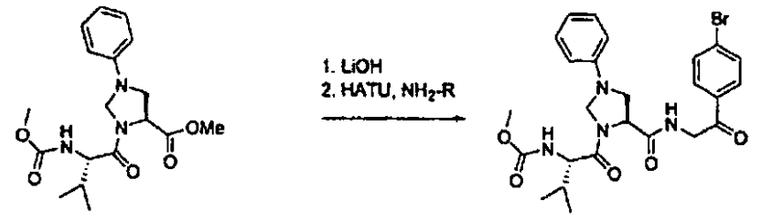
carbámico (63.1 mg, 106.9 mmol) [preparado como se describe para la síntesis de metil éster del ácido {1-[1'-acetil-4-(4-bromo-fenil)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (Ejemplo **BY**)] sustituyendo el anhídrido acético con fenil sulfonil cloruro] se combinó con metl éster del ácido [2-metil-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico (53.1 mg, 106.9 mmol) bajo una atmósfera de argón. Se agregaron carbonato de potasio (29.2 mg, 0.212 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (12.2 mg, 0.0106 mmol), seguidos por DME (2.5 mL) y agua (0.8 mL). La mezcla se calentó bajo condiciones de microondas por 20 minutos a 120 °C. Todos los volátiles fueron removidos *al vacío* y el material crudo se disolvió en DMF y purificó mediante RP-HPLC (eluyente: agua/ MeCN w 0.1% TFA) para dar el producto metil éster del ácido {1-[1'-Bencenosulfonil-5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (27.9 mg): LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{45}H_{53}N_9O_8S$: 880.2 (M^+); Encontrado: 881.5 ($M+H^+$); RMN ^1H: 300 MHz, (MeOH-d_4) δ: 8.01 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.90-7.76 (m, 11H), 7.65 (t, J=7.8Hz, 2H), 5.59 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.25 (dd, J=7.5, 7.5Hz, 1H), 5.19 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.67 (dd, J=7.5, 7.5Hz, 1H), 4.32-4.22 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.44 (d, J= 6.6Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.29-1.99 (m, 5H), 0.99-0.86 (m, 12H).

Ejemplo CB



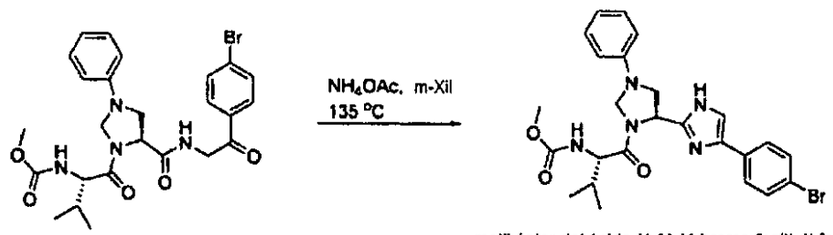
1-terc-butil éster 4-metil éster del ácido 3-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-imidazolidin-1,4-dicarboxílico

metil éster del ácido 3-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1-fenil-imidazolidin-4-carboxílico



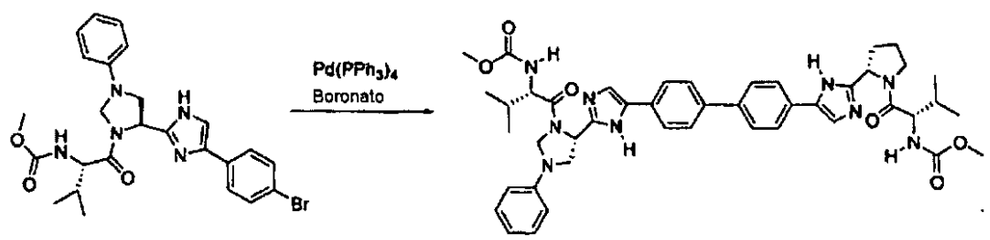
metil éster del ácido 3-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1-fenil-imidazolidin-4-carboxílico

Metil éster del ácido (1-{5-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-3-fenil-imidazolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico



Metil éster del ácido (1-{5-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-3-fenil-imidazolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

metil éster del ácido (1-[4-(4-bromo-fenil)-1'-fenil-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil)-carbámico



metil éster del ácido (1-[4-(4-bromo-fenil)-1'-fenil-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil)-carbámico

metil éster del ácido (1-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1'-fenil-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil)-carbámico

Bof

Metil éster del ácido 3-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1-fenil-imidazolidin-4-carboxílico acid: El 1-terc-butil éster 4-metil éster del ácido 3-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-imidazolidin-1,4-dicarboxílico (0.20 g, 0.515 mmol) se disolvió en diclorometano (1.0 mL) y se agregó HCl (4M dioxano, 1 mL). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente por 60 minutos, después de lo cual todos los volátiles fueron removidos *al vacío*. El material crudo fue combinado con ácido fenil borónico (188 mg, 1.545 mmol) y se añadió DCM (15 mL). Se adicionó trietilamina (1.2 mL, 8.89 mmol), seguida por acetato de cobre(II) y tamices moleculares de 4 Å. La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 24 hrs, la reacción fue extinguida con solución acuosa de hidróxido de amonio (10%) y la capa orgánica fue aislada. La capa orgánica fue lavada con solución acuosa de HCl (0.5 M), salmuera, y fue secada sobre sulfato de sodio. La filtración y evaporación produjo el material crudo. La purificación mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexanos) produjo el producto deseado metil éster del ácido 3-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1-fenil-imidazolidin-4-carboxílico (51.0 mg, 0.14 mmol): LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{18}H_{25}N_3O_5$: 363.4 (M^+); Encontrado: 364.4 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido (1-{5-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-3-fenil-imidazolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: El metil éster del ácido 3-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1-fenil-imidazolidin-4-carboxílico (51 mg, 0.14 mmol) se disolvió en THF (1.2 mL) y MeOH (0.8 mL). Se agragó una solución acuosa de LiOH (6.0 mg, 0.14 mmol) y la agitación a temperatura ambiente continuó. Después que la hidrólisis estaba completa, la reacción fue neutralizada con HCl acuoso (1M). Los solventes orgánicos fueron removidos *al vacío* y la suspensión acuosa fue congelada y liofilizada. El material crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. El material crudo se disolvió en DMF (1.5 mL) y se agregaron HATU (54.3 mg, 0.14 mmol) y DIEA (36.9 mg, 0.28 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por cinco

minutos, después de lo cual se agregó la sal de clorhidrato de amino-(4'bromo) acetofenona (35.7 mg, 0.14 mmol). La agitación a temperatura ambiente continuó. Después de 10 minutos, todos los volátiles fueron removidos *al vacío* y el material crudo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexanos) para dar el producto ligeramente impuro (95 mg): LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{25}H_{29}BrN_4O_5$: 545.4 (M^+); Encontrado: 545.2 / 547.4 ($M+H^+$).

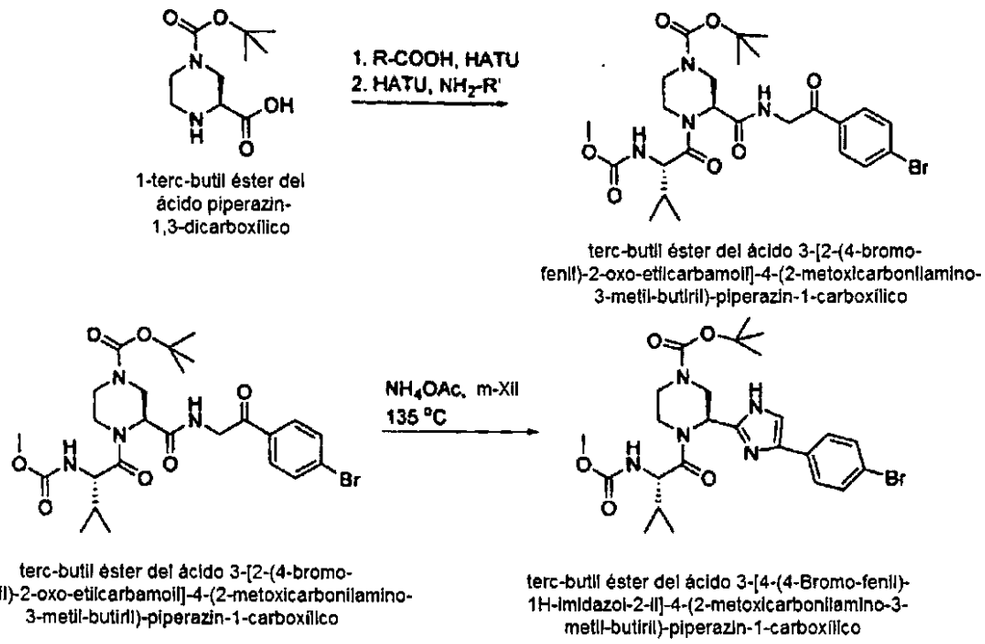
Metil éster del ácido {1-[4-(4-bromo-fenil)-1'-fenil-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: El metil éster del ácido (1-{5-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-3-fenil-imidazolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (90 mg) se disolvió en m-xilenos (3 mL) y se calentó a 135 °C. Se agregó lentamente acetato de amonio sólido (100 mg, 1.29 mmol) y la reacción se agitó a 135 °C. Después de 120 minutos, la reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y los volátiles fueron removidos *al vacío*. El material crudo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexanos) para dar el producto metil éster del ácido {1-[4-(4-bromo-fenil)-1'-fenil-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (40.2 mg, 0.0764 mmol): LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{25}H_{28}BrN_5O_3$: 526.4 (M^+); Encontrado: 526.4 / 528.3 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido {1-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1'-fenil-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico:

El metil éster del ácido {1-[4-(4-bromo-fenil)-1'-fenil-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (40 mg, 0.076 mmol) se combinó con metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico (37.6 mg, 0.076 mmol) bajo una atmósfera de argón. Se agregaron

carbonato de potasio (20.9 mg, 0.152 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (8.7 mg, 0.0076 mmol), seguidos por DME (1.8 mL) y agua (0.3 mL). La mezcla se calentó bajo condiciones de microondas por 20 minutos a 120 °C. Todos los volátiles fueron removidos *al vacío* y el material crudo se disolvió en DMF y purificó mediante RP-HPLC (eluyente: agua/ MeCN w 0.1% TFA) para dar el producto metil éster del ácido {1-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1'-fenil-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (5.4 mg): LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{45}H_{53}N_9O_6$: 815.9 (M^+); Encontrado: 816.5 ($M+H^+$); RMN ^1H: 300 MHz, (MeOH-d_4) δ: 7.89-7.86 (m, 10H), 7.35 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 5.67 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.31-4.08 (m, 3H), 4.01-3.79 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.29-1.99 (m, 5H), 0.99-0.89 (m, 12H).

Ejemplo CD



1-terc-butil éster del ácido piperazin-1,3-dicarboxílico

terc-butil éster del ácido 3-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-4-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico

terc-butil éster del ácido 3-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-4-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico

terc-butil éster del ácido 3-[4-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico

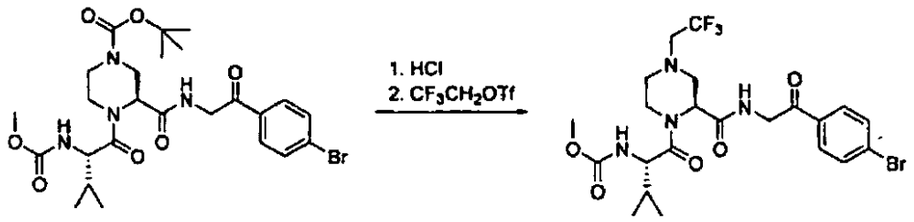
BOG

terc-butil éster del ácido 3-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-4-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico: Se disolvió N-(metilcarbamoil)(*L*)-valina (2.0 g, 11.4 mmol) en DMF (15 mL) a temperatura ambiente. Se agregaron HATU (4.34 g, 11.4 mmol) y di*iso*propil etilamina (1.47 g, 11.4 mmol) y la agitación continuó. Después de 10 minutos, se agregó 1-terc-butil éster del ácido piperazin-1,3-dicarboxílico sólido (2.62 g, 11.4 mmol). A la suspensión resultante se le añadió DMF (10 mL) y di*iso*propil etilamina (1.47 g, 11.4 mmol). La agitación a temperatura ambiente continuó. Después de 45 min, se agregaron HATU (4.34 g, 11.4 mmol) y di*iso*propil etilamina (1.47 g, 11.4 mmol) a la solución amarilla resultante seguidos por sal de clorhidrato de amino-(4'bromo) acetofenona (2.85 g, 11.4 mmol). Después de 30 minutos todos los volátiles fueron removidos *al vacío*. El material crudo fue tomado en EtOAc y la capa orgánica se lavó con HCl acuoso (1 M), LiCl acuoso (5%), solución acuosa de bicarbonato, salmuera y fue secada sobre sulfato de sodio. La filtración y evaporación de los solventes *al vacío* produjo el material crudo, el cual fue purificado mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc p MeOH 10%/ hexanos) para dar el producto terc-butil éster del ácido 3-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-4-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico (3.62 g): LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{25}H_{35}BrN_4O_7$: 583.4 (M^+); Encontrado: 583.2 / 585.2 ($M+H^+$).

terc-butil éster del ácido 3-[4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:
Se disolvió terc-butil éster del ácido 3-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-4-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico (2.0 g, 3.43 mmol) en m-xilenos (18 mL) y se calentó a 135 °C. Se agregó acetato de amonio sólido (1.70 g, 22.0 mmol) y la reacción se agitó a 135 °C. Después de 120 minutos, la reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y los volátiles fueron removidos *al vacío*. El material crudo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc w MeOH 10% / hexanos) para

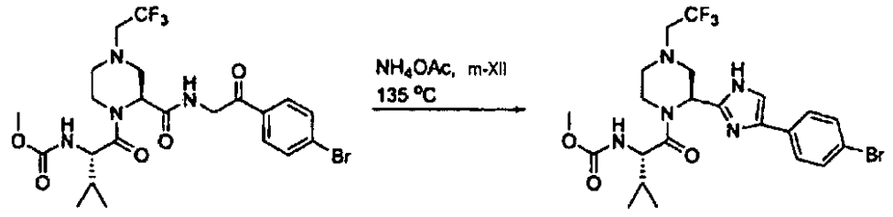
dar el producto terc-butil éster del ácido 3-[4-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico (674 mg, 1.19 mmol): LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{25}H_{34}BrN_5O_5$: 564.5 (M^+); Encontrado: 564.2 / 566.2 ($M+H^+$).

Ejemplo CE



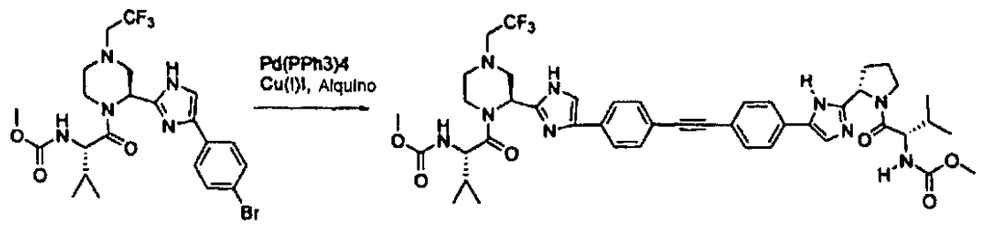
terc-butil éster del ácido 3-[4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico

metil éster del ácido {1-[2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico



metil éster del ácido {1-[2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

metil éster del ácido {1-[2-[4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico



metil éster del ácido {1-[2-[4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

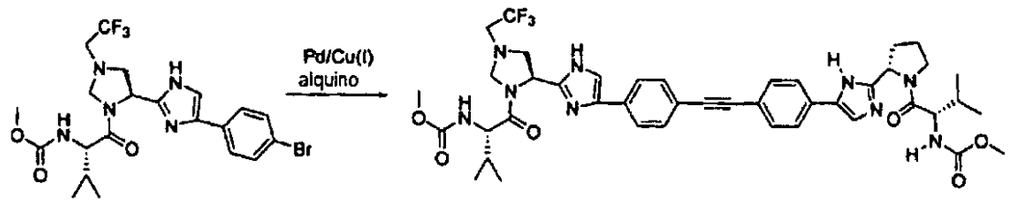
BM

Metil éster del ácido {1-[2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: El terc-butil éster del ácido 3-[4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico (400 mg, 0.686 mmol) se disolvió en diclorometano (1.0 mL) y se agregó HCl (dioxanos 4M, 2 mL). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos, después de lo cual todos los volátiles fueron removidos *al vacío*. El material crudo se disolvió en DMF (1.0 mL) / THF (1.0 mL) y se agregó di*iso*propil etilamina (88.5 mg, 0.686 mmol) seguida por trifluoroetil triflato (114.7 mg, 0.494 mmol). La agitación a temperatura ambiente continuó. Después de 14 horas, todos los volátiles fueron removidos *al vacío* y el material crudo fue purificado mediante cromatografía instantánea sobregel de sílice (eluyente: EtOAc p MeOH 10% / hexanos) para dar el producto metil éster del ácido {1-[2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (192 mg, 0.34 mmol): LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{22}H_{28}BrF_3N_4O_5$: 565.3 (M^+); Encontrado: 565.2 / 567.2 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido {1-[2-[4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: El metil éster del ácido {1-[2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (192 mg, 0.34 mmol) se disolvió en m-Xilenos (2 mL) y se calentó a 135 °C. Se agregó acetato de amonio sólido (128 mg, 1.66 mmol) y la reacción se agitó a 135 °C. Después de 110 minutos, la reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y los volátiles fueron removidos *al vacío*. El material crudo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc w MeOH 10%/hexanos) para dar el producto metil éster del ácido {1-[2-[4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (98.7 mg, 0.181 mmol): LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{22}H_{27}BrF_3N_5O_3$: 546.4 (M^+); Encontrado: 546.0 / 548.2 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: El metil éster del ácido {1-[2-[4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (98.7 mg, 0.181 mmol) se combinó con metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-etinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (71.2 mg, 0.181 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (21.5 mg, 0.018 mmol) bajo una atmósfera de argón. Se agregó DMF (desgasificado con Argón) seguido por trietilamina (181 mg, 1.8 mmol) y yoduro de cobre(I) (3.5 mg, 0.018 mmol). La mezcla fue calentada a 80 °C. Después de 20 minutos, los volátiles fueron removidos *al vacío* y el material crudo fue semi-purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente EtOAc p MeOH 10% / hexanos) y purificado adicionalmente mediante RP-HPLC (eluyente: agua/ MeCN p 0.1% TFA) para dar el producto metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (12.4 mg): LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{44}H_{52}F_3N_9O_6$: 859.9 (M^+); Encontrado: 860.5 ($M+H^+$); RMN ^1H: 300 MHz, (MeOH-d_4) δ: 7.91-7.68 (m, 10H), 6.06 (m, 2H), 5.24 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.23 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.85 (m,1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.49-3.45 (m, 2H), 3.15-3.02 (m, 3H), 2.77 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.29-2.01 (m, 5H), 1.07-0.83 (m, 12H).

Ejemplo CF



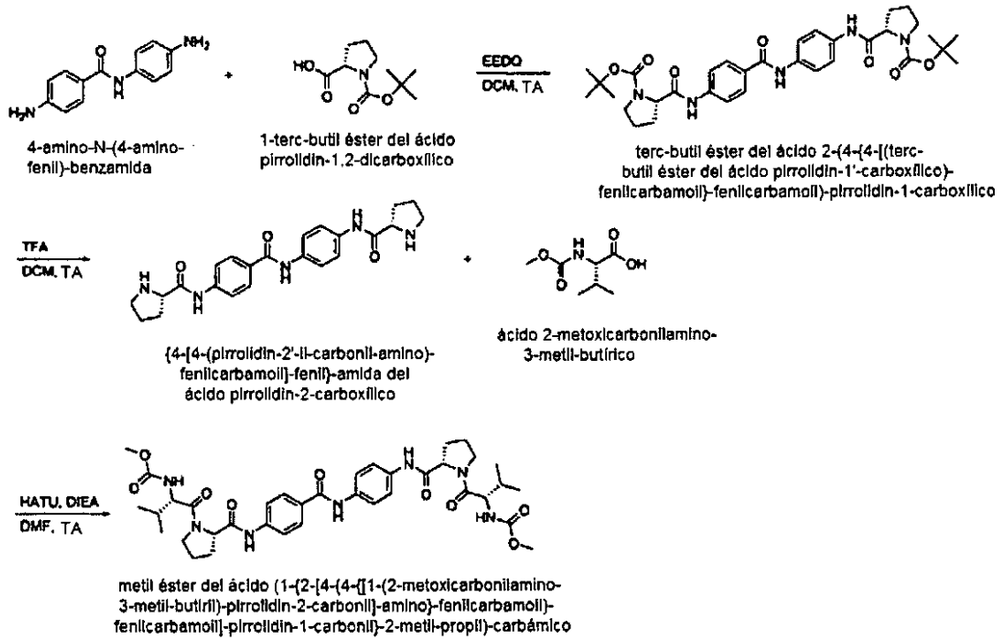
metil éster del ácido {1-[4-(4-bromo-fenil)-1'-(2,2,2-trifluoro-etil)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4N-(2,2,2-trifluoro-etil)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4N-(2,2,2-trifluoro-etil)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: El metil éster del ácido {1-[4-(4-bromo-fenil)-1'-(2,2,2-trifluoro-etil)-1',2',4',5'-tetrahidro-1H-[2,4']biimidazolil-3'-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (55.0 mg, 0.103 mmol) se combinó con metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-etinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (37.5 mg, 0.095 mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (7.0 mg, 0.010 mmol) bajo una atmósfera de argón. Se agregó DMF (2.0 mL, desgasificado con Argón) seguida por trietilamina (104 mg, 1.03 mmol) y yoduro de cobre(I) (1.9 mg, 0.01 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C. Después de 240 minutos, los volátiles fueron removidos *al vacío* y el material crudo fue semi-purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente de EtOAc MeOH 10%p / hexanos) y purificado adicionalmente mediante RP-HPLC (eluyente: agua/ MeCN 0.1%p TFA) para dar el producto metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4N-(2,2,2-trifluoro-etil)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (4.9 mg): LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{43}H_{50}F_3N_9O_6$: 845.9 (M^+); Encontrado: 846.4 ($M+H^+$); RMN ^{1}H: 300 MHz, (MeOH-d_4) δ: 7.91-7.68 (m, 10H), 5.35 (dd, J=6.3, 6.3Hz, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.76 (d, J=6.9Hz, 1H), 4.23 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.09 (m,1H),

4.00 (d, J=7.8Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.66 (s, 6H), 3.65-3.42 (m, 4H), 2.56 (m, 1H), 2.29-2.06 (m, 5H), 0.99-0.88 (m, 12H).

Ejemplo CG

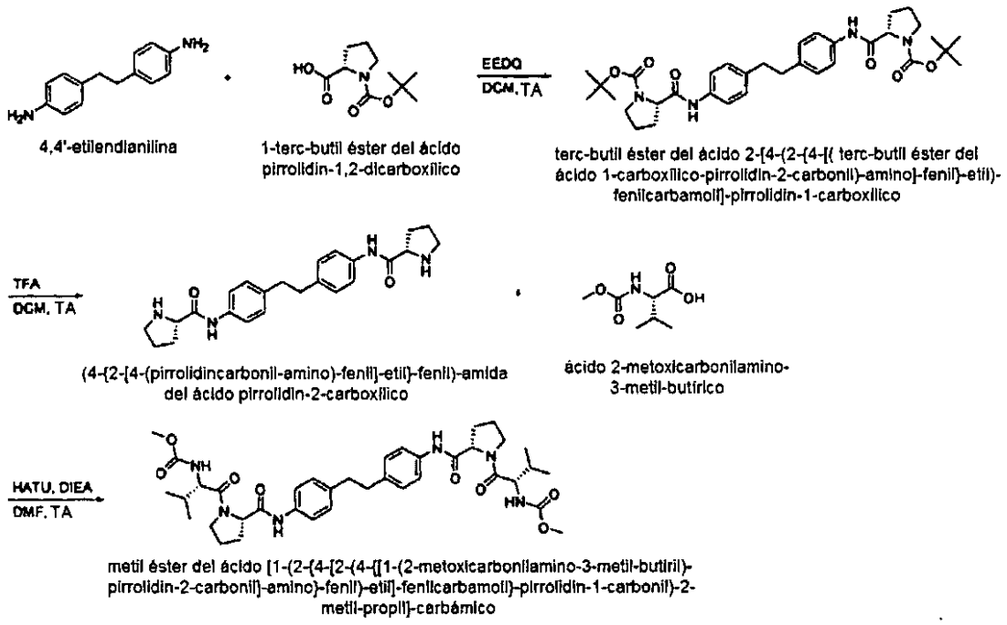


terc-butil éster del ácido 2-(4-{4-[(terc-butil éster del ácido pirrolidin-1'-carboxílico)-fenilcarbamoil}-fenilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico: Se disolvieron 4-amino-N-(4-amino-fenil)-benzamida (3.00 g) y 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (6.55 g) en DCM (90 mL), y se agregó 1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (7.88 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 17 horas y se evaporó al vacío. Se disolvió aceite en etil acetato, formando un precipitado, que fue recolectado mediante filtración al vacío y se secó al vacío, dando terc-butil éster del ácido 2-(4-{4-[(terc-butil éster del ácido pirrolidin-1'-carboxílico)-fenilcarbamoil}-fenilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico (7.64 g, 93%) como un sólido blanco.

{4-[4-(pirrolidin-2'-il-carbonil-amino)-fenilcarbamoil]-fenil}-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico: terc-butil éster del ácido 2-(4-{4-[(terc-butil éster del ácido pirrolidin-1'-carboxílico)-fenilcarbamoil}-fenilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico (2.01 g) se disolvió en DCM (46 mL), y se agregó ácido trifluoroacético (6 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3.5 horas y se evaporó al vacío. El sólido se disolvió en DCM y se extrajo dos veces con solución saturada de $NaHCO_3$. El sólido fue recolectado mediante filtración al vacío, lavado con etil acetato, y secado al vacío, dando {4-[4-(pirrolidin-2'-il-carbonil-amino)-fenilcarbamoil]-fenil}-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico (1.18 g, 87%) como un sólido blanco.

Metil éster del ácido (1-{2-[4-(4-{[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-fenilcarbamoil)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: La {4-[4-(pirrolidin-2'-il-carbonil-amino)-fenilcarbamoil]-fenil}-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico (0.305 g), ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (0.277 g), y HATU (0.621 g) se disolvieron en DMF anhidro (8 mL), y se agregó diisopropiletilamina (0.496 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora y se evaporó al vacío. El aceite se disolvió en DCM y purificó mediante cromatografía (0-20% de etil acetato:hexano), dando metil éster del ácido (1-{2-[4-(4-{[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-fenilcarbamoil)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (0.324 g, 58%) como un sólido blanco: RMN ^1H: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ:10.3 (s, 1H), 10.1 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 7.9 (d, J=9.9, 2H), 7.7 (m, 4H), 7.5 (d, J=9.9, 2H), 7.3 (d, J=9.9, 2H), 4.5 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.5 (s, 6H), 2.2 (m, 2H), 1.9 (m, 8H), 0.9 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 736 $[M + H]^+$.

Ejemplo CH



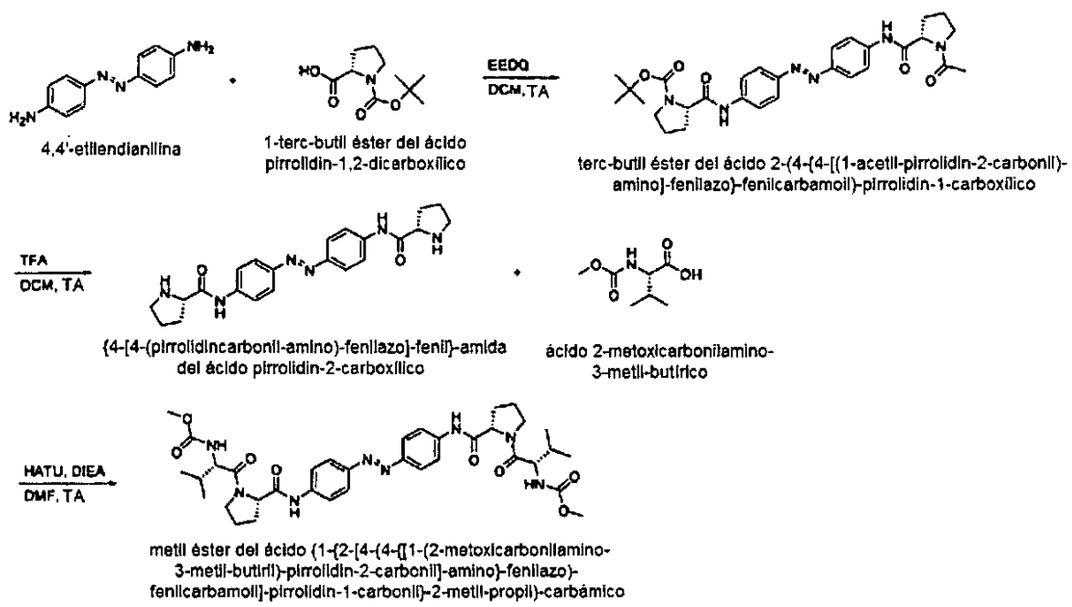
terc-butil éster del ácido 2-[4-(2-{4-[(terc-butil éster del ácido 1-carboxílico -pirrolidin-2-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico: Se disolvieron 4,4'-etilendianilina (2.98 g) y 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (7.09 g) en DCM (90 mL), y se agregó 1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (8.38 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas y se evaporó al vacío. Se disolvió aceite en etil acetato, formando un precipitado, el cual fue recolectado mediante filtración al vacío y secado al vacío, dando terc-butil éster del ácido 2-[4-(2-{4-[(terc-butil éster del ácido 1-carboxílico-pirrolidin-2-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico (8.30 g, 97%) como un sólido blanco.

(4-{2-[4-(pirrolidincarbonil-amino)-fenil]-etil}-fenil)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico: El terc-butil éster del ácido 2-[4-(2-{4-[(terc-butil éster del ácido 1-carboxílico-pirrolidin-2-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico (3.01 g) se disolvió en DCM (45 mL), y se agregó ácido

trifluoroacético (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 horas y se evaporó al vacío. El sólido se disolvió en DCM y se extrajo dos veces con solución saturada de $NaHCO_3$. El sólido fue recolectado mediante filtración al vacío, lavado con etil acetato, y secado al vacío, dando (4-{2-[4-(pirrolidincarbonil-amino)-fenil]-etil}-fenil)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico (1.86 g, 93%) como un sólido gris claro.

Metil éster del ácido [1-(2-{4-[2-(4-{[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-fenil)-etil]-fenilcarbamoil}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Se disolvieron (4-{2-[4-(pirrolidincarbonil-amino)-fenil]-etil}-fenil)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico (0.299 g), ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (0.296 g), y HATU (0.648 g) en DMF anhidro (5 mL), y se agregó diisopropiletilamina (0.513 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora y se evaporó al vacío. El aceite se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía (0-100% etil acetato:hexano), dando metil éster del ácido [1-(2-{4-[2-(4-{[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-fenil)-etil]-fenilcarbamoil}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (0.254 g, 48%) como un sólido blanco: RMN ^1H: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ: 9.9 (s, 2H), 8.2 (broad s, 2H), 7.4 (d, J=9.9, 4H), 7.3 (d, J=9.9, 2H), 7.1 (d, J=9.9, 4H), 4.4 (m, 2H), 4.0 (t, J=7.5, 2H), 3.8 (m, 2H), 3.6 (m, 8H), 3.5 (s, 6H), 3.1 (m, 8H), 2.8 (s, 4H), 2.1 (m, 2H), 1.9 (m, 8H), 0.9 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 721 $[M + H]^+$.

Ejemplo CI



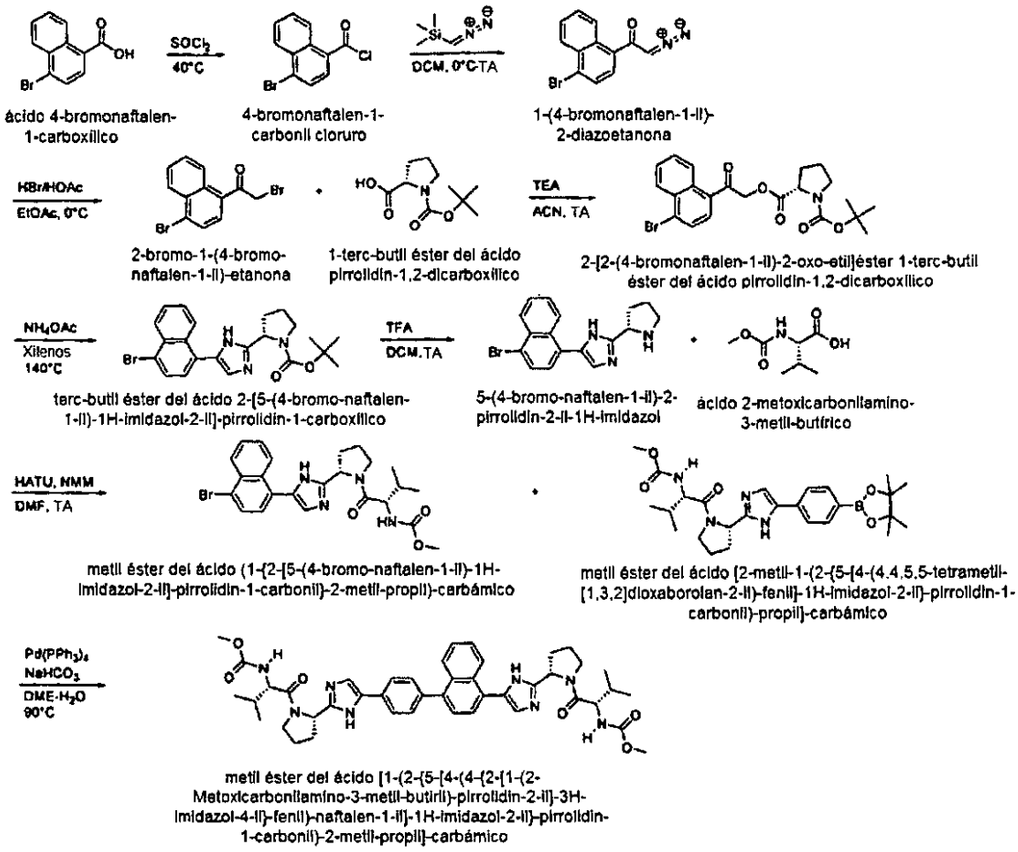
terc-butil éster del ácido 2-(4-{4-[(1-acetil-pirrolidin-2-carbonil)-amino]-fenilazo}-fenilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico: Se disolvieron 4-(4-aminofenilazo)-fenilamina (3.02 g) y 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (7.00 g) en DCM (90 mL), y sr agregó 1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (8.45 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 19 horas y se evaporó al vacío. El aceite se disolvió en etil acetato, formando un precipitado, el cual fue recolectado mediante filtración al vacío y secado al vacío, dando terc-butil éster del ácido 2-(4-{4-[(terc-butil éster del ácido 1-carboxílico-pirrolidin-2-carbonil)-amino]-fenilazo}-fenilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico (9.28 g) como un sólido marrón.

{4-[4-(pirrolidincarbonil-amino)-fenilazo]-fenil}-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico: Se disolvió terc-butil éster del ácido 2-(4-{4-[(terc-butil éster del ácido 1-carboxílico-pirrolidin-2-carbonil)-amino]-fenilazo}-fenilcarbamoil)-

pirrolidin-1-carboxílico (9.28 g, crude) en DCM (75 mL), y se agregó ácido trifluoroacético (25 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas y se evaporó al vacío. El sólido se disolvió en DCM y se extrajo dos veces con solución saturada de $NaHCO_3$. La solución fue evaporada al vacío, dando {4-[4-(pirrolidincarbonil-amino)-fenilazo]-fenil}-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico (6.18 g, crudo) como un sólido rojo.

Metil éster del ácido (1-{2-[4-(4-{[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-fenilazo)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: La {4-[4-(pirrolidincarbonil-amino)-fenilazo]-fenil}-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico (0.302 g), ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (0.284 g), y HATU (0.643 g) se disolvieron en DMF anhidro (5 mL), y se agregó N-metilmorfolina (0.324 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas y se evaporó al vacío. El aceite se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía (0-100% etil acetato:hexano), dando metil éster del ácido (1-{2-[4-(4-{[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-fenilazo)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (0.158 g, 30%) como un sólido amarillo: RMN ^1H: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ: 10.4 (s, 2H), 7.8.(m, 8H), 7.4 (d, J=9.9, 2H), 4.5 (m, 2H), 4.0 (t, J=7.5, 2H), 3.8 (m, 2H), 3.6 (m, 8H), 3.5 (s, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.0 (m, 8H), 0.9 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 721 $[M + H]^+$.

Ejemplo CJ



4-bromo-naftalen-1-carbonil cloruro: Se suspendió el ácido 4-bromonaftalen-1-carboxílico (9.80 g) en tionil cloruro (80 mL) y se agitó a 40°C por 16 horas y evaporó al vacío. El sólido se disolvió en DCM (20 mL) y se evaporó al vacío, dando 4-bromonaftalen-1-carbonil cloruro (13.8 g, crudo) como un sólido blanco.

1-(4-bromonaftalen-1-il)-2-diazoetanona: El 4-bromo-naftalen-1-carbonil cloruro (13.8 g) se disolvió en diclorometano (130 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se agregó solución de TMS diazometano (40 mL, 2 M en DCM), y el baño de

hielo fue removido. La mezcla de reacción se agitó por 18 horas y se evaporó al vacío, dando 1-(4-bromonaftalen-1-il)-2-diazoetanona (13.8 g, crude) como un aceite marrón.

2-bromo-1-(4-bromo-naftalen-1-il)-etanona: La 1-(4-bromonaftalen-1-il)-2-diazoetanona (13.8 g) se disolvió en etil acetato (200 mL), y se agregó solución de ácido bromhídrico (8.4 mL, 5.7 M en ácido acético) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó 15 minutos, se agregó solución de $NaHCO_3$ (100 mL), y la mezcla se agitó 10 minutos. La solución de etil acetato se extrajo dos veces con solución de $NaHCO_3$ (50 mL), una vez con salmuera (50 mL), y se evaporó al vacío. El aceite se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía (0-20% etil acetato:hexano), dando 2-bromo-1-(4-bromo-naftalen-1-il)-etanona (6.67 g, 51%) como un sólido quemado.

2-[2-(4-bromonaftalen-1-il)-2-oxo-etil] éster 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico: El 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (4.85 g) en acetonitrilo (65 mL), y se agregó trietilamina (3.09 mL). Se añadió una solución de 2-bromo-1-(4-bromonaftalen-1-il)-etanona (6.60 g) en acetonitrilo (35 mL). La mezcla de reacción se agitó 90 minutos y se evaporó al vacío. El aceite se disolvió en DCM (50 mL), se extrajo una vez con agua (20 mL) y una vez con solución de $NaHCO_3$ (20 mL), y se evaporó al vacío hasta un líquido concentrado. La solución fue purificada mediante cromatografía (0-50% etil acetato:hexano) y se evaporó al vacío, dando 2-[2-(4-bromonaftalen-1-il)-2-oxo-etil]éster 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (8.95 g, 95%) como un sólido quemado.

terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-naftalen-1-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico: 2-[2-(4-bromonaftalen-1-il)-2-oxo-etil]éster 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (8.80 g) y acetato de amonio (7.51 g) se suspendieron en xilenos. La mezcla de reacción se agitó a 140°C por 15

horas y se evaporó al vacío. El sólido se disolvió en etil acetato (50 mL) y se extrajo dos veces con agua (20 mL) y una vez con salmuera (20 mL). El aceite se disolvió en DCM, se purificó mediante cromatografía (0-50% etil acetato:hexanos), y se evaporó al vacío, dando terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-naftalen-1-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (4.34 g, 52%) como un sólido quemado.

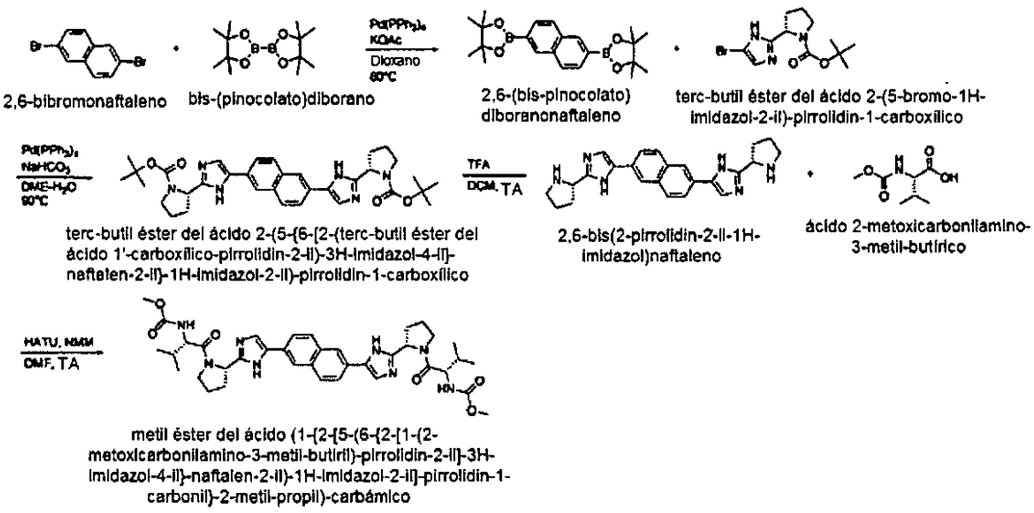
5-(4-bromo-naftalen-1-il)-2-pirrolidin-2-il-1H-imidazol: Se disolvió terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-naftalen-1-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (1.00 g) en DCM (12 mL), y se agregó ácido trifluoroacético (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas y se evaporó al vacío. El sólido se disolvió en DCM (10 mL) y se extrajo con solución saturada de $NaHCO_3$ (30 mL). El sólido fue recolectado mediante filtración al vacío, lavado con DCM, y secado al vacío, dando 5-(4-bromo-naftalen-1-il)-2-pirrolidin-2-il-1H-imidazol (0.940 g, crude) como un sólido blanco opaco.

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-naftalen-1-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: 5-(4-bromo-naftalen-1-il)-2-pirrolidin-2-il-1H-imidazol (0.925 g), ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (0.441 g), y HATU (1.00 g) se disolvieron en DMF anhidro (15 mL), y se agregó N-metilmorfolina (0.497 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos y se evaporó al vacío. El aceite se disolvió en DCM, se purificó mediante cromatografía (0-100% etil acetato:hexanos), y se evaporó al vacío, dando metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-naftalen-1-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (0.814 g, 72%) como un sólido blanco opaco.

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-1-il]-1H-imidazol-2-

il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-naftalen-1-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (0.115 g), metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico (0.111 g), y $NaHCO_3$ (0.0623 g) se disolvieron en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (3 mL) y agua (1 mL). La solución fue desgasificada con nitrógeno, y se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0.0114 g). La mezcla de reacción se agitó a 85°C por 16 horas y se evaporó al vacío. El sólido se disolvió en etil acetato (10 mL) y se extrajo dos veces con agua (10 mL) y una vez con salmuera (10 mL). La solución fue evaporada, se disolvió en DMF, se purificó mediante HPLC de fase reversa (5-70% acetonitrilo:agua), y liofilizó, dando metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-1-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (0.037 g, 21%) como un sólido blanco: RMN ^1H: 300 MHz, ($CHCl_3$-d_1) δ: 8.9 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.0 (m, 2H), 6.8 (m, 2H), 5.8 (m, 2H), 5.3 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.0 (m, 4H), 3.6 (s, 6H), 2.4 (m, 6H), 2.0 (m, 6H), 0.8 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 789 $[M + H]^+$.

Ejemplo CJ



2,6-(bis-pinocolato) Diboranonaftaleno: 2,6-bibromonaftaleno (10.2 g), bis-(pinocolato)diborano (37.3 g), y acetato de potasio (18.0 g) se disolvieron en 1,4-dioxano (250 mL), y la solución se desgasificó con nitrógeno. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (3.13 g), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C por 20 horas. La suspension se filtró al vacío, y el sólido fue lavado con etil acetato, dando 2,6-(bis-pinocolato)diboranonaftaleno (7.71 g, 58%) como un sólido amarillo.

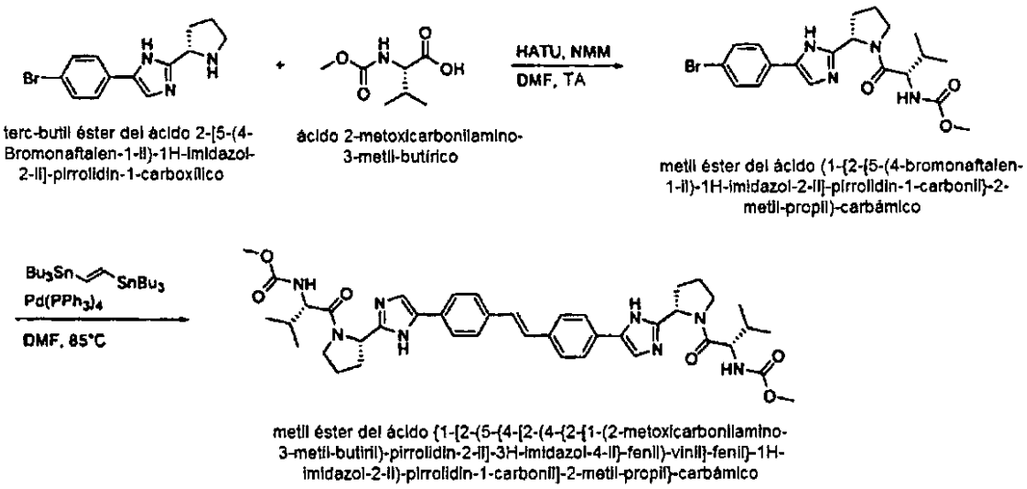
terc-butil éster del ácido 2-(5-{6-[2-(1'-carboxílico terc-butil éster del ácido-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico: 2,6-(bis-pinocolato)diboranonaftaleno (0.501 g), terc-butil éster del ácido 2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0.885 g), y $NaHCO_3$ (0.562 g) se disolvieron en una mezcla de 1,2-dimetoxietanodiclorometano (15 mL) y agua (5 mL). La solución fue desgasificada con nitrógeno, y se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0.0935 g). La mezcla de reacción se agitó a 90°C por 16 horas y se evaporó al vacío. El sólido se disolvió en DCM (20 mL) y se extrajo dos veces con agua y una vez con salmuera. La solución fue evaporada, recristalizada desde etil acetato, y

secada al vacío, dando terc-butil éster del ácido 2-(5-{6-[2-(terc-butil éster del ácido 1'-carboxílico-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0.365 g, 46%) como un sólido blanco.

2,6-bis(2-pirrolidin-2-il-1H-imidazol)naftaleno: terc-butil éster del ácido 2-(5-{6-[2-(terc-butil éster del ácido 1'-carboxílico-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0.365 g) se disolvió en diclorometano (3 mL), y se agregó ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 27 horas, se calentó hasta 40°C por 3 horas, y se evaporó al vacío. El sólido se disolvió en DCM (10 mL) y se extrajo con solución saturada de $NaHCO_3$ (30 mL). Un sólido fue recolectado mediante filtración al vacío, se lavó con DCM, y se secó al vacío, dando 2,6-bis(2-pirrolidin-2-il-1H-imidazol)naftaleno (0.180 g, 74%) como un solido amarillo.

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: 2,6-bis(2-pirrolidin-2-il-1H-imidazol)naftaleno (0.170 g), ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (0.168 g), y HATU (0.378 g) se disolvieron en DMF anhidro (3 mL), y se agregó N-metilmorfolina (0.188 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos y se evaporó al vacío. El aceite se disolvió en DMF y se purificó mediante HPLC de fase reversa (5-70% acetonitrilo:agua) y se liofilizó, dando metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (0.051 g, 17%) como un sólido blanco: RMN ^1H: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ: 8.3 (s, 2H), 8.1 (s, 2H), 8.0 (m, 4H), 7.3 (d, J=11.2, 2H), 5.1 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 3.9 (m, 4H), 3.5 (s, 6H), 2.4 (m, 1H), 2.0 (m, 5H), 0.8 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 713 $[M + H]^+$.

Ejemplo CK



terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-Bromonaftalen-1-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico

metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromonaftalen-1-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

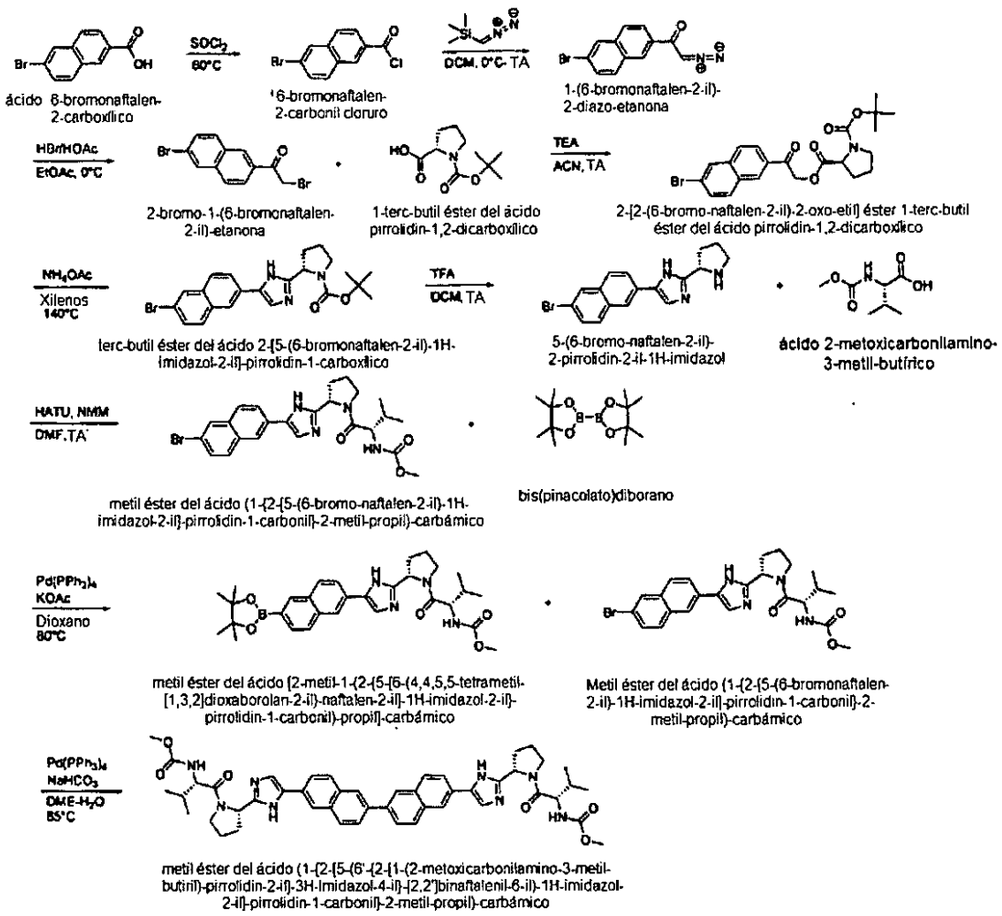
metil éster del ácido {1-[2-(5-{4-[2-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-vinil]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromonaftalen-1-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-Bromonaftalen-1-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (3.80 g), ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (2.57 g), y HATU (5.88 g) se disolvieron en DMF anhidro (85 mL), y se agregó N-metilmorfolina (2.86 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 22 horas y se evaporó al vacío. El aceite se disolvió en diclorometano, se purificó mediante cromatografía (0-50% etil acetato:hexanos), y se evaporó al vacío, dando metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromonaftalen-1-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (6.10 g, crude) como un sólido quemado.

Metil éster del ácido {1-[2-(5-{4-[2-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-vinil]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-Bromonaftalen-1-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (1.01 g) se disolvió en DMF anhidro (13 mL), y se agregó (E)-bis(tributilstannil)eteno (0.585 mL). La solución fue desgasificada con

nitrógeno, y se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0.0401 g). La mezcla de reacción se agitó a 85°C por 17 horas y se evaporó al vacío. El sólido se disolvió en DMF, se purificó mediante HPLC de fase reversa (5-70% acetonitrilo:agua), y liofilizó, dando metil éster del ácido {1-[2-(5-{4-[2-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-vinil]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (25 mg, 1.5%) como un sólido blanco: RMN ^1H: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ: 8.0 (s, 2H), 7.8 (m, 8H), 7.4 (s, 2H), 7.3 (d, J=9.9, 2H), 5.1 (t, J=6.9, 2H), 4.1 (t, J=6.9, 2H), 3.8 (m, 4H), 3.8 (m, 2H), 3.5 (s, 6H), 2.4 (m, 2H), 2.0 (m, 6H), 0.8 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 765 $[M + H]^+$.

Ejemplo CL



6-bromo-naftalen-2-carbonil cloruro: El ácido 6-bromonaftalen-2-carboxílico (25.1 g) se suspendió en tionil cloruro (200 mL), se agitó a 60°C por 16 horas y se evaporó al vacío. El sólido se disolvió en diclorometano (50 mL) y se evaporó al vacío, dando 6-bromonaftalen-2-carbonil cloruro (27.0 g, crudo) como un sólido blanco.

1-(6-bromo-naftalen-2-il)-2-diazo-etanona: El 6-bromonaftalen-2-carbonil cloruro (27.0 g, crudo) se disolvió en diclorometano (330 mL) y enfrió hasta 0°C. Se agregó solución de TMS diazometano (100 mL, 2 M in DCM), y el baño de hielo fue removido. La mezcla de reacción se agitó por 16 horas y se evaporó al vacío, dando 1-(6-bromonaftalen-2-il)-2-diazoetanona (34.7 g, cruda) como un sólido naranja.

2-bromo-1-(6-bromo-naftalen-2-il)-etanona: 1-(6-bromonaftalen-2-il)-2-diazoetanona (34.7 g) se disolvió en etil acetato (500 mL), y se agregó solución de ácido bromhídrico (21.1 mL, 5.7 M en ácido acético) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó 3 horas, se añadió solución de $NaHCO_3$ (200 mL), y la mezcla se agitó 10 minutos. La solución de etil acetato se extrajo dos veces con solución de $NaHCO_3$ (50 mL), una vez con salmuera (50 mL), y se evaporó al vacío, dando 2-bromo-1-(6-bromonaftalen-2-il)-etanona (33.0 g, cruda) como un sólido quemado.

2-[2-(6-bromo-naftalen-2-il)-2-oxo-etil] éster 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico: El 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (24.0 g) se disolvió en acetonitrilo (330 mL), y se agregó trietilamina (15.6 mL). Se añadió una solución de 2-bromo-1-(6-bromonaftalen-2-il)-etanona (33.0 g) en acetonitrilo (170 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días y se evaporó al vacío. El aceite se disolvió en diclorometano (100 mL), se extrajo con agua (50 mL) y con solución de $NaHCO_3$ (50 mL), y se evaporó al vacío hasta un líquido concentrado. La

solución fue purificada mediante cromatografía (0-30% etil acetato:hexano) y se evaporó al vacío, dando 2-[2-(6-bromo-naftalen-2-il)-2-oxo-etil] éster 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (39.2 g, 84%) como un sólido quemado.

terc-butil éster del ácido 2-[5-(6-Bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico: 2-[2-(6-bromonaftalen-2-il)-2-oxo-etil] éster 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (39.0 g) y acetato de amonio (40.1 g) se suspendieron en xilenos (420 mL). La mezcla de reacción se agitó a 140°C por 15 horas y se evaporó al vacío. El sólido se disolvió en diclorometano (300 mL), se extrajo dos veces con agua (50 mL) y una vez con salmuera (50 mL), y se evaporó al vacío, dando terc-butil éster del ácido 2-[5-(6-bromonaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (30.3 g, 81%) como un sólido blanco opaco.

5-(6-Bromo-naftalen-2-il)-2-pirrolidin-2-il-1H-imidazol: terc-butil éster del ácido 2-[5-(6-bromonaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (5.03 g) se disolvió en diclorometano (75 mL), y se agregó ácido trifluoroacético (25 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 horas y se evaporó al vacío. El sólido se disolvió en diclorometano (50 mL) y se extrajo con solución saturada de $NaHCO_3$ (50 mL). El sólido fue recolectado mediante filtración al vacío, lavado con diclorometano, y secado al vacío, dando 5-(6-bromo-naftalen-2-il)-2-pirrolidin-2-il-1H-imidazol (98%) como un sólido blanco opaco.

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-bromonaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: 5-(6-Bromo-naftalen-2-il)-2-pirrolidin-2-il-1H-imidazol (3.80 g), ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (2.21 g), y HATU (5.06 g) se disolvieron en DMF anhidro (75 mL), y se agregó N-metilmorfolina (2.68 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura

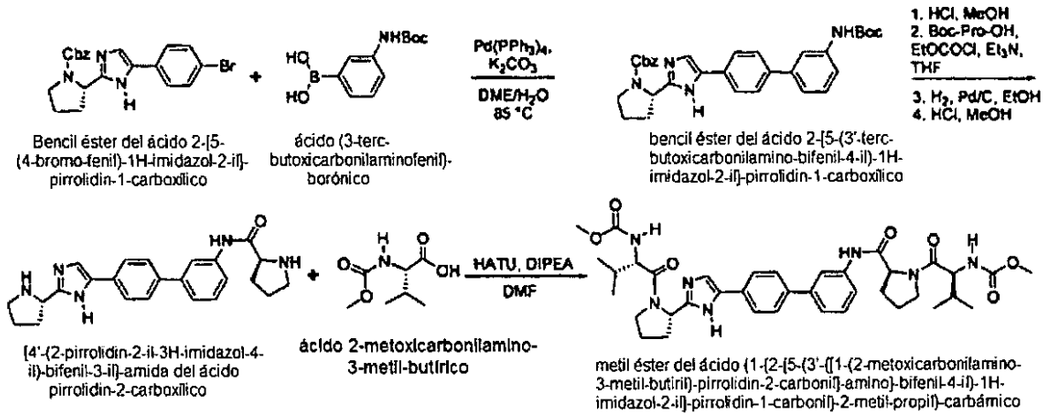
ambiente por 16 horas y se evaporó al vacío. El aceite se disolvió en diclorometano, se purificó mediante cromatografía (0-100% etil acetato:hexanos), y se evaporó al vacío, dando metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (0.814 g, 72%) como un sólido blanco opaco.

Metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico: Metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-bromonaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (3.02 g), bis-(pinocolato)diborano (3.18 g), y acetato de potasio (1.52 g) se disolvieron en 1,4-dioxano (40 mL), y la solución fue desgasificada con nitrógeno. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0.285 g), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C por 20 horas y se evaporó al vacío. El sólido se disolvió en diclorometano (50 mL), se extrajo con solución saturada de $NaHCO_3$ (50 mL), y se evaporó al vacío. El aceite se disolvió en diclorometano, se purificó mediante cromatografía (0-10% isopropanol:dichlorometano), y se evaporó al vacío, dando metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico (3.65 g, crudo) como un sólido amarilo.

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(6'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-[2,2']binaftalenil-6-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-bromonaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (0.174 g), metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico (0.202 g), y $NaHCO_3$ (0.108 g) se disolvieron en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (6 mL) y agua (2 mL). La solución fue desgasificada con nitrógeno, y se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0.0176 g). La mezcla de

reacción se agitó a 85°C por 16 horas y se evaporó al vacío. El sólido se disolvió en etil acetato (10 mL) y se extrajo dos veces con agua (10 mL) y una vez con salmuera (10 mL). La solución fue evaporada, se disolvió en DMF, se purificó mediante HPLC de fase reversa (5-70% acetonitrilo:agua), y liofilizó, dando metil éster del ácido (1-{2-[5-(6'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-[2,2']binaftalenil-6-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (0.050 g, 16%) como un sólido blanco: RMN ^{1}H: 300 MHz, (MeOH-d_4) δ: 8.3 (m, 4H), 8.1 (m, 6H), 8.0 (s, 2H), 7.8 (d, J=9.4, 2H), 5.3 (m, 2H), 4.3 (d, J=9.0, 2H), 4.1 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 3.7 (s, 6H), 2.6 (m, 2H), 2.2 (m, 6H), 0.9 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 839 $[M + H]^+$.

Ejemplo CM



Bencil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

ácido (3-terc-butoxicarbonilaminofenil)-borónico

bencil éster del ácido 2-[5-(3'-terc-butoxicarbonilamino-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

[4'-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-bifenil-3-il]-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico

ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico

metil éster del ácido (1-{2-[5-(3'-{[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Bencil éster del ácido 2-[5-(3'-terc-butoxicarbonilamino-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico acid: Bencil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (2.14 g, 5.01 mmol), ácido (3-terc-butoxicarbonilaminofenil)-borónico (1.19 g, 5.01 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (289 mg, 0.251 mmol) y K_2CO_3 (5.5 mL de solución acuosa 2 M, 11.02 mmol) fueron combinados con 1,2-dimetoxietano (20 mL). La suspension se agitó mientras se burbujeaba N_2 a través de la solución por 24 min. Se unió un condensador de reflujo y la suspensión se calentó hasta 85°C por 17 horas. Entonces fue

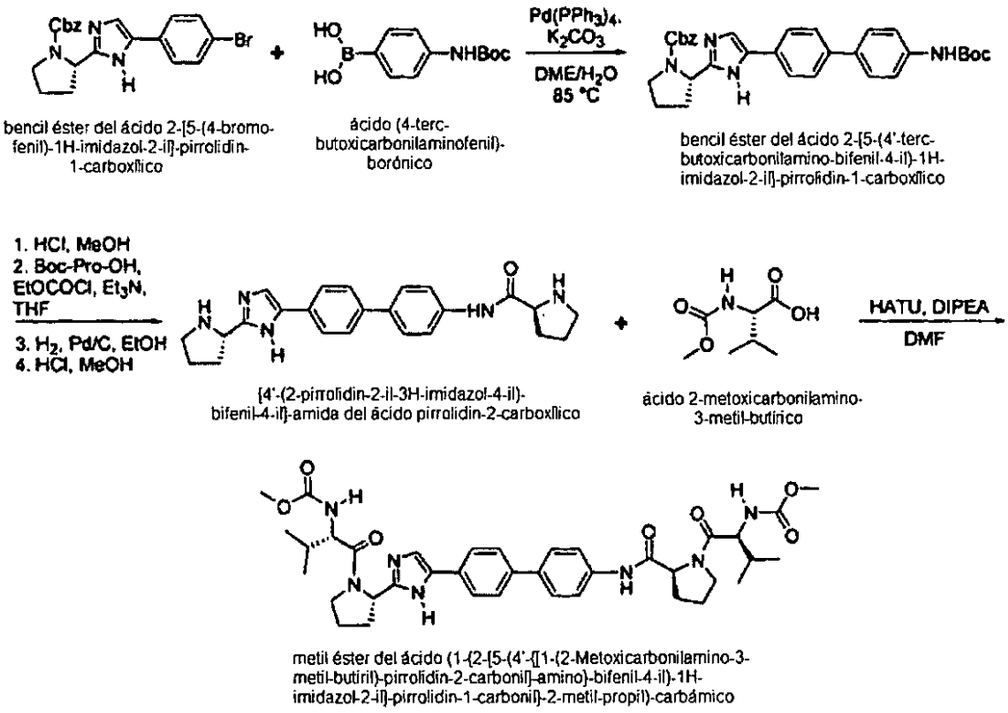
enfriada, diluida con etil acetato (150 mL), lavada con agua y salmuera, secada sulfato de sodio y concentrada. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (25% a 50% EtOAc/hexanos) para dar bencil éster del ácido 2-[5-(3'-terc-butoxicarbonilamino-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (1.73 g, 64%).

[4'-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-bifenil-3-il]-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico: Bencil éster del ácido 2-[5-(3'-terc-butoxicarbonilamino-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (1.75 g, 3.25 mmol) se disolvió en metanol (40 mL) y se agregó HCl concentrado (2 mL). La solución se agitó a 50°C por 19 horas antes de ser concentrada hasta un volumen de 10 mL, se vertió en $NaHCO_3$ saturado (60 mL). La fase orgánica se extrajo 3 veces con 30 mL de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de sodio y concentradas. Una porción del residuo resultante (515 mg, 1.17 mmol) se disolvió en THF (2 mL). En un frasco separado, se agregó etilcloroformiato (0.134 mL, 1.41 mmol) por gotas a una solución agitada a 0°C de Boc-Pro-OH (303 mg, 1.41 mmol) y trietilamina (0.197 mL, 1.41 mmol) en THF (4 mL). Después de 10 minutos, la solución del compuesto bifenilo se agregó mediante cánula seguida por un enjuague de 2 mL con THF. Después de la adición, la mezcla se tibió hasta TA. Después de 70 min, la mezcla fue diluida con etil acetato (60 mL) y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (25% a 50% EtOAc/hexanos) para dar el compuesto Boc-Pro (470 mg, 63%). Este material se disolvió en etanol (40 mL) y se agregó Pd/C al 10% (300 mg) antes de sellar el frasco y se unió una bolsa que contiene gas hidrógeno. Se colocó una aguja de venteo en el tabique por 30 s para permitir el burbujeo de hidrógeno a través de la solución. Después de 13 h, la mezcla fue filtrada sobre CELITA y se concentró. Una porción de este residuo (177 mg, 0.353 mmol) se disolvió en metanol (20 mL) y se agregó HCl concentrado (2 mL). La mezcla se agitó a

60°C antes de ser concentrada para dar [4'-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-bifenil-3-il]-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico (142 mg, 100%).

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(3'-{[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: [4'-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-bifenil-3-il]-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico (142 mg, 0.353 mmol), ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (124 mg, 0.706 mmol) y HATU (295 mg, 0.777 mmol) se suspendieron en DMF (7 mL) y enfriaron hasta 0°C antes de agregar DIPEA (0.615 mL, 3.53 mmol). Después de 80 min, la mezcla fue tibiada hasta TA, luego filtrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa, dando metil éster del ácido (1-{2-[5-(3'-{[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (50 mg, 20%): RMN ^{1}H (DMSO-d6, 400 MHz) 10.11 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.80-7.56 (m, 3H), 7.41-7.29 (m, 4H), 5.90 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.82 (m, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.54 (m, 6H), 2.18 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 6H), 0.96-0.82 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 716 $[M + H]^+$.

Ejemplo CN



bencil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

ácido (4-terc-butoxicarbonilaminofenil)-borónico

bencil éster del ácido 2-[5-(4'-terc-butoxicarbonilamino-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

[4'-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-il]-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico

ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico

metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-{[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

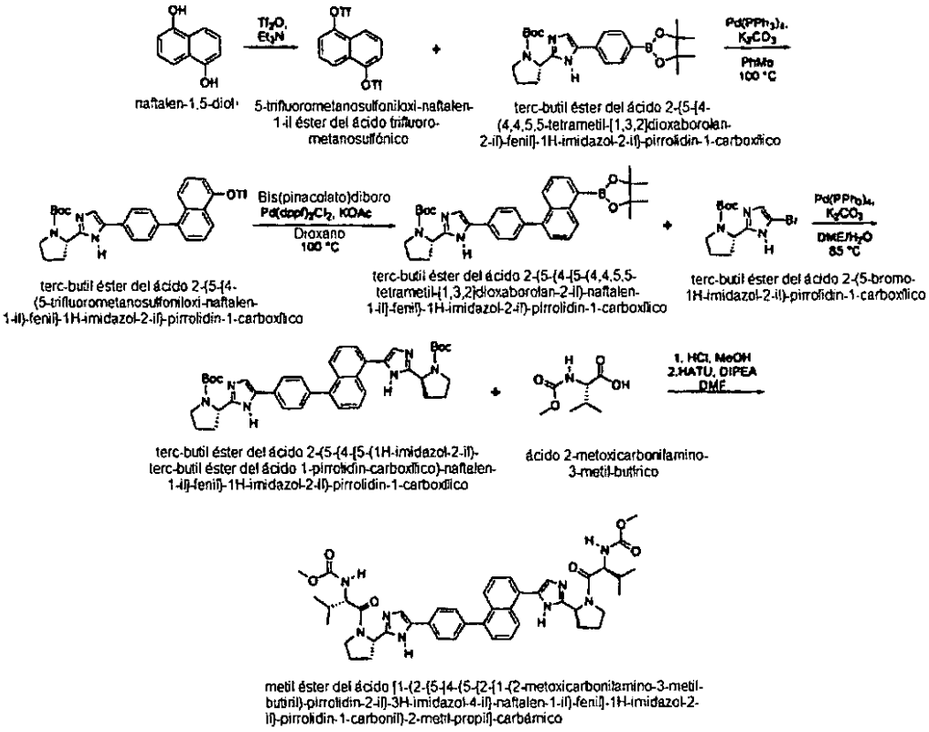
Bencil éster del ácido 2-[5-(4'-terc-butoxicarbonilamino-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico: bencil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (2.31 g, 5.42 mmol), ácido (4-terc-butoxicarbonilaminofenil)-borónico (1.28 g, 5.42 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (313 mg, 0.271 mmol) y K_2CO_3 (6 mL de solución acuosa 2 M, 11.92 mmol) fueron combinados con 1,2-dimetoxietano (20 mL). La suspensión se agitó mientras se burbujeaba N_2 a través de la solución por 14 min. Se unió un condensador de reflujo y la suspensión se calentó hasta 85°C por 15 horas. Entonces fue enfriada, diluida con etil acetato (150 mL), lavada con agua y salmuera, secada sobre sulfato de sodio y concentrada. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (25% a 50% EtOAc/hexanos) para dar bencil éster del ácido 2-[5-(4'-terc-Butoxicarbonilamino-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (1.20 g, 41%).

[4'-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-il]-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico: Bencil éster del ácido 2-[5-(4'-terc-butoxicarbonilamino-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (1.75 g, 3.25 mmol) se disolvió en metanol (40 mL) y se agregó HCl concentrado (2 mL). La solución se agitó a 50°C por 19 horas antes de ser concentrada hasta un volumen de 10 mL, se vertio en $NaHCO_3$ saturado (60 mL). La fase orgánica se extrajo 3 veces con 30 mL de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de sodio y concentradas. Una porción del residuo resultante (963 mg, 2.20 mmol) se disolvió en THF (4 mL). En un frasco separado se agregó por gotas etilcloroformiato (0.231 mL, 2.24 mmol) a una soluciónagitada a 0°C de Boc-Pro-OH (568 mg, 2.64 mmol) y trietilamina (0.368 mL, 2.69 mmol) in THF (6 mL). Después de 10 minutos, la solución del compuesto de bifenilo se agregó mediante cánula seguida por un enjuague de 2 mL con THF. Después de la adición, la mezcla se tibió hasta TA. Después de 70 min, la mezcla fue diluida con etil acetato (60 mL) y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (25% a 50% EtOAc/hexanos) para dar el compuesto Boc-Pro (470 mg, 63%). Este material se disolvió en etanol (40 mL) y se agregó Pd/C al 10% (300 mg) antes de sellar el frasco y unir una bolsa que contiene gas hidrógeno. Se colocóuna aguja de venteo en el tabique por 30 s para permitir el burbujeo de hidrógeno a través de la solución. Después de 14 h, la mezcla fue filtrada sobre CELITA y se concentró. Una porción de este residuo (169 mg, 0.337 mmol) se disolvió en metanol (20 mL) y se agregó HCl concentrado (2 mL). La mezcla se agitó a 60°C antes de ser concentrada para dar [4'-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-il]-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico (135 mg, 100%).

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-{[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: [4'-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-

bifenil-4-il]-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico (135 mg, 0.337 mmol), ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (118 mg, 0.674 mmol) y HATU (282 mg, 0.741 mmol) se suspendieron en DMF (6 mL) y enfriaron hasta 0°C antes de agregar DIPEA (0.470 mL, 2.70 mmol). Después de 60 min, la mezcla fue tibiada hasta TA y luego filtrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa, dando metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-{[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (136 mg, 56%). RMN ^{1}H (DMSO-d6, 400 MHz) 10.16 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 4H), 7.70 (d, *J* = 4.5 Hz, 4H), 7.30 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.16-1.84 (m, 10H), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.86 (d, 6.5 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.75 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 716 $[M + H]^+$.

Ejemplo CO



5-trifluorometanosulfoniloxi-naftalen-1-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico: Se disolvió naftalen-1,5-diol (1 g, 6.25 mmol) en diclorometano (25 mL) y se agregaron trietilamina (2.6 mL, 18.73 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (1.58 mL, 9.86 mmol). Después de agitación por 16 h, la mezcla fue diluida con etil acetato (250 mL) y se lavó con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, concentrada y purificada mediante cromatografía de columna de sílice (0% a 10% EtOAc/hexanos) para dar 5-trifluorometanosulfoniloxi-naftalen-1-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (957 mg, 48%).

terc-butil éster del ácido 2-{5-[4-(5-trifluorometanosulfoniloxi-naftalen-1-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico: terc-butil éster del ácido 2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (1.30 g, 2.96 mmol), 5-trifluorometanosulfoniloxi-naftalen-1-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (982 mg, 2.31 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (134 mg, 0.116 mmol) y carbonato de potasio (639 mg, 4.62 mmol) se suspendieron en tolueno. Después de desgasificar con nirógeno por 28 min, la suspensión agitada se calentó hasta 100°C por 18 horas. La mezcla de reacción fue encontes enfriada hasta AT, diluida con etil acetato (250 mL), lavada con agua, salmuera, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (0% a 60% EtOAc/hexanos) para dar terc-butil éster del ácido 2-{5-[4-(5-trifluorometanosulfoniloxi-naftalen-1-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (1.09g, 80%).

terc-butil éster del ácido 2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-1-il]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico: terc-butil éster del ácido 2-{5-[4-(5-trifluorometanosulfoniloxi-naftalen-1-il)-fenil]-1H-

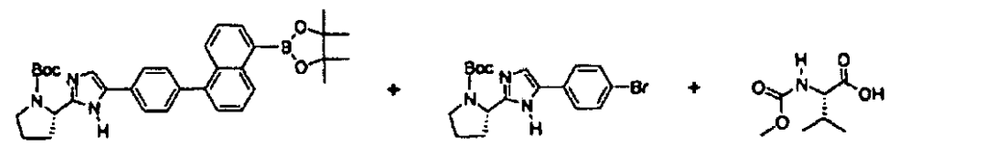
imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (468 mg, 0.796 mmol), bis(pinacolato)diboro (202 mg, 0.796 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (29 mg, 0.0398 mmol) y acetato de potasio (234 mg, 2.39 mmol) se suspendieron en dioxano (4 mL) y se calentó hasta 100°C por 90 min. Después de enfriamiento hasta TA, la mezcla de reacción fue diluida con etil acetato (100 mL) y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (40% a 60% EtOAc/hexanos) para dar terc-butil éster del ácido 2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-1-il]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (450 mg, 100%).

terc-butil éster del ácido 2-(5-{4-[5-(1H-imidazol-2-il)-terc-butil éster del ácido-pirrolidin-1-carboxílico)-naftalen-1-il]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico: terc-butil éster del ácido 2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-1-il]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (159 mg, 0.281 mmol), terc-butil éster del ácido 2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (178 mg (0.562 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (65 mg, 0.0562 mmol) y K_2CO_3 (0.281 mL de una solución acuosa 2 M, 0.562 mmol) fueron combinados en 1,2-dimetoxietano (3 mL) y se desgasificó con burbujeo de N_2 por 12 min. La mezcla se calentó entonces hasta 85°C por 22 horas luego se enfrió hasta Ta RT, se diluyó con etil acetato (50 mL) y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (80% a 100% EtOAc/hexanos) para dar terc-butil éster del ácido 2-(5-{4-[5-(1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-terc-butil éster del ácido 1-carboxílico)-naftalen-1-il]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (42 mg, 22%).

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(5-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-1-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: 2-(5-{4-[5-(1H-imidazol-

2-il)-terc-butil éster del ácido 1-pirrolidin-carboxílico)-naftalen-1-il]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico terc-butil éster del ácido (41 mg, 0.0607 mg) se disolvió en metanol (5 mL) y se agregó HCl concentrado (1 mL). La mezcla se agitó a 60°C por 2 horas luego se enfrió y concentró. Al residuo se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (32 mg, 0.182 mmol), HATU (51 mg, 0.133 mmol) y DMF (2 mL). La mezcla fue enfriada hasta 0°C y se añadió DIPEA (0.063 mL, 0.364 mmol). Después de 30 min, se agregó agua (1 mL) y la mezcla fue filtrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa, dando metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(5-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-1-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (17.6 mg, 38%). RMN ^{1}H (MeOH-d4, 400 MHz) 8.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.72-7.57 (m, 6H), 7.16 (m, 1H), 5.28 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.11 (m, 3H), 3.86 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.59 (m, 2H), 2.30-2.04 (m, 8H), 0.95-0.89 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 789 $[M + H]^+$.

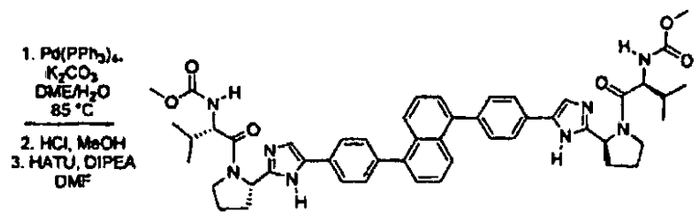
Ejemplo CP



terc-butil éster del ácido 2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-1-il]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico

terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

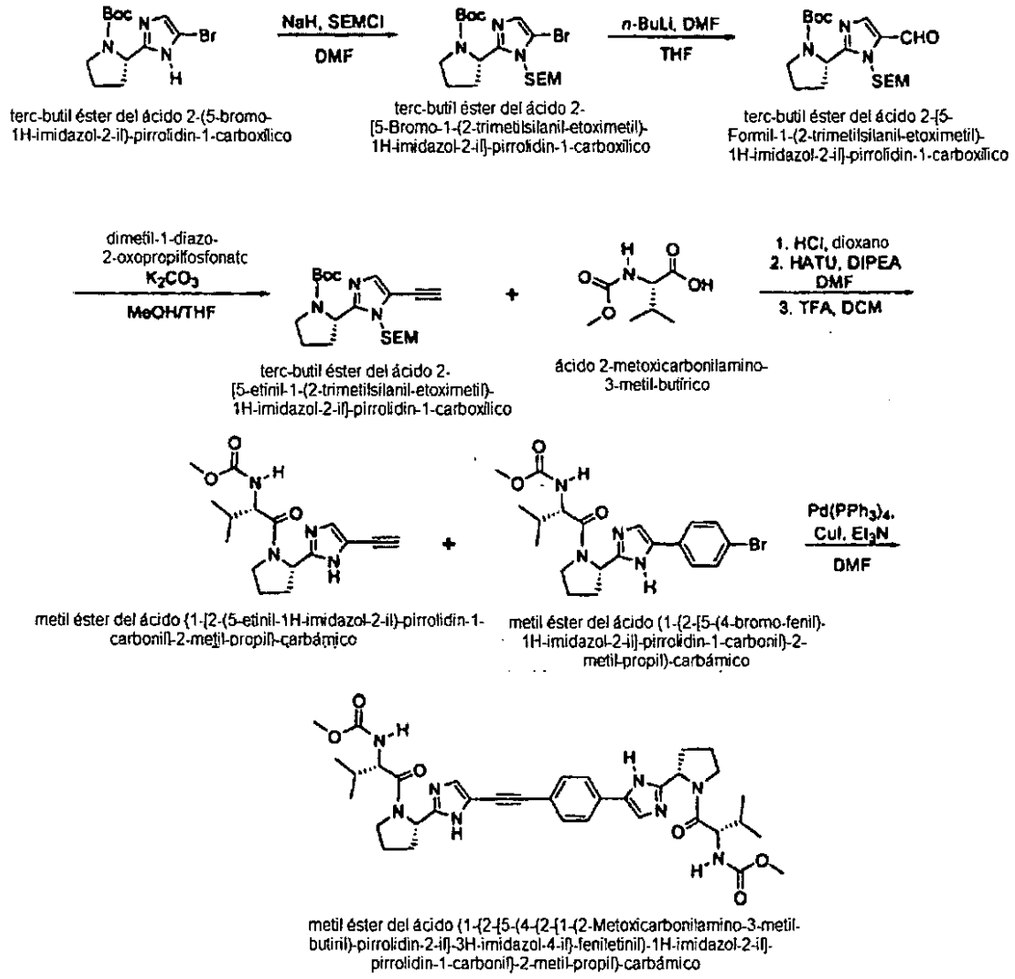
ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico



terc butil éster del ácido {1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-1-il]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico

Metil éster del ácido {1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-1-il]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: terc-butil éster del ácido 2-(5-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-1-il]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (98 mg, 0.173 mmol), terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (102 mg, 0.260 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (40 mg, 0.035 mmol) y carbonato de potasio (0.173 mL de una solución acuosa 2 M, 0.346 mmol) se suspendieron en 1,2-dimetoxietano. La mezcla fue desgasificada por 10 min luego se calentó hasta 85°C por 4 horas. Los contenidos fueron entonces enfriados hasta TA, diluyeron con etil acetato (50 mL), lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (80% a 100% EtOAc/hexanos) para dar terc butil éster del ácido {1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-1-il]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (28 mg, 22%). El producto de Suzuki se disolvió en metanol (5 mL) y se trató con HCl concentrado (1 mL). La mezcla se calentó hasta 60°C por 100 min luego se enfrió y concentró. Al residuo se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (20 mg, 0.112 mmol), HATU (31 mg, 0.0821 mmol) y DMF (2 mL). La mezcla agitada fue enfriada hasta 0°C luego se añadió DIPEA (0.033 mL, 0.187 mmol). Después de 50 min, la mezcla de reacción fue diluida con 1 mL de agua y se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa para dar metil éster del ácido {1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-1-il]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (12 mg, 38%). RMN ^{1}H (MeOH-d4, 400 MHz) 7.89-7.87 (m, 4H), 7.80-7.78 (m, 4H), 7.49-7.41 (m, 8H), 5.22 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 2.40-2.19 (m, 6H), 2.11-2.03 (m, 4H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 865 $[M + H]^+$.

Ejemplo CQ



terc-butil éster del ácido 2-[5-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico: terc-butil éster del ácido 2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (4 g, 12.65 mmol) se disolvió en DMF y se enfrió hasta 0°C. Se agregó NaH (658 mg de dispersión en aceite mineral al 60%, 16.45 mmol) y la mezcla de reacción fue envejecida por 13 min antes de la adición de SEMCl (2.7 mL, 15.18 mmol) y calentamiento hasta TA. Después de 16 h, la reacción fue extinguida con agua, diluida con etil acetato (300 mL) y lavada con agua y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de

magnesio y concentrada. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (10% a 30% EtOAc/hexanos) para dar terc-butil éster del ácido 2-[5-Bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (4.67 g, 83%).

terc-butil éster del ácido 2-[5-formil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico: terc-butil éster del ácido 2-[5-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (3.804 g, 8.52 mmol) se disolvió en THF (42 mL) y se enfrió hasta -78°C. Se agregó por gotas *n*-BuLi (3.4 mL de una solución en hexano 2.5 M, 8.52 mmol) durante 3 min. Después de 65 min, se añadió DMF (4 mL) y la mezcla de reacción se tibió hasta TA. Después de agitación a TA por 75 min, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (50 mL) y el contenido entero del frasco fue vertido en bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo 3 veces con dietil éter. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, concentradaa y purificadas mediante cromatografía de columna de sílice (30% a 70% EtOAc/hexanos) para dar terc-butil éster del ácido 2-[5-Formil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (1.50 g, 45%).

terc-butil éster del ácido 2-[5-etinil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico: terc-butil éster del ácido 2-[5-Formil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (1.625 g, 4.11 mmol) y dimetil-1-diazo-2-oxopropilfosfonato (1.056 g, 5.50 mmol) se disolvieron en MeOH/THF 1:1 (10 mL) y se agregó carbonato de potasio (1.14 g, 8.25 mmol). Después de agitación por 200 min, se agregó más carbonato de potasio (1.14 g, 8.25 mmol). 45 min después, la mezcla de reacción se vertió en 100 mL de agua/bicarbonato de sodio acuoso saturado 1:1. La fase acuosa se extrajo 3 veces con dietil éter. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de magnesio y concentradas. El residuo crudo fue

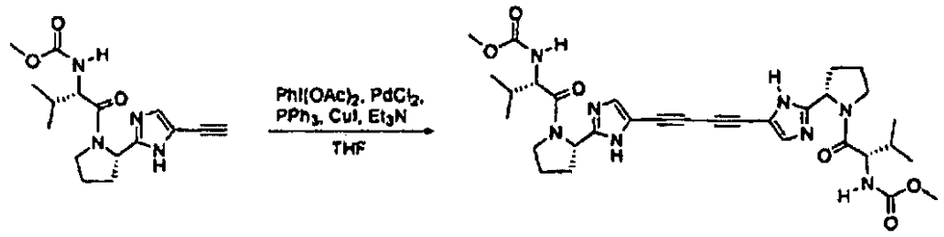
purificado mediante cromatografía de columna de sílice (20% a 45% EtOAc/hexanos) para dar terc-butil éster del ácido 2-[5-etinil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (1.234 g, 77%).

Metil éster del ácido {1-[2-(5-etinil-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: terc-butil éster del ácido 2-[5-etinil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (1.002 g, 2.56 mmol) se disolvió en dioxano (5 mL) y se agregó HCl 4 M en dioxano (5 mL). La mezcla de reacción se agitó por 3 horas y se concentró. Al residuo se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (561 mg, 3.20 mmol), HATU (1.22 g, 3.20 mmol) y DMF (15 mL). La mezcla de reacción agitada fue enfriada hasta 0°C y se añadió DIPEA (2.23 mL, 12.8 mmol)). Después de agitación por 3 h, la mezcla de reacción fue diluida con etil acetato y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (40% a 75% EtOAc/hexanos) para dar el compuesto acoplado (741 mg, 65% en 2 pasos). Este material se disolvió en diclorometano (10 mL) y se agregó ácido trifluoroacético (5 mL). La mezcla de reacción agitada se calentó hasta reflujo por 4 h, luego se enfrió hasta TA, y se verttió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo 3 veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (0% a 10% MeOH/DMC) para dar metil éster del ácido {1-[2-(5-etinil-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (525 mg, 100%).

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Metil éster del ácido {1-[2-

(5-etinil-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (46 mg, 0.144 mmol), metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (78 mg, 0.173 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (17 mg, 0.0144 mmol), CuI (5 mg, 0.0288 mmol) y trietilamina (0.200 mL, 1.44 mmol) se suspendieron en DMF (1.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80°C por 2 horas, luego se agregó 1 mL de agua y la mezcla fue purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa, dando metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (24 mg, 24%). RMN ^1H (MeOH-d4, 400 MHz) 7.65 (d, J = 8.2 hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 2H), 4.01-3.79 (m, 4H), 3.66 (s, 6H), 2.37-2.00 (m, 10H), 0.99-0.89 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 687 $[M + H]^+$.

Ejemplo CR



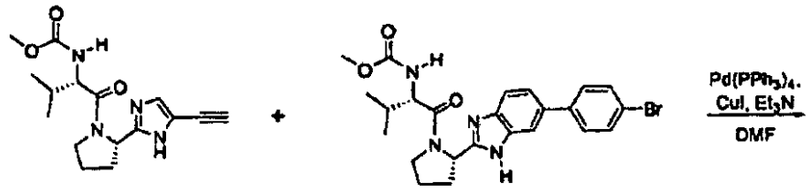
metil éster del ácido {1-[2-(5-etinil-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-buta-1,3-diinil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-etoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-buta-1,3-diinil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Se agregó trietilamina (0.270 mL, 1.92 mmol) a una mezcla de metil éster del ácido {1-[2-(5-etinil-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (61 mg, 0.192 mmol), $PhI(OAc)_2$ (247 mg, 0.766 mmol), $PdCl_2$ (7mg, 0.0389 mmol), PPh_3 (30 mg, 0.115 mmol) y CuI (7 mg, 0.0389 mmol) en THF (2 mL). Después de 50 min, la mezcla de

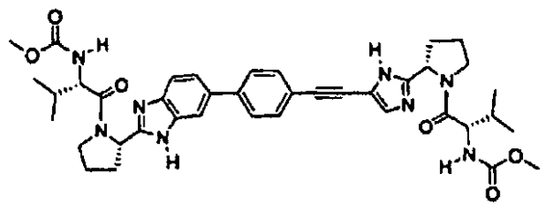
reacción fue filtrada, concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa, dando metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-buta-1,3-diinil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (3 mg, 5%). RMN ^{1}H (MeOH-d4, 400 MHz) 7.33 (s, 2H), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.07 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.64 (s, 6H), 2.31-1.98 (m, 10H), 1.02-0.87 (m, 12H); MS (ESI) m/z 635 $[M + H]^+$.

Ejemplo CS



metil éster del ácido {1-[2-(5-etinil-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

metil éster del ácido (1-{2-[6-(4-bromo-fenil)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

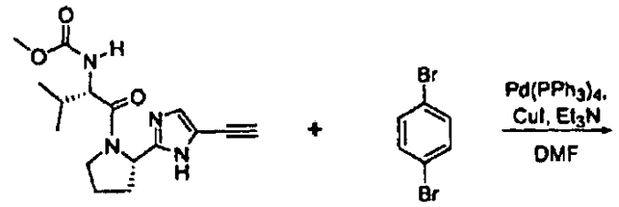


metil éster del ácido (1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-iletinil}-fenil)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Metil éster del ácido (1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-iletinil}-fenil)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: metil éster del ácido {1-[2-(5-etinil-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (62 mg, 0.195 mmol), metil éster del ácido (1-{2-[6-(4-bromo-fenil)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (73 mg, 0.146 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (11 mg, 0.00975 mmol), CuI (4 mg, 0.0195 mmol) y trietilamina (0.271 mL, 1.95 mmol) se suspendieron en DMF (2 mL). La mezcla de

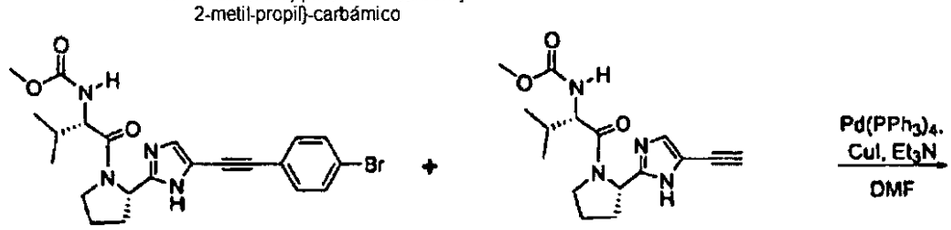
reacción se agitó a 80°C por 3 horas, luego se agregó 1 mL de agua y la mezcla fue purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa, dando metil éster del ácido (1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-iletinil}-fenil)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (12 mg, 11%). RMN ^{1}H (MeOH-d4, 400 MHz) 7.66-7.64 (m, 2H), 7.59-7.50 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.28-4.19 (m, 2H), 4.04-3.82 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.43-2.01 (m, 10H), 0.99-0.87 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 737 $[M + H]^+$.

Ejemplo CT



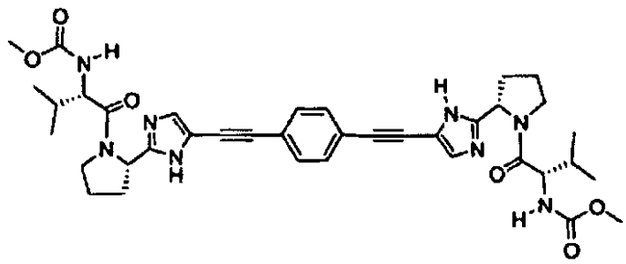
Metil éster del ácido {1-[2-(5-Etinil-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

1,4-dibromobenceno



metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-Bromo-feniletinil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

metil éster del ácido {1-[2-(5-etinil-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico



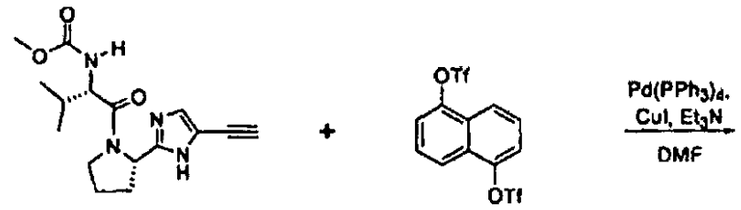
metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-iletinil}-feniletinil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-feniletinil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Metil éster del ácido {1-[2-(5-Etinil-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (57 mg, 0.179 mmol), 1,4-dibromobenceno (211 mg, 0.895 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg, 0.00895 mmol), CuI (3 mg, 0.0179 mmol) y trietilamina (0.249 mL, 1.79 mmol) se suspendieron en DMF (2 mL) y la mezcla se desgasificó por 10 min con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80°C por 70 min luego se diluyó con 20 mL de etil acetato y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica fue secada con sulfato de magnesio y se concentró. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (0% a 5% MeOH/DCM) para dar metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-Bromo-feniletinil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (43 mg, 51%).

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-iletinil}-feniletinil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: metil éster del ácido {1-[2-(5-etinil-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (49 mg, 0.154 mmol), metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-feniletinil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (43 mg, 0.0908 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg, 0.00908 mmol), CuI (2 mg, 0.00908 mmol) y trietilamina (0.127 mL, 0.908 mmol) se suspendieron en DMF (2 mL) y la mezcla fue desgasificada por 10 min con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80°C por 4 horas, luego se enfrió hasta TA. Se agregaron ácido fórmico (0.1 mL) y agua (1 mL) y la mezcla fue purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa, dando metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-iletinil}-feniletinil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (11 mg, 17%). RMN ^1H (MeOH-d4, 400 MHz) 7.46 (d, J = 3.9 Hz, 4H), 7.25 (s, 2H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.10 (m,

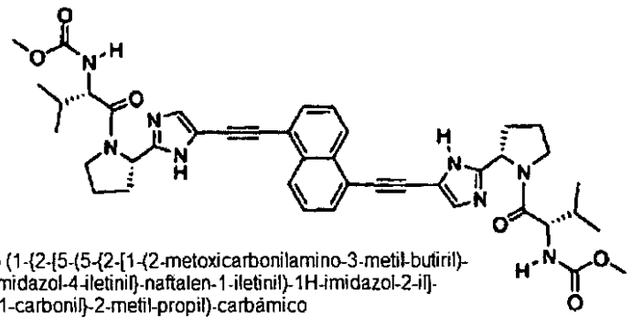
2H), 4.20 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.64 (s, 6H), 2.32-2.00 (m, 10H), 0.98-0.88 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 711 $[M + H]^+$.

Ejemplo CU



metil éster del ácido {1-[2-(5-etinil-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

5-trifluorometanosulfoniloxi-naftalen-1-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico

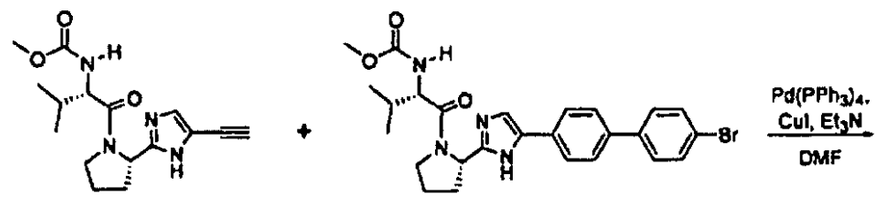


metil éster del ácido (1-{2-[5-(5-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-iletinil}-naftalen-1-iletinil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(5-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-iletinil}-naftalen-1-iletinil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: metil éster del ácido {1-[2-(5-etinil-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (98 mg, 0.207 mmol), 5-trifluorometanosulfoniloxi-naftalen-1-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (29 mg, 0.0683 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (12 mg, 0.0104 mmol), CuI (2 mg, 0.0104 mmol) y trietilamina (0.144 mL, 1.04 mmol) se suspendieron en DMF (2 mL) y la mezcla fue desgasificada por 10 min con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80°C por 90 min, luego se enfrió hasta TA. Se adicionaron ácido fórmico (0.1 mL) y agua (1 mL) y la mezcla fue purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa, dando metil éster del ácido (1-{2-[5-(5-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-

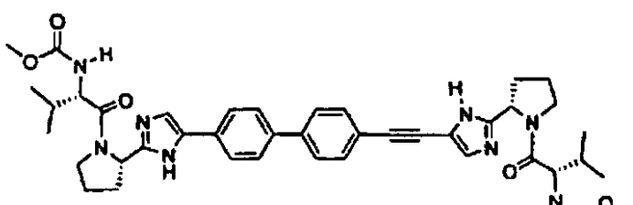
imidazol-4-iletinil}-naftalen-1-iletinil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (30 mg, 58%). RMN ^{1}H (MeOH-d4, 400 MHz) 8.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.35 (s, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.13 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.33-1.98 (m, 10H), 0.97-0.87 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 761 $[M + H]^+$.

Ejemplo CV



metil éster del ácido {1-[2-(5-etinil-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-Bromo-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

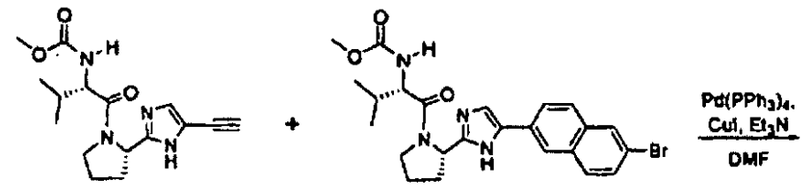


metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-[2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-iletinil}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-iletinil}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Metil éster del ácido {1-[2-(5-etinil-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (44 mg, 0.138 mmol), metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-Bromo-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (67 mg, 0.128 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (15 mg, 0.0128 mmol), CuI (2 mg, 0.0128 mmol) y trietilamina (0.180 mL, 1.28 mmol) se suspendieron en DMF (2 mL) y la mezcla fue desgasificada por 10 min con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80°C por 15 horas

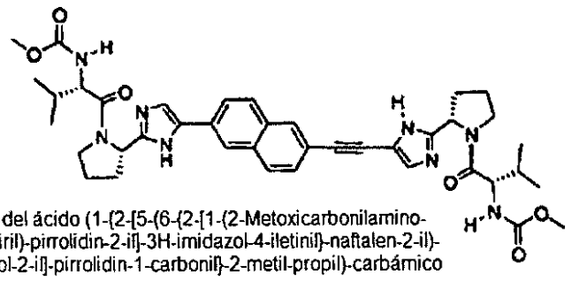
luego se enfrió hasta TA. Se agregaron ácido fórmico (0.1 mL) y agua (1 mL) y la mezcla fue purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa, dando metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-iletinil}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (12 mg, 12%). RMN ^{1}H (MeOH-d4, 400 MHz) 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.66-7.64 (m, 4 H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.98 (m, 2H), 5.18 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.26-4.19 (m, 2H), 4.01-3.80 (m, 4H), 3.65 (s, 6H), 2.37-2.01 (m, 10H), 1.00-0.88 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 763 [M + H]$^+$.

Ejemplo CW



Metil éster del ácido {1-[2-(5-Etinil-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-Bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

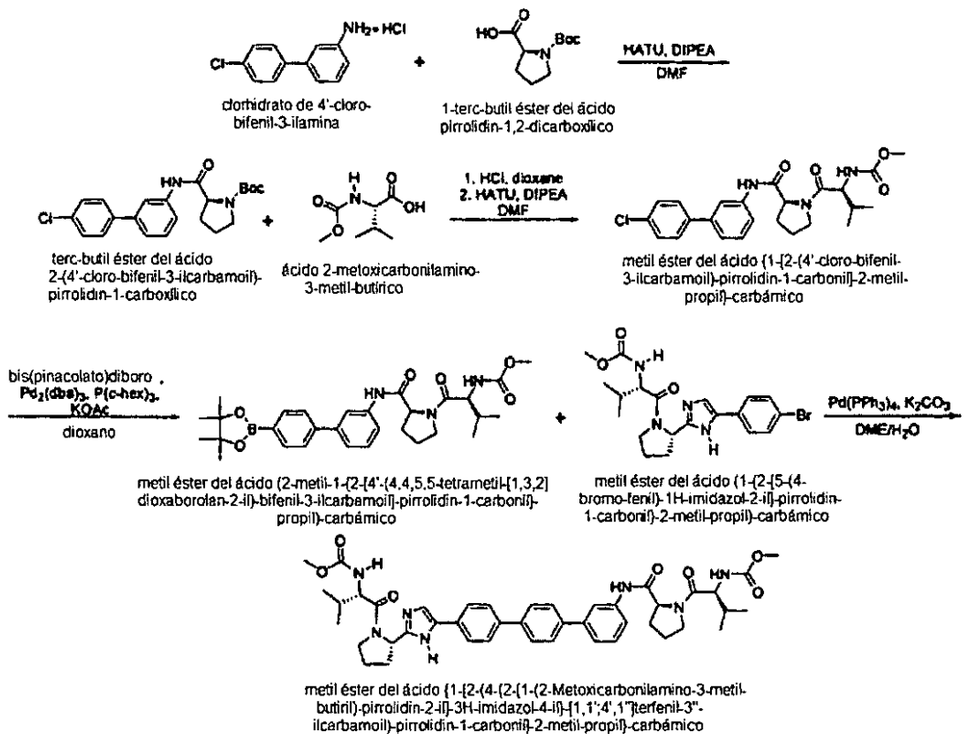


metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-iletinil}-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-iletinil}-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Metil éster del ácido {1-[2-(5-Etinil-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (53 mg, 0.166 mmol), metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-Bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (100 mg, 0.200 mmol),

$Pd(PPh_3)_4$ (19 mg, 0.0166 mmol), CuI (3 mg, 0.0166 mmol) y trietilamina (0.230 mL, 1.66 mmol) se suspendieron en DMF (2 mL) y la mezcla fue desgasificada por 10 min con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80°C por 1 hora luego se enfrió hasta TA. Se agregaron ácido fórmico (0.1 mL) y agua (1 mL) y la mezcla fue purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa, dando metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-iletinil}-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (24 mg, 20%). (DMSO-d6, 400 MHz) 12.00-11.85 (m, 2H), 7.99-7.83 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.82-3.76 (m, 4H), 3.54 (s, 6H), 2.15-1.97 (m, 10H), 0.94-0.81 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 737 $[M + H]^+$.

Ejemplo CX



terc-butil éster del ácido 2-(4'-cloro-bifenil-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico: clorhidrato de 4'-cloro-bifenil-3-ilamina (1g, 4.16 mmol), 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (1.08 g, 5.00 mmol) y HATU (2.06 g, 5.41 mmol) se suspendieron en DMF (20 mL) y se agregó DIPEA (2.20 mL, 12.5 mmol). La mezcla se agitó por 16 horas antes de ser diluida con etil acetato (250 mL) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (25% a 45% EtOAc/hexanos) para dar terc-butil éster del ácido 2-(4'-cloro-bifenil-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico (1.66g, 99%).

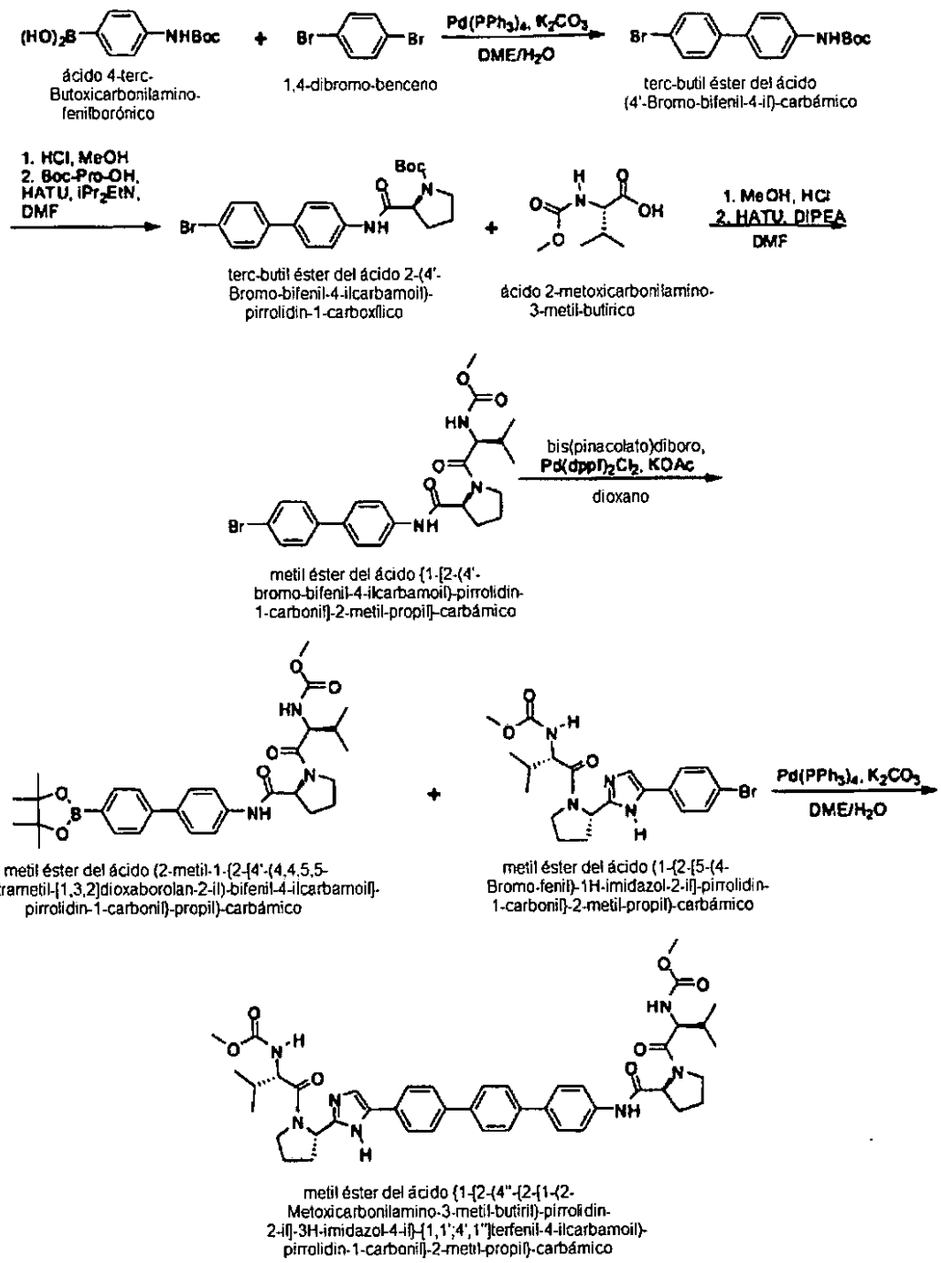
Metil éster del ácido {1-[2-(4'-cloro-bifenil-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: terc-butil éster del ácido 2-(4'-cloro-bifenil-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico (1.66 g, 4.14 mmol) se disolvió en metanol (20 mL) y se agregó HCl concentrado (4 mL). La mezcla se agitó a 50°C por 80 min luegose enfrió y se concentró. El residuo se trató con ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (870 mg, 4.97 mmol) y HATU (2.05 g, 5.38 mmol) y se llevó en DMF (20 mL). La mezcla fue enfriada hasta 0°C y DIPEA (3.60 mL, 20.7 mmol). Después de 100 min, la mezcla de reacción fue diluida con etil acetato (250 mL) y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (50% a 80% EtOAc/hexanos) para dar metil éster del ácido {1-[2-(4'-cloro-bifenil-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (1.83 g, 96% en 2 pasos).

Metil éster del ácido (2-metil-1-{2-[4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bifenil-3-ilcarbamoil]-pirrolidin-1-carbonil}-propil)-carbámico: metil éster del ácido {1-[2-(4'-cloro-bifenil-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (409 mg, 0.893 mmol), bis(pinacolato)diboro (249 mg, 0.982

mmol), $Pd_2(dba)_3$ (20 mg, 0.0223 mmol), tris(ciclohexil)fosfina (30 mg, 0.107 mmol) y acetato de potasio (131 mg, 1.34 mmol) se suspendieron en dioxano (5 mL) y desgasificaron con nitrógeno por 4 min. La suspensión agitada se calentó hasta 80°C por 14 horas antes de ser enfriada hasta TA, se diluyó con etil acetato (250 mL) y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (55% a 85% EtOAc/hexanos) para dar metil éster del ácido (2-metil-1-{2-[4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bifenil-3-ilcarbamoil]-pirrolidin-1-carbonil}-propil)-carbámico (491 mg, 100%).

Metil éster del ácido {1-[2-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-[1,1';4',1"]terfenil-3"-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: Metil éster del ácido (2-metil-1-{2-[4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bifenil-3-ilcarbamoil]-pirrolidin-1-carbonil}-propil)-carbámico (135 mg, 0.246 mmol), metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (110 mg, 0.246 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (14 mg, 0.0123 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato de potasio (0.246 mL, 0.492 mmol) se desgasificaron en 1,2-dimetoxietano (2.5 mL) por 13 min. La suspensión agitada se calentó hasta 85°C por 3 horas, luego se concentró, se llevó en DMF/agua y purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa para dar metil éster del ácido {1-[2-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-[1,1';4',1"]terfenil-3"-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (10 mg, 5%). (MeOH-d4, 400 MHz) 7.90 (s, 1H), 7.82-7.66 (m, 8H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.02-3.73 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.36-2.02 (m, 10H), 1.15-0.88 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 792 $[M + H]^+$.

Ejemplo CY



terc-butil éster del ácido (4'-Bromo-bifenil-4-il)-carbámico: ácido 4-terc-Butoxicarbonilamino-fenilborónico (500 mg, 2.11 mmol), 1,4-dibromo-benceno (2.00 g, 8.44 mmol) $Pd(PPh_3)_4$ (122 mg, 0.106 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato de potasio (4.2 mL, 8.44 mmol) se desgasificaron en 1,2-

dimetoxietano (20 mL) por 10 min. La suspensión agitada se calentó hasta 80°C por 3 horas luego se diluyó con etil acetato (60 mL) y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (0% a 20% EtOAc/hexanos) para dar terc-butil éster del ácido (4'-Bromo-bifenil-4-il)-carbámico (430 mg, 59%).

terc-butil éster del ácido 2-(4'-bromo-bifenil-4-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico: terc-butil éster del ácido (4'-Bromo-bifenil-4-il)-carbámico (407 mg, 1.17 mmol) se disolvió en metanol (10 mL) y se agregó HCl concentrado (2 mL). La solución se agitó a 60°C por 1 hora luego se concentró. El residuo crudo se trató con Boc-Pro-OH (302 mg, 1.40 mmol) y HATU (578 mg, 1.52 mmol) y se suspendió en DMF (6 mL). Se agregó DIPEA (1.02 mL, 5.85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA por 4 horas después de lo cual fue diluida con etil acetato (200 mL) y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (30% a 55% EtOAc/hexanos) para dar terc-butil éster del ácido 2-(4'-Bromo-bifenil-4-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico (496 mg, 95% en 2 pasos).

Metil éster del ácido {1-[2-(4'-bromo-bifenil-4-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: terc-butil éster del ácido 2-(4'-bromo-bifenil-4-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico (496 mg, 1.11 mmol) se disolvió en metanol y se agregó HCl concentrado (2 mL). La solución se agitó a 60°C por 30 min luego se concentró. El residuo resultante se trató con ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (233 mg, 1.33 mmol), HATU (549 mg, 1.44 mmol) y DMF (10 mL). Después de enfriamiento de esta mezcla hasta 0°C, se agregó DIPEA (0.970 mL, 5.55 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 5 horas, luego se diluyó con etil acetato (150 mL) y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y se concentró. El

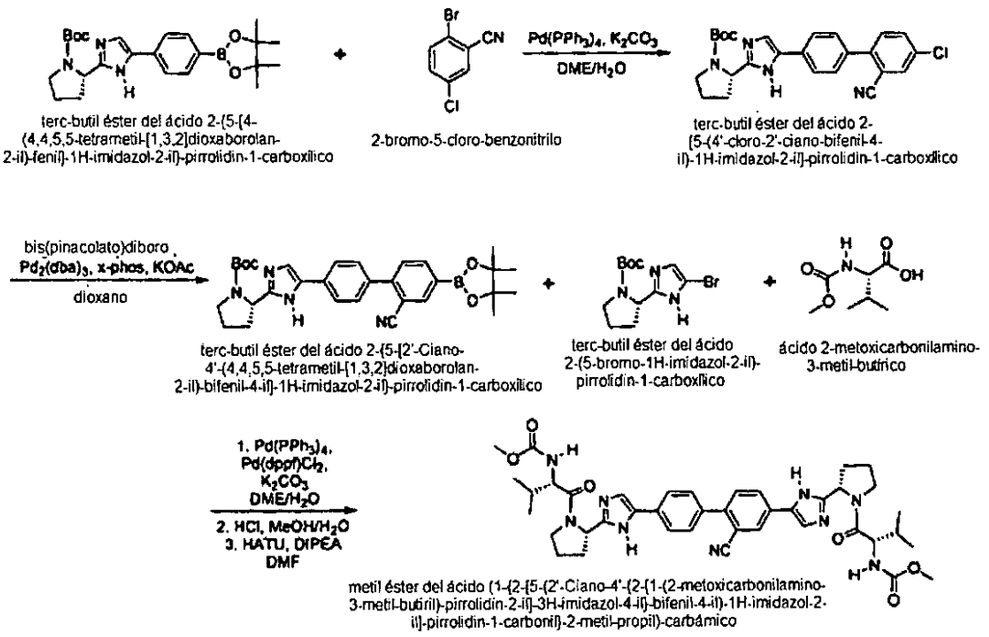
residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (70% a 90% EtOAc/hexanos) para dar metil éster del ácido {1-[2-(4'-bromo-bifenil-4-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (520 mg, 93% en 2 pasos).

Metil éster del ácido 2-metil-1-{2-[4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bifenil-4-ilcarbamoil]-pirrolidin-1-carbonil}-propil)-carbámico: metil éster del ácido {1-[2-(4'-bromo-bifenil-4-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (154 mg, 0.307 mmol), bis(pinacolato)diboro (156 mg, 0.613 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (11 mg, 0.0154 mmol) y acetato de potasio (90 mg, 1.21 mmol) se suspendieron en dioxano y desgasificaron por 15 min. La mezcla de reacción agitada se calentó hasta 100°C por 2 horas luego se enfrió hasta TA, se diluyó con etil acetato (100 mL) y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (70% a 90% EtOAc/hexanos) para dar metil éster del ácido (2-metil-1-{2-[4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bifenil-4-ilcarbamoil]-pirrolidin-1-carbonil}-propil)-carbámico (127 mg, 75%).

Metil éster del ácido {1-[2-(4"-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-[1,1';4',1"]terfenil-4-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: metil éster del ácido (2-metil-1-{2-[4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bifenil-4-ilcarbamoil]-pirrolidin-1-carbonil}-propil)-carbámico (102 mg, 0.227 mmol), metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (125 mg, 0.227 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (13 mg, 0.0114 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato de potasio (0.227 mL, 0.454 mmol) se desgasificaron en 1,2-dimetoxietano (2mL) por 15 min. La suspensión agitada se calentó hasta 85°C por 4 horas, luego se concentró, se llevó en DMF/agua y purificó medianete HPLC preparativa de fase reversa para dar metil éster del ácido {1-[2-(4"-{2-[1-

(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-[1,1';4',1'']terfenil-4-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (49 mg, 27%). (DMSO-d6, 400 MHz) 11.78 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 7.82-7.67 (m, 11H), 7.52 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 5.08 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.81 (m, 3H), 3.64 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.17-1.88 (m, 10H), 0.97-0.85 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 792 $[M + H]^+$.

Ejemplo CZ



terc-butil éster del ácido 2-[5-(4'-cloro-2'-ciano-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico: terc-butil éster del ácido 2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (2 g, 4.55 mmol), 2-bromo-5-cloro-benzonitrilo (985 mg, 4.55 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (263 mg, 0.228 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato de potasio (4.6 mL, 9.2 mmol) se suspendieron en 1,2-metoxietano (20 mL) y desgasificaron por 10 min. La mezcla de reacción agitada se calentó hasta 85°C por 21 horas luego

BSA

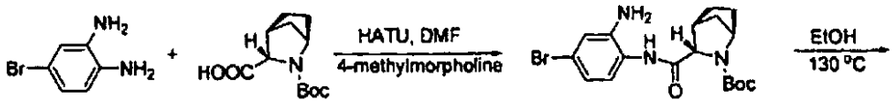
se vertió en una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (250 mL). La fase acuosa se extrajo 3 veces con etil acetato y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y concentraron. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (65% a 90% EtOAc/hexanos) para dar terc-butil éster del ácido 2-[5-(4'-cloro-2'-ciano-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (1.65 g, 81%).

terc-butil éster del ácido 2-{5-[2'-ciano-4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico: terc-butil éster del ácido 2-[5-(4'-cloro-2'-ciano-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (1.68 g, 3.74 mmol), bis(pinacolato)diboro (1.43 g, 5.61 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (86 mg, 0.0935 mmol), x-phos (214 mg, 0.449 mmol) y acetato de potasio (1.10 g, 11.22 mmol) se suspendieron en dioxano (20 mL) y desgasificaron por 10 min con nitrógeno. La mezcla de reacción agitada se calentó hasta 90°C por 15 h, luego se enfrió y filtró sobre un lecho de sílice, eluyendo con etil acetato hasta que todo el producto deseado fue removido. El líquido fue concentrado y el residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (55% a 80% EtOAc/hexanos) para dar terc-butil éster del ácido 2-{5-[2'-Ciano-4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (1.57 g, 78%).

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(2'-ciano-4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: terc-butil éster del ácido 2-{5-[2'-ciano-4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (1.60 g, 2.96 mmol), terc-butil éster del ácido 2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (935 mg, 2.96 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (171 mg, 0.148 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (121 mg, 0.148 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato de potasio (3 mL, 6 mmol) se suspendieron

en 1,2-dimetoxietano y desgasificaron por 11 min. La mezcla de reacción agitada se calentó hasta 85°C por 100 min, luego se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 mL) y se extrajo 3 veces con etil acetato. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (5% a 10% MeOH/DCM) para dar el producto de Suzuki acoplado (438 mg, 23%). Este material (174 mg, 0.268 mmol) se trató con HCl 4 M en dioxano (4 mL). La solubilidad era pobre entonces se agregaron 2 mL de diclorometano y 4 mL de DMF. Después de agitación por 40 min, la mezcla se concentró. El residuo crudo se trató con ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (103 mg, 0.590 mmol), HATU (255 mg, 0.670 mmol) y DMF (5 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió DIPEA (0.470 mL, 2.68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 4 horas, luego se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 mL) y se extrajo 3 veces con etil acetato. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas. El residuo crudo fue llevado a DMF y agua y purificado mediante HPLC preparativa de fase reversa, dando metil éster del ácido (1-{2-[5-(2'-Ciano-4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (75 mg, 37%). (MeOH-d4, 400 MHz) 8.19-7.35 (m, 11H), 5.18 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 4.03-4.86 (m, 4H), 3.65 (s, 6H), 2.37-2.00 (m, 10H), 1.00-0.90 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 764 $[M + H]^+$.

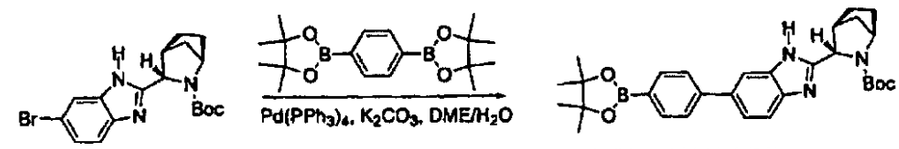
Ejemplo DA y DB



4-bromo-benceno-1,2-diamina

2-terc-butil éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1] heptano-2,3-dicarboxílico

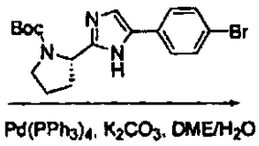
terc-butil éster del ácido 3-(2-amino-4-bromo-fenilcarbamoil)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

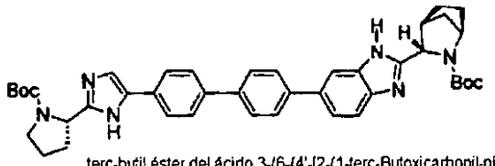


terc-butil éster del ácido 3-(6-Bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

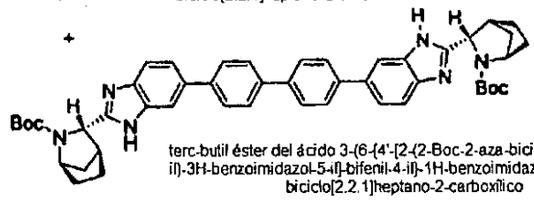
terc-butil éster del ácido 3-(6-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

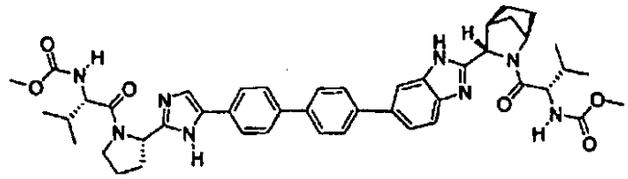




terc-butil éster del ácido 3-(6-{4'-[2-(1-terc-Butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

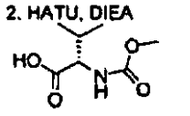


terc-butil éster del ácido 3-(6-{4'-[2-(2-Boc-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-bifenil-4-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

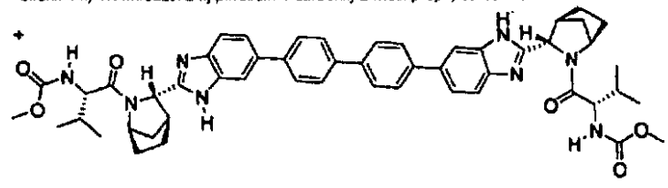


metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

1. HCl 4N/dioxano, DCM
2. HATU, DIEA



ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico



metil éster del ácido (1-{3-[6-(4'-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-bifenil-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

terc-butil éster del ácido 3-(2-amino-4-bromo-fenilcarbamoil)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico: A una solución de 2-terc-butil éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico (0.327 g, 1.36 mmol, 1 eq.), 4-bromo-benceno-1,2-diamina (0.507 g, 2.71 mmol, 2 eq.) y 4-metilmorfolina (0.299 mL, 2 eq.) en 10 mL de DMF se le agregó HATU (0.543g, 1.05 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora luego se concentró. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato y se lavó con solución acuosa diluida de NaHCO3 y salmuera. La capa orgánica se concentró y purificó mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 80% etil acetato/hexano) para dar una mezcla de regioisómero terc-butil éster del ácido 3-(2-amino-4-bromo-fenilcarbamoil)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico.

terc-butil éster del ácido 3-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico: La mezcla anterior de regioisómero terc-butil éster del ácido 3-(2-amino-4-bromo-fenilcarbamoil)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico se disolvió en etanol y se calentó hasta 130°C en un tubo sellado durante la noche y calentamiento continuo a 170°C por 3 días. La LC-MS mostró el producto deseado y el producto Boc clivado (relación de aproximadamente 1:1). La mezcla se concentró y se agregó DCM disuelto. Se añadió di-terc-butil dicarbonato (0.6 eq.) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y purificó mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 80% de etil acetato/hexano) para dar terc-butil éster del ácido 3-(6-Bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (0.383 g, 72%) como una espuma naranja.

terc-butil éster del ácido 3-{6-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico: Una mezcla de terc-butil éster del ácido 3-(6-Bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-

aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (264 mg, 0.673 mmol), dipinocal éster del ácido benceno-1,4-diborponico (5 eq., 3.36 g, 6.95 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (5%, 39 mg) y solución acuosa 2M de carbonato de potasio (3 eq., 1.01 mL) en 5 mL de DME se calentó hasta 90°C bajo Ar por 4 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y diluida en etil acetato y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 60% etil acetato/hexano) para dar terc-butil éster del ácido 3-{6-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (295 mg, rendimiento 85%). LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{30}H_{38}BN_3O_4$: 515.45; Encontrado: 516.1 ($M+H^+$).

terc-butil éster del ácido 3-(6-{4'-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico y terc-butil éster del ácido 3-(6-{4'-[2-(2-Boc-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-bifenil-4-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico: Una mezcla de terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (295 mg, 0.573 mmol, 1 eq.), terc-butil éster del ácido 3-{6-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (269 mg, 0.687 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (5%, 33 mg) y solución acuosa 2M de carbonato de potasio (5 eq., 1.43 mL) en 5 mL de DME se calentó hasta 90°C bajo Argón durante la noche. La mezcla de reacción fue enfriada y disuelta en etil acetato y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 50 a 100% etil acetato/hexano) para dar terc-butil éster del ácido 3-(6-{4'-[2-(1-terc-Butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

(163 mg, rendimiento 40%) y una cantidad en traza del subproducto terc-butil éster del ácido 3-(6-{4'-[2-(2-Boc-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-bifenil-4-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico. LCMS-ESI⁻ de terc-butil éster del ácido 3-(6-{4'-[2-(1-terc-Butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico: calc. para $C_{42}H_{48}N_6O_4$: 700.87; Encontrado: 701.1 ($M+H^+$).

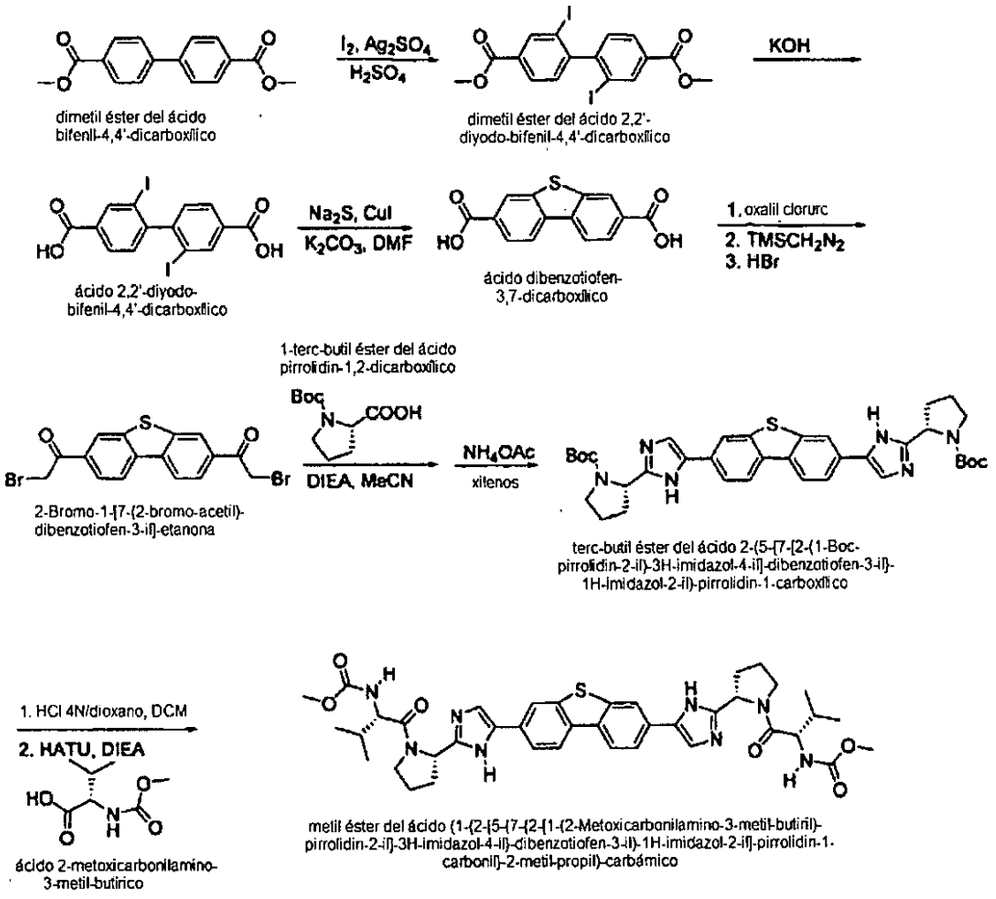
Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (Ejemplo **DA**) y **metil éster del ácido (1-{3-[6-(4'-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-bifenil-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico** (Ejemplo **DB**): Se agregó HCl4N en dioxano (3 mL) a la mezcla de terc-butil éster del ácido 3-(6-{4'-[2-(1-terc-Butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico y terc-butil éster del ácido 3-(6-{4'-[2-(2-Boc-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-bifenil-4-il}-1H-imidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (163 mg, 0.233 mmol) en 3 mL de DCM y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2horas. La mezcla de reacción fue concentrada y secada durante la noche al vacío. El residuo se disolvió en DMF (3 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (2.1 eq., 85 mg), 4-metilmorfolina (6 eq., 0.15 mL), seguida por HATU (2 eq., 181 mg). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 50 minutos. La mezcla de reacción se disolvió en etil acetato y se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (GEMINI, 5 a 100% MeCN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-

2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (Ejemplo **DA**) (102 mg) y el subproducto metil éster del ácido (1-{3-[6-(4'-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-bifenil-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (Ejemplo **DB**) (10.6 mg).

Ejemplo **DA**: RMN ^{1}H: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ: 8.13 (s, 1H), 7.95-7.80 (m, 12H), 7.40-7.20 (m, 2H), 5.18-5.10 (m, 1H), 4.76(m, 1H), 4.55(m,1H), 4.20-4.10 (m, 3H), 3.92-3.78 (m, 3H), 3.55(d, 6H), 2.76 (m, 1H), 2.40-1.55 (m, 10H), 0.95-0.78 (m, 12 H).
LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{46}H_{54}N_8O_6$: 814.97; Encontrado: 815.4 ($M+H^+$).

Ejemplo **DB** (subproducto): RMN ^{1}H: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ: 7.95-7.72 (m, 14H), 7.38-7.24 (m, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.55(m, 2H), 4.24-4.16 (m, 3H), 3.55(d, 6H), 2.76 (m, 2H), 2.40-1.55 (m, 9H), 0.95-0.78 (m, 12 H).
LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{52}H_{58}N_8O_6$: 891.07; Encontrado: 891.4 ($M+H^+$).

Ejemplo DC



dimetil éster del ácido 2,2'-diyodo-bifenil-4,4'-dicarboxílico: dimetil éster del ácido bifenil-4,4'-dicarboxílico (5g, 18.5 mmol) y sulfato de plata (17 g, 54.5 mmol) se disolvieron en 60 mL de ácido sulfúrico concentrado con agitación vigorosa. Se agregó yodo (11g, 43.3 mmol) por porciones para dar una solución púrpura que se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C por durante la noche. La mezcla de reacción fue enfriada, vertida en agua con hielo y solución de tiosulfato de sodio. Se formó un sólido marrón, se filtró y secó al vacío a 80°C. El sólido marrón se extrajo usando una extracción Soxhlet con metanol en dos lotes. El producto se cristalizó durante la extracción. El cristal fue recolectado y secado

para dar un sólido amarillo dimetil éster del ácido 2,2'-diyodo-bifenil-4,4'-dicarboxílico (5.7 g, 59%).

Ácido 2,2'-diyodo-bifenil-4,4'-dicarboxílico: El dimetil éster del ácido 2,2'-diyodo-bifenil-4,4'-dicarboxílico (3.24 g, 6,21 mmol) se disolvió en 20 mL THF y se agregó KOH (1.02g, 2.5eq.), seguido por 5 mL de agua. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se calentó hasta 50°C por 7 horas. La reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente. El solvente orgánico fue removido mediante rotovap. La capa acuosa fue acidificada con HCl concentrado para dar un sólido blanco pálido. El sólido fue filtrado y secado al vacío durante la noche para dar el producto ácido 2,2'-diyodo-bifenil-4,4'-dicarboxílico (2.74 g, rendimiento 89%).

Ácido dibenzotiofen-3,7-dicarboxílico: Una mezcla de ácido 2,2'-diyodo-bifenil-4,4'-dicarboxílico (450 mg, 0.912 mmol, 1 eq.) y carbonato de potasio (189 mg, 1.5 eq.) en 5 mL de DMF se calentó hasta 100°C para dar una mezcla marrón rojiza. Se agregaron sulfuro de sodio (36 mg, 0.5 eq.) y yoduro de cobre(I) (17 mg, 0.1 eq.) y la mezcla de reacción se calentó hasta 150°C bajo una corriente lenta de Ar. Se añadió CuI (100 mg) y seguido por sulfuro de sodio (100 mg). La reacción se mantuvo a 150°C durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con 25 mL agua y se agregó carbón activado (10 g). La mezcla se sometió a reflujo por 10 minutos, luego se filtró a través de un cojín de CELITA en HCl 6N (50 mL) y se lavó con agua. Se formó el sólido que fue enfriado hasta temperatura ambiente y filtrado y lavado con y secado para dar el producto ácido dibenzotiofen-3,7-dicarboxílico (179 mg, 72%).

2-Bromo-1-[7-(2-bromo-acetil)-dibenzotiofen-3-il]-etanona: Una mezcla de ácido dibenzotiofen-3,7-dicarboxílico (179 mg, 0.644 mmol), oxalil cloruro (0.56 mL, 6.44 mmol) y 1 gota de DMF en 6 mL de DCM se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución amarilla turbia resultante se concentró

y co-evaporó con tolueno. El residuo fue suspendido en 6 mL de DCM y se endrió hasta 0°C. Se agregó TMS diazometano (1 ml, 3 eq.) a la mezcla de reacción por gotas. La reacción se agitó a 0°C por 1 hora y luego se tibió hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró para dar un sólido marrón. El sólido fue suspendido en 5 mL de etil acetato y se trató con HBr 5.7 M en HOAc (0.28 mL, 2.5 eq.) a 0°C. La mezcla se tibió hasta temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se agregó bicarbonato de sodio sólido y se agitó por 30 minutos. La mezcla fue diluida con solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con etilacetato 3 veces. La capa orgánica se concentró y purificó mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 80% etil acetato/hexano) para dar el producto impuro 2-Bromo-1-[7-(2-bromo-acetil)-dibenzotiofen-3-il]-etanona.

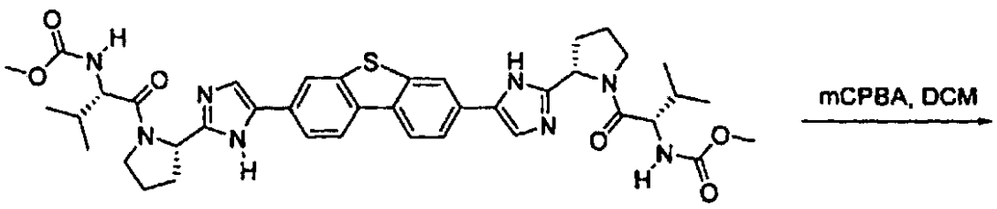
terc-butil éster del ácido 2-(5-{7-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-dibenzotiofen-3-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico:

La mezcla de la 2-Bromo-1-[7-(2-bromo-acetil)-dibenzotiofen-3-il]-etanona impura, 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (2.1 eq.), y DIEA (2.07 eq.) en 5 mL de MeCN se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción was se concentró y diluyó con etil acetato, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4, y se concentró. El residuo se disolvió en 1.5 mL de xilenos y se agregó acetato de amonio (65 mg, 15 eq.). La reacción se calentó hasta 110°C por 2 días. La mezcla fue diluida con EtOAc y se lavó con solución acuosa sat. de NaHCO3. La capa orgánica se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa (GEMINI, 5 a 100% MeCN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar terc-butil éster del ácido 2-(5-{7-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-dibenzotiofen-3-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (12.4 mg). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{36}H_{42}N_6O_4S$: 654.82; Encontrado: 655.0 ($M+H^+$).

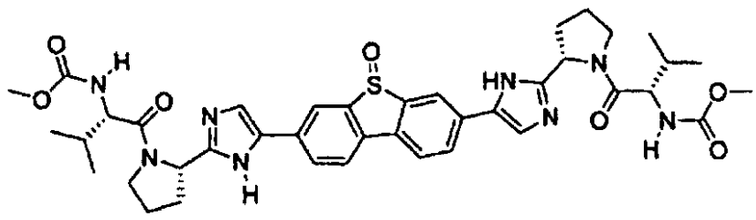
Metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-dibenzotiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (Ejemplo **DC**): Se agregó HCl 4 N en dioxano (1 mL) a terc-butil éster del ácido 2-(5-{7-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-dibenzotiofen-3-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (12.4 mg, 0.014 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción fue concentrada y secada durante la noche al vacío. El residuo se disolvió en DMF (1 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (2.08 eq., 5.1 mg), 4-metilmorfolina (6 eq., 9.2 µL), seguida por HATU (2.04 eq., 10.9 mg). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 90 minutos. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (GEMINI, 5 a 100% MeCN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-dibenzotiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (Ejemplo **DC**) (8.1 mg, 58%).

RMN ^1H: 300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ: 8.41-8.25 (m, 4H), 7.92-7.78 (m, 4H), 5.22(m, 2H), 4.22(m, 2H), 4.08(m,2H), 3.86 (m, 2H), 3.62 (d, 6H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.30-1.92 (m, 8H), 0.97-0.82 (m, 12 H). LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{40}H_{48}N_8O_6S$: 768.92; Encontrado: 769.3 ($M+H^+$).

Ejemplo DD



metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-dibenzotiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

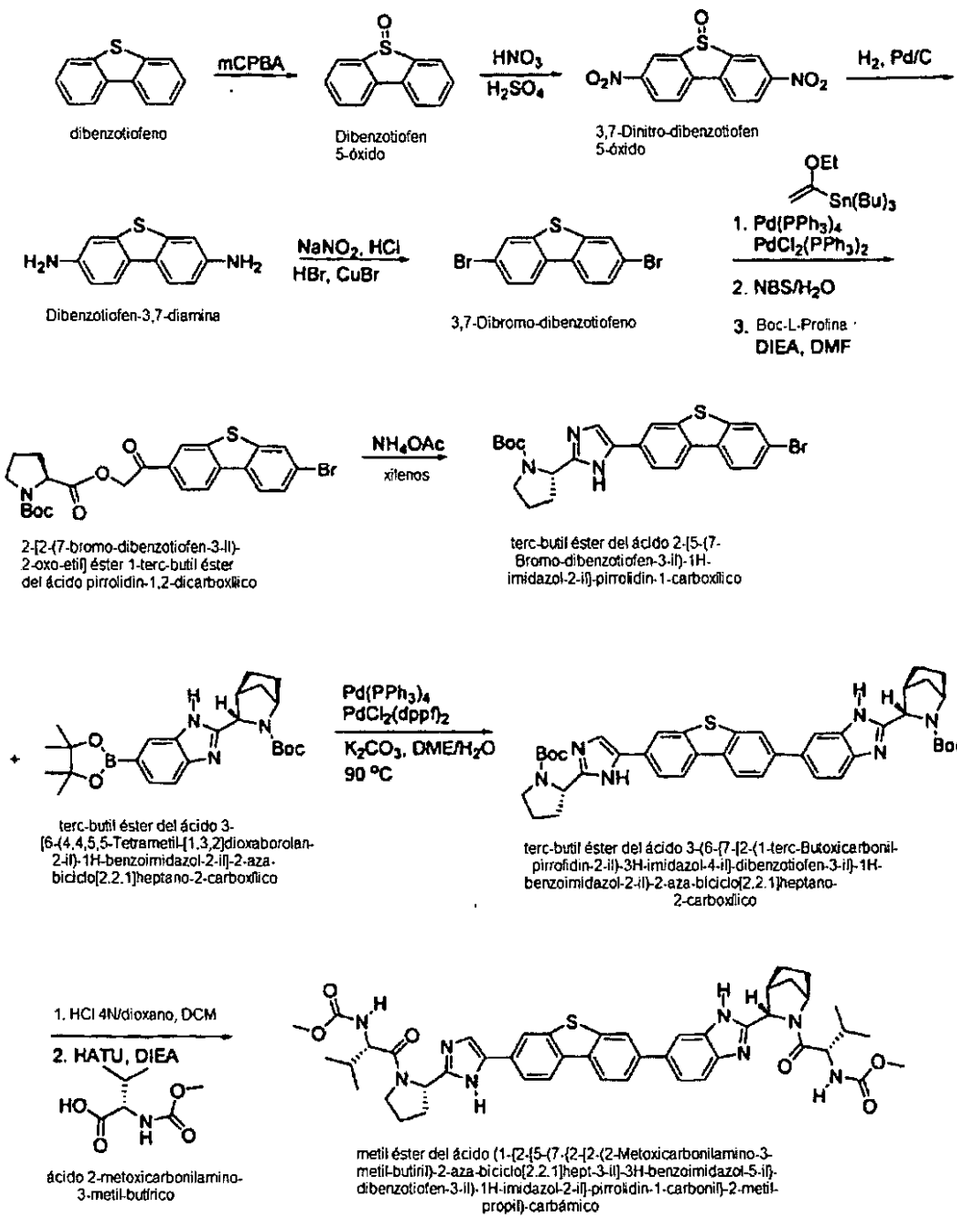


metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-5-oxo-5H-5λ^4-dibenzotiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-5-oxo-5H-5λ^4-dibenzotiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (Ejemplo **DD**): El metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-dibenzotiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (0.0041 mmol., 4 mg) se disolvió en 1 mL de DCM y se enfrió hasta -40°C. Se agregó mCPBA (0.4 mg, 0.9 eq.). La mezcla de reacción se agitó a -40°C por 2 horas y se tibió hasta 0°C durante 2 horas, luego se vertió hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (GEMINI, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar un polvo amarillo metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-

pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-5-oxo-5H-5λ^4-dibenzotiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (Ejemplo **DD**) (0.6 mg). RMN ^{1}H: 300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ: 8.36 (m, 2H), 8.18-7.90 (m, 6H), 5.22(m, 2H), 4.19(m, 2H), 4.05(m,2H), 3.84(m, 2H), 3.61 (d, 6H), 2.56-1.96 (m, 10H), 0.97-0.84 (m, 12 H). LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{40}H_{48}N_8O_6S$: 768.92; Encontrado: 769.3 ($M+H^+$).

Ejemplo DE



Dibenzotiofen 5-óxido: Una solución de mCPBA (8.27 g, 36.9 mmol) en 71 mL de cloroformo se agregó por gotas durante 30 minutos a una solución de dibenzotiofeno en 89 mL de cloroformo a -35°C. La mezcla de reacción se agitó a -35°C por 1 hora y luego se tibió hasta ambiente. La reacción fue

extinguida con solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue lavada con solución de bicarbonato de sodio saturado dos veces y secada sobre MgSO4, se concentró para dar un sólido blanco opaco. El sólido se disolvió en etanol en reflujo y se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente para dar un sólido blanco cristalino Dibenzotiofen 5-óxido (5.65g, 76%). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{12}H_8OS$: 200.26; Encontrado: 200.9 ($M+H^+$).

3,7-Dinitro-dibenzotiofen 5-óxido: Una solución de Dibenzotiofen 5-óxido (5.34g, 26.7 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (120 mL) fue enfriada hasta 6°C. Se agregó ácido nítrico (108 mL) lentamente de forma que la temperature interna permaneció a 10°C. La reacción se agitó a 10°C por 30 minutos, luego se tibió hasta temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue vertida en hielo y se formó el precipitado. El precipitado se lavó con agua y se secó dar un sólido amarillo 3,7-Dinitro-dibenzotiofen 5-óxido (7.8 g, aún contiene algo de agua y material inorgánico).

Dibenzotiofen-3,7-diamina: Dos lotes del sólido anterior 3,7-dinitro-dibenzotiofen 5-óxido fueron hidrogenados a 45 psi en etanol (250 mL por cada lote) con Pd sobre carbon al 10% (0.46 g de cada lote) por 2 horas. Dos lotes fueron combinados y filtrados a través de CELITA para dar una solución naranja. Se burbujeó gas de cloruro de hidrógeno en la solución para formar precipitado (a pH 1). El precipitado fue filtrado y se lavó con una pequeña cantidad de etanol y se secó al vacío para dar un sólido naranja Dibenzotiofen-3,7-diamina (2.46 g). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{12}H_{10}N_2S$: 214.29; Encontrado: 215.0 ($M+H^+$).

3,7-Dibromo-dibenzotiofeno: Una suspensión de dibenzotiofen-3,7-diamina (2.46 g, 8.57 mmol) en agua (16 mL) y HCl concentrado (4.3 mL) fue enfriada hasta 5°C (temperatura interna). Una solución de nitrito de sodio (1.54 g, 25.67 mmol) en agua (5 mL) se agregó por gotas de forma que la temperatura interna

no excedió los 10°C. Después de 1 hora la mezcla de reacción fue vertida en una solución de CuBr (1.8 g, 12.55 mmol) en 48% de HBr (18 mL). La mezcla fue transferida en un frasco de 1L de tres cuellos usando agua (100 mL) y se sometió a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y vertida en mezcla de agua con hielo. Se formó precipitado que fue recolectado por filtración, secado y purificado mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 0 a 10% MeOH/etil acetato) para dar un sólido blanco 3,7-Dibromo-dibenzotiofeno (1.6 g, 55%).

2-[2-(7-bromo-dibenzotiofen-3-il)-2-oxo-etil] éster 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico:
[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)(3%, 69 mg, 0.098 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (3%, 113 mg, 0.098 mmol) se agregaron a la mezcla de 3,7-Dibromo-dibenzotiofeno (1.12 g, 3.27 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estaño (1.2 eq., 1.33 mL) en 25 mL de dioxano. La reacción se calentó hasta 80°C bajo Ar durante la noche. La reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente. Se agregaron 8 mL de agua y seguida por NBS (1eq., 699 mg). La reacción se agitó a ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y secada al vacío para dar un residuo que se usó en el siguiente paso.

El residuo se disolvió en 20 mL de DMF anhidro. Se agregó Boc-L-Pro-OH (4 eq., 2.815 g), seguido por DIEA (3.5 eq., 1.60 mL) en 20 mL de MeCN y 15 mL de DMF por gotas. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción cruda fue diluida con EtOAc y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 0 a 50% etil acetato/hexano) para dar 2-[2-(7-bromo-dibenzotiofen-3-il)-2-oxo-etil] éster 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (593

mg, rendimiento 33%) y producto bis. LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{24}H_{24}BrNO_5S$: 518.42; Encontrado: 541.9($M+Na^+$).

terc-butil éster del ácido 2-[5-(7-bromo-dibenzotiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico: Se agregaron 10 mL de Xilenos a la mezcla de 2-[2-(7-bromo-dibenzotiofen-3-il)-2-oxo-etil] éster 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (514 mg, 0.99 mmol) y acetato de amoníaco (20eq., 1.53 g). La mezcla se calentó en microondas a 140°C por 60 minutos. La mezcla fue diluida con EtOAc y se lavó con solución acuosa sat. de NaHCO3. La capa orgánica se concentró y purificó mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 80% etil acetato/hexano) para dar terc-butil éster del ácido 2-[5-(7-Bromo-dibenzotiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (391 mg, rendimiento 79%). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{24}H_{24}BrN_3O_2S$: 498.44; Encontrado: 499.9($M+Na^+$).

terc-butil éster del ácido 3-(6-{7-[2-(1-terc-Butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-dibenzotiofen-3-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico: Una mezcla de terc-butil éster del ácido 2-[5-(7-Bromo-dibenzotiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (300 mg, 0.48 mmol, 1 eq.), terc-butil éster del ácido 3-[6-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (1.1 eq., 530 mg), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (3%, 12 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (3%, 17 mg) y solución acuosa 2N de carbonato de potasio (3.3 eq., 0.8 mL) en 2 mL de DME se calentó hasta 80°C bajo Argón por 5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y diluida en etil acetato y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 100% etil acetato/hexano) para dar una espuma amarilla terc-butil éster del ácido 3-(6-{7-[2-(1-terc-Butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-dibenzotiofen-3-il}-1H-

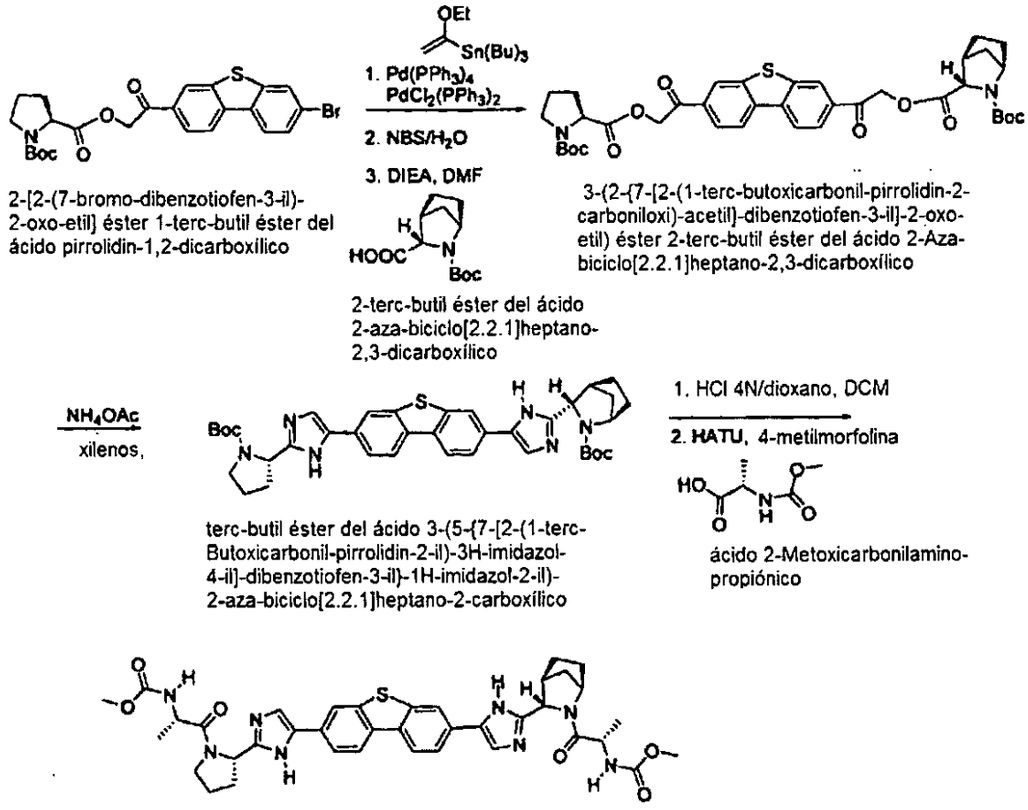
benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (245 mg, rendimiento 70%). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{42}H_{46}N_6O_4S$: 730.92; Encontrado: 731.2($M+H^+$).

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-dibenzotiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

(Ejemplo **DE**): HCl 4N en dioxano (3 mL) se agregó a terc-butil éster del ácido 3-(6-{7-[2-(1-terc-Butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-dibenzotiofen-3-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (141 mg, 0.194 mmol) en 3 mL de DCM. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción fue concentrada y secada durante la noche al vacío. El residuo se disolvió en DMF (4 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (2.08 eq., 71 mg), 4-metilmorfolina (6 eq., 0.12 mL), seguida por HATU (2.04 eq., 150 mg). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó en etil acetato y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 0 a 20% MeOH/etil acetato), seguida por HPLC preparativa de fase reversa (GEMINI, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-dibenzotiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (Ejemplo **DE**) (121 mg, 59%).

RMN ^1H: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ: 8.60-8.40 (m, 4H), 8.16(m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.90(m, 2H), 7.76(m, 1H), 7.33 (m, 2H), 5.15(m, 1H), 4.76(m,1H), 4.56(d, 1H), 4.22-4.08(m, 3H), 3.85(m, 2H), 3.55 (d, 6H), 2.76(m,1H), 2.30-1.50 (m, 9H), 0.96-0.75 (m, 12 H). ^{19}F-NMR: 300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ: -112.88. LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{46}H_{52}N_8O_6S$: 845.02; Encontrado: 845.4 ($M+H^+$).

Ejemplo DF



2-[2-(7-bromo-dibenzotiofen-3-il)-2-oxo-etil] éster 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico

3-(2-{7-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-carboniloxi)-acetil]-dibenzotiofen-3-il}-2-oxo-etil) éster 2-terc-butil éster del ácido 2-Aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico

2-terc-butil éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico

terc-butil éster del ácido 3-(5-{7-[2-(1-terc-Butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-dibenzotiofen-3-il}-1H-imidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

ácido 2-Metoxicarbonilamino-propiónico

metil éster del ácido (2-{2-[5-(7-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-propionil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-dibenzotiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil)-carbámico

3-(2-{7-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-carboniloxi)-acetil]-dibenzotiofen-3-il}-2-oxo-etil) éster 2-terc-butil éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico:

[1,1'-Bis(trifenilfosfina)dicloropaladio(II)(3%, 14 mg, 0.02 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (3%, 23 mg, 0.02 mmol) se agregaron a la mezcla de 2-[2-(7-bromo-dibenzotiofen-3-il)-2-oxo-etil] éster 1-terc-butil éster dle ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (345 mg, 0.665 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estaño (1.2 eq., 0.269 mL) en 5 mL de dioxano. La reacción se calentó hasta 80°C

bajo Ar por 4 horas. La reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente. Se agregaron 1.5 mL de agua seguida por NBS (1eq., 142 mg). La reacción se agitó a ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y secada al vacío para dar residuo que se usó en el siguiente paso.

El residuo se disolvió en 4 mL de DMF anhidro. Se agregó 2-terc-butil éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico (2 eq., 321 mg, 1.33 mmol g), seguido por TEA (2.2 eq., 204 mg) en 4 mL de MeCN y 3 mL de DMF por gotas. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción cruda fue diluida con EtOAc y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 0 a 50% etil acetato/hexano) para dar 3-(2-{7-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-carboniloxi)-acetil]-dibenzotiofen-3-il]-2-oxo-etil) éster 2-terc-butil éster del ácido 2-Aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico como un residuo amarillo (92.5 mg, rendimiento 19%). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{38}H_{44}N_2O_{10}S$: 720.83; Encontrado: 743.2 ($M+Na^+$).

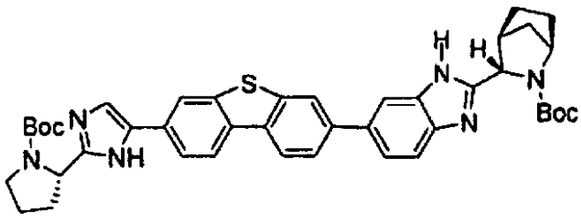
terc-butil éster del ácido del ácido 3-(5-{7-[2-(1-terc-Butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-dibenzotiofen-3-il}-1H-imidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico: Se agregaron 3 mL de Xilenos a 3-(2-{7-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-carboniloxi)-acetil]-dibenzotiofen-3-il]-2-oxo-etil) éster 2-terc-butil éster del ácido 2-Aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico (92.5 mg, 0.128 mmol) y acetato de amoníaco (20eq., 198 mg). La mezcla se calentó en microondas a 140°C por 60 minutos. La mezcla fue diluida con EtOAc y se lavó con solución acuosa sat. de NaHCO3. La capa orgánica se concentró y purificó mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 80% etil acetato/hexano) para dar terc-butil

éster del ácido 3-(5-{7-[2-(1-terc-Butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-dibenzotiofen-3-il}-1H-imidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (62 mg, rendimiento 71%). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{38}H_{44}N_6O_4S$: 680.86; Encontrado: 681.2 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido (2-{2-[5-(7-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-propionil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-dibenzotiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil)-carbámico (Ejemplo **DF**): Se agregó HCl 4N en dioxano (1 mL) a terc-butil éster del ácido 3-(5-{7-[2-(1-terc-Butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-dibenzotiofen-3-il}-1H-imidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (62 mg, 0.091 mmol) en 2 mL de DCM. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción fue concentrada y secada durante la noche al vacío. El residuo se disolvió en DMF (2 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-Metoxicarbonilamino-propiónico (2.08 eq., 28 mg), 4-metilmorfolina (6 eq., 0.06 mL), seguida por HATU (2.04 eq., 71 mg). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 0 a 20% MeOH/etil acetato), seguida por HPLC preparativa de fase reversa (GEMINI, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar metil éster del ácido (2-{2-[5-(7-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-propionil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-dibenzotiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil)-carbámico (Ejemplo **DF**) (52.7 mg, 60%).

RMN ^{1}H: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ: 8.60-8.40 (m, 4H), 8.12(m, 2H), 8.01 (m, 1H), 7.92(m, 2H), 7.57-7.40 (m, 2H), 5.15(m, 1H), 4.70 (m,1H), 4.50-4.30(m, 3H), 3.54 (d, 6H), 2.76(m,1H), 2.42-1.50 (m, 6H), 1.30 -1.10 (m, 12 H). LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{42}H_{44}N_8O_6S$: 738.86; Encontrado: 739.3 ($M+H^+$).

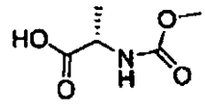
Ejemplo DG



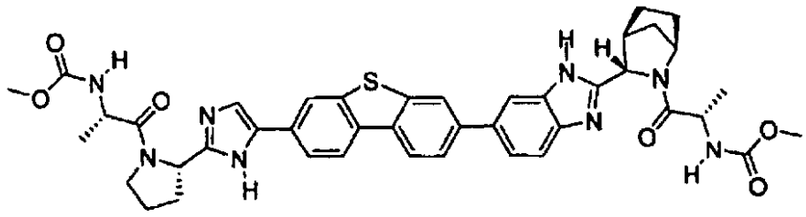
terc-butil éster del ácido 3-(6-{7-[2-(1-terc-Butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-dibenzotiofen-3-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

1. HCl 4N/dioxano, DCM

2. HATU, DIEA



ácido 2-Metoxicarbonilamino-propiónico



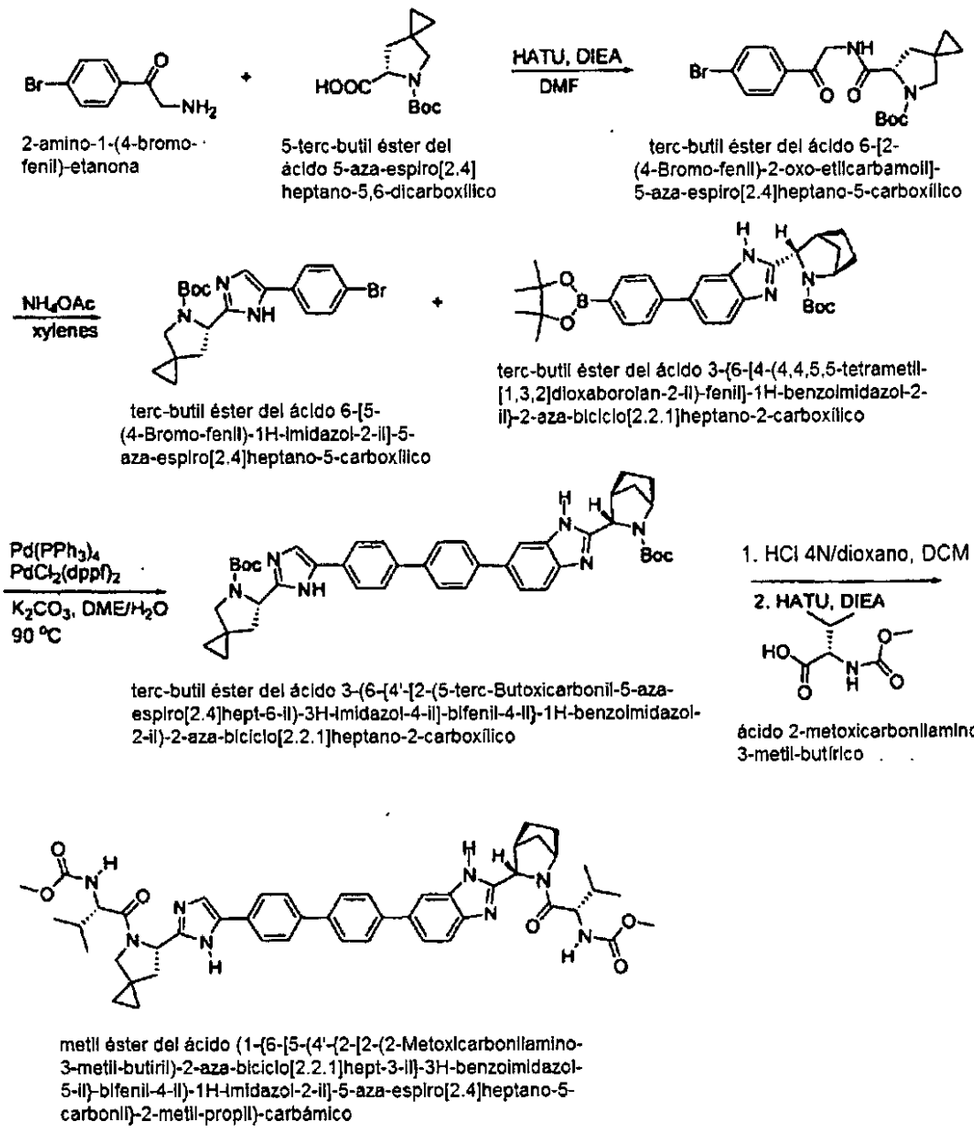
metil éster del ácido (2-{2-[5-(7-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-propionil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-dibenzotiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil)-carbámico

Metil éster del ácido (2-{2-[5-(7-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-propionil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-dibenzotiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil)-carbámico (Ejemplo **DG**): Se agregó HCl 4N en dioxano (2 mL) a terc-butil éster del ácido 3-(6-{7-[2-(1-terc-Butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-dibenzotiofen-3-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (103 mg, 0.141 mmol) en 3 mL de DCM. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción fue concentrada y secada durante la noche al vacío. El residuo se disolvió en DMF (2 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-propiónico (2.08 eq., 43 mg), 4-metilmorfolina (6 eq., 0.093 mL), seguida por HATU (2.04 eq., 109 mg). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos. La mezcla de reacción fue

diluida con etil acetato y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 0 a 20% MeOH/etil acetato), seguida por HPLC preparativa de fase reversa (GEMINI, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar metil éster del ácido (2-{2-[5-(7-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-propionil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-dibenzotiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil)-carbámico (Ejemplo **DG**) (91.3 mg, 80%).

RMN ^1H: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ: 8.60-8.52 (m, 2H), 8.44(m, 2H), 8.15 (m, 1H), 8.05(m, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.56-7.42(m, 2H), 5.15(m, 1H), 4.70 (m,1H), 4.50-4.30(m, 3H), 3.54 (d, 6H), 2.76(m,1H), 2.42-1.50 (m, 12H), 1.30 -1.10 (m, 6 H). LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{42}H_{44}N_8O_6S$: 788.91; Encontrado: 789.4 ($M+H^+$).

Ejemplo DH



terc-butil éster del ácido 6-[2-(4-Bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico: El 5-terc-butil éster del ácido 5-aza-espiro[2.4]heptano-5,6-dicarboxílico (350 mg, 1.45 mmol) was se mezcló con HATU (551 mg, 1.45 mmol) en DMF (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se agregó la sal de bis HCl de 2-amino-1-(4-bromo-

fenil)-etanona (416 mg, 1.45 mmol) en 2 mL de DMF, seguida por DIEA (3.5 eq., 0.88 mL) por gotas a 0°C. La reacción se agitó a 0°C por 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó en etil acetato y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 100% etil acetato/hexano) para dar terc-butil éster del ácido 6-[2-(4-Bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico (424 mg, 67%). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{20}H_{25}BrN_2O_4$: 437.33; Encontrado: 460.1 ($M+Na^+$).

terc-butil éster del ácido 6-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico: Se agregaron 15 mL de Xilenos a terc-butil éster del ácido 6-[2-(4-Bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico (424 mg, 0.97 mmol) y acetato de amonio (20eq., 1.5 g). La mezcla fue calentada en microondas a 140°C por 60 minutos. La mezcla fue diluida con EtOAc y se lavó con solución acuosa sat. de NaHCO3. La capa orgánica se concentró y purificó mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 80% etil acetato/hexano) para dar terc-butil éster del ácido 6-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico (249 mg, rendimiento 61%). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{20}H_{24}BrN_3O_2$: 418.33; Encontrado: 418. ($M+H^+$).

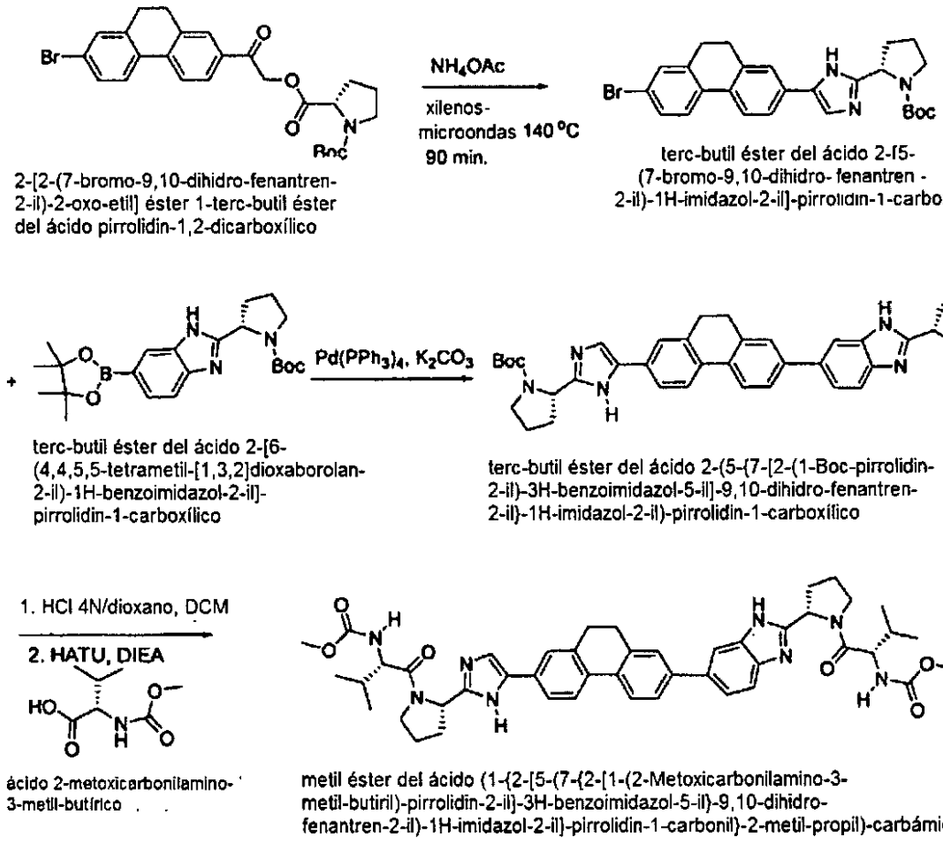
terc-butil éster del ácido 3-(6-{4'-[2-(5-terc-Butoxicarbonil-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico: Una mezcla de terc-butil éster del ácido 6-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico (101 mg, 0.243 mmol, 1 eq.), terc-butil éster del ácido 3-{6-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (150 mg, 0.291 mmol, 1.2 eq.), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (5%, 17 mg) y solución acuosa 2M de carbonato

de potasio (5 eq., 0.73 mL) en 1.5 mL de DME se calentó hasta 90°C bajo Ar durante la noche. La mezcla de reacción fue enfriada y disuelta en etil acetato y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 50 a 100% etil acetato/hexano) para dar terc-butil éster del ácido 3-(6-{4'-[2-(5-terc-Butoxicarbonil-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (53 mg, rendimiento 26%). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{44}H_{50}N_6O_4$: 726.91; Encontrado: 727.2 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido (1-{6-[5-(4'-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (Ejemplo **DH**): Se agregó HCl 4N en dioxano (2 mL) a terc-butil éster del ácido 3-(6-{4'-[2-(5-terc-Butoxicarbonil-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il)-3H-imidazol-4-il]-bifenil-4-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (53 mg, 0.073 mmol) en 2 mL de DCM y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y secada durante la noche al vacío. El residuo se disolvió en DMF (1 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (2.1 eq., 26.6 mg), 4-metilmorfolina (6 eq., 0.048 mL), seguida por HATU (2 eq., 56 mg). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 50 minutos. La mezcla de reacción se disolvió en etil acetato y se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (GEMINI, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar metil éster del ácido (1-{6-[5-(4'-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (Ejemplo **DH**) (41.6 mg, 53%).

RMN ^{1}H: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ: 8.13 (s, 1H), 7.95-7.80 (m, 9H), 7.69 (m, 2H), 7.40-7.24 (m, 2H), 5.25 (m, 1H), 4.76(m, 1H), 4.55(m,1H), 4.20-3.80 (m, 3H), 3.55(d, 6H), 2.74 (m, 2H), 2.40-1.55 (m, 10H), 0.95-0.65 (m, 12 H).
LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{46}H_{54}N_8O_6$: 841.01; Encontrado: 841.5 ($M+H^+$).

Ejemplo DI



2-[2-(7-bromo-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-2-oxo-etil] éster 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico

terc-butil éster del ácido 2-[5-(7-bromo-9,10-dihidro- fenantren - 2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

terc-butil éster del ácido 2-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

terc-butil éster del ácido 2-(5-{7-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-9,10-dihidro-fenantren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico

ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico

metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

terc-butil éster del ácido 2-[5-(7-bromo-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico: Se agregaron 10 mL de Xilenos y 10 ml de DME a la mezcla de 2-[2-(7-bromo-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-2-oxo-etil] éster 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (480 mg, 0.935

mmol) y acetato de amoníaco (20eq., 1.44 g). La mezcla se calentó en microondas a 140°C por 90 minutos. La mezcla fue diluida con EtOAc y se lavó con solución acuosa sat. de NaHCO3. La capa orgánica se concentró y purificó mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 80% etil acetato/hexano) para dar terc-butil éster del ácido 2-[5-(7-bromo-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (246 mg, rendimiento 53%). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{26}H_{28}BrN_3O_2$: 494.42; Encontrado: 495.5 ($M+H^+$).

terc-butil éster del ácido 2-(5-{7-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-9,10-dihidro-penantren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico: Una mezcla de terc-butil éster del ácido 2-[5-(7-bromo-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (246 mg, 0.497 mmol), terc-butil éster del ácido 2-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (1 eq., 206 mg), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) (5%, 20 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (5%, 29 mg) y acetato de potasio (2 eq., 137 mg) en 5 mL de DME y 1 mL de agua se calentó hasta 80°C por 100 minutos. La mezcla de reacción fue enfriada y diluida con etil acetato y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 100% etil acetato/hexano) para dar terc-butil éster del ácido 2-(5-{7-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-9,10-dihidro-fenantren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (220 mg, rendimiento 63%). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{42}H_{48}N_6O_4$: 700.87; Encontrado: 701.1($M+H^+$).

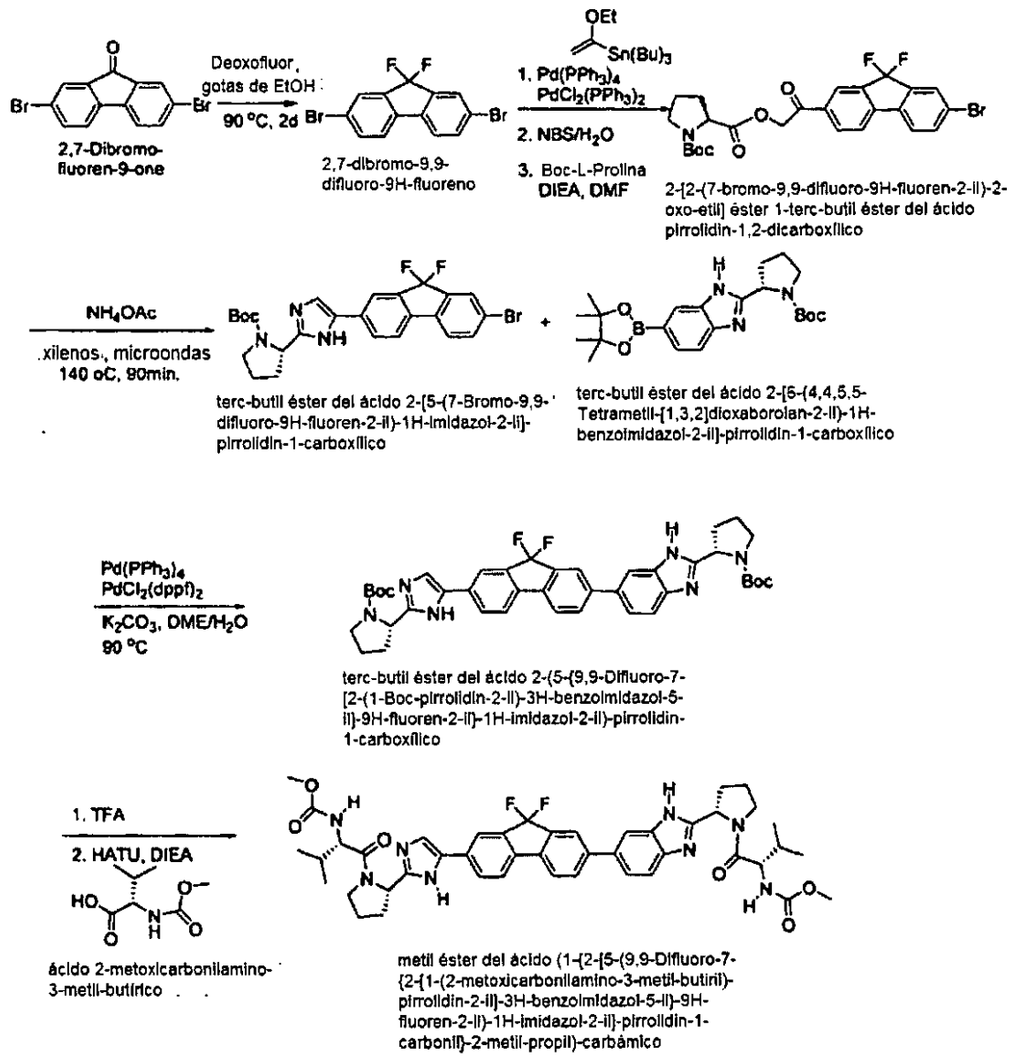
Metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (Ejemplo **A**): Se agregó HCl 4N en dioxano (2 mL) a terc-butil éster del ácido 2-(5-{7-[2-

(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-9,10-dihidro-fenantren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (220 mg, 0.314 mmol) en 1 mL de DCM y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y secada durante la noche al vacío. El residuo se disolvió en DMF (3 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (2.1 eq., 116 mg), diisopropil etilamina (5 eq., 270 µL), seguida por HATU (2 eq., 239 mg). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos. La mezcla de reacción se disolvió en etil acetato y se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (GEMINI, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (Ejemplo **DI**) (115 mg, 45%).

RMN ^{1}H: 300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ: 8.02-7.95 (m, 3H), 7.95-7.80 (m, 3H), 7.66-7.62 (m, 4H), 5.40-5.23(m, 2H), 4.22(m, 2H), 4.16(m,2H), 3.96-3.82 (m, 2H), 3.62 (s, 6H), 3.00(s, 4H), 2.60 (m, 2H), 2.40-2.18 (m, 6H), 2.08(m, 2H), 0.95-0.85 (m, 12 H).

LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{46}H_{54}N_8O_6$: 814.97; Encontrado: 815.4 ($M+H^+$).

Ejemplo DJ



2,7-Dibromo-9,9-difluoro-9H-fluoreno: Deoxofluor (trifluoruro de (bis(2-metoxietil)aminoazufre, 12 mL) se agregó a 2,7-dibromo-fluoren-9-ona (3 gramos, 8.87 mmol), seguida por 2 gotas de etanol. La mezcla de reacción se calentó hasta 90°C. El progreso de la reacción se monitoreó mediante HPLC analítica y TLC (en hexano puro). El producto es más no polar que el material de partida. La reacción estaba completa después de 2 días. La mezcla de reacción fue enfriada, vertida en agua con hielo y neutralizada con solución de bicarbonato de sodio saturado, luego se extrajo usando etil acetato y se lavó

con solución de bicarbonato de sodio saturado dos veces. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 0 a 20% etil acetato/hexano) dando el producto 2,7-dibromo-9,9-difluoro-9H-fluoreno (3.1 gramos, rendimiento 97%). RMN ^{1}H: 300 MHz, ($CDCl_3$) δ: 7.76 (s, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.42 (d, 2H). RMN F: 300 MHz, ($CDCl_3$) δ: -111.57.

2-[2-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-2-oxo-etil] éster 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico: [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) (5%, 82 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (5%, 115 mg) se agregaron a la mezcla de 2,7-dibromo-9,9-difluoro-9H-fluoreno (720 mg, 3 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estaño (1 eq., 0.677 mL) en 12 mL de dioxano. La reacción se calentó hasta 70°C bajo Argón por 4 horas. La reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente. Se agregaron 3 mL de agua seguida por NBS (1eq., 356 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se disolvió en etil acetato y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica secada (MgSO4), fue concentrada. El residuo se disolvió en 15 mL de DMF anhidro. Se agregó Boc-L-Pro-OH (4 eq., 1.72 g), seguido por DIEA (3.5 eq., 1.22 mL) en 5 mL de MeCN y 5 mL de DMF por gotas. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La reacción cruda fue diluida con EtOAc y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 100% etil acetato/hexano) para dar 2-[2-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-2-oxo-etil] éster 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (363 mg, rendimiento 34%). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{25}H_{24}BrF_2NO_5$: 536.36; Encontrado: 560.0(M+Na$^+$), 535.9 (M-H).

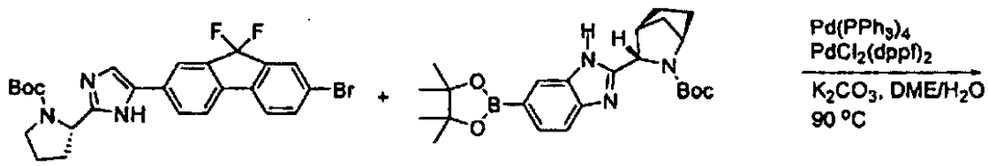
terc-butil éster del ácido 2-[5-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico: Se agregaron 10 mL de Xilenos a la mezcla de 2-[2-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-2-oxo-etil] éster 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (363 mg, 0.677 mmol) y acetato de amoníaco (20eq., 1.04 g). La mezcla se calentó en microondas a 140°C por 90 minutos. La mezcla fue diluida con EtOAc y se lavó con ssolución acuosa sat. de NaHCO3. La capa orgánica fue concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 80% etil acetato/hexano) para dar terc-butil éster del ácido 2-[5-(7-Bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (324 mg, rendimiento 81%). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{25}H_{24}BrF_2N_3O_2$: 516.38; Encontrado: 517.9 ($M+H^+$).

terc-butil éster del ácido 2-(5-{9,9-Difluoro-7-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-9H-fluoren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico: Una mezcla de terc-butil éster del ácido 2-[5-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (137 mg, 0.265 mmol), terc-butil éster del ácido 2-[6-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (1 eq., 110 mg), [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (5%, 11 mg), tetrakis (trifenilfosfina)paladio (5%, 16 mg) y carbonato de potasio (2 eq., 73 mg) en 4 mL de DME y 2 mL de agua se calentó hasta 90°C por 2 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y disuelta en etil acetato y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 100% etil acetato/hexano) para dar terc-butil éster del ácido 2-(5-{9,9-Difluoro-7-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-9H-fluoren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (83 mg, rendimiento 43%). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{41}H_{44}F_2N_6O_4$: 722.82; Encontrado: 723.1($M+H^+$).

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(9,9-Difluoro-7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (Ejemplo **DJ**): Se agregó TFA (2 mL) a terc-butil éster del ácido 2-(5-{9,9-Difluoro-7-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-9H-fluoren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (83 mg, 0.115 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y secada durante la noche al vacío. El residuo se disolvió en DMF (3 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (2 eq., 40 mg), diisopropil etilamina (6 eq., 120 µL), seguida por HATU (2 eq., 88 mg). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos. La mezcla de reacción se disolvió en etil acetato y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (GEMINI, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar metil éster del ácido (1-{2-[5-(9,9-Difluoro-7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (Ejemplo **DJ**) (37 mg, 39%).

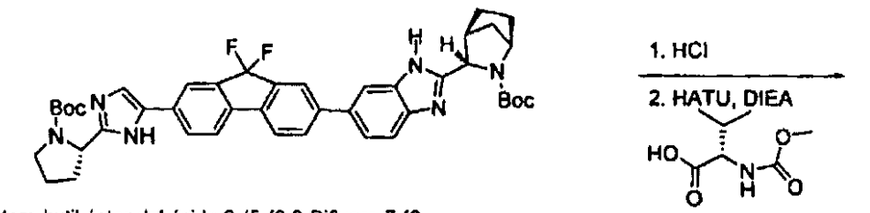
RMN ^1H: 300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ: 8.05-7.82 (m, 9H), 5.40-5.22(m, 2H), 4.22(m, 2H), 4.16(m,2H), 4.00-3.82 (m, 2H), 3.62 (s, 6H), 2.60 (m, 2H), 2.42-2.18 (m, 6H), 2.08(m, 2H), 0.95-0.85 (m, 12 H). RMN ^{19}F: 300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ: -112.88. LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{45}H_{50}F_2N_8O_6$: 836.93; Encontrado: 837.3 ($M+H^+$).

Ejemplo DK



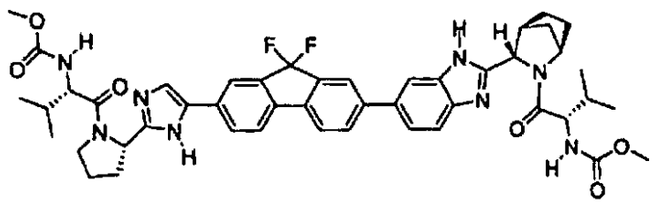
terc-butil éster del ácido 2-[5-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

terc-butil éster del ácido 3-[6-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



terc-butil éster del ácido 2-(5-{9,9-Difluoro-7-[2-(2-Boc-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-9H-fluoren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico

ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico



metil éster del ácido (1-{2-[5-(9,9-Difluoro-7-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

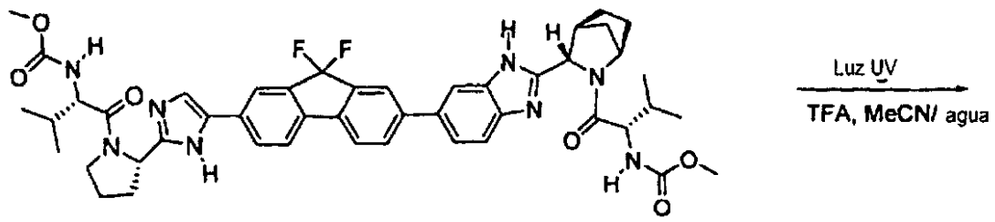
terc-butil éster del ácido 2-(5-{9,9-difluoro-7-[2-(2-Boc-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-9H-fluoren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico: Una mezcla de terc-butil éster del ácido 2-[5-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (324 mg, 0.627 mmol), terc-butil éster del ácido 3-[6-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (1.1 eq., 304 mg), [1,1' bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (3%, 15 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (3%, 22 mg) y carbonato de potasio (3.3 eq., 285 mg) en 10 mL de DME y 3 mL de agua se calentó hasta 90°C bajo

Argón por 3 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y diluida con etil acetato y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 100% etil acetato/hexano) para dar terc-butil éster del ácido 2-(5-{9,9-Difluoro-7-[2-(2-Boc-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-9H-fluoren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (361 mg, rendimiento 77%). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{43}H_{46}F_2N_6O_4$: 748.86; Encontrado: 749.2($M+H^+$).

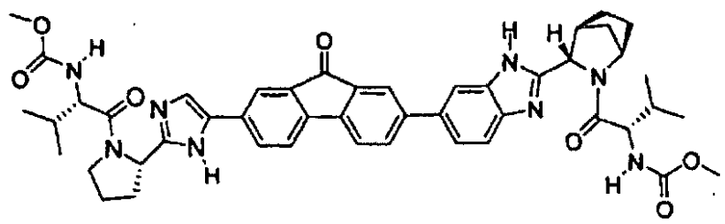
Metil éster del ácido (1-{2-[5-(9,9-Difluoro-7-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (Ejemplo **DK**): Se agregó HCl 4N en dioxano (2 mL) a terc-butil éster del ácido 2-(5-{9,9-Difluoro-7-[2-(2-Boc-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-9H-fluoren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (361 mg, 0.482 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y secada durante la noche al vacío. El residuo se disolvió en DMF (5 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (2 eq., 169 mg), diisopropil etilamina (6 eq., 0.5 mL), seguida por HATU (2 eq., 367 mg). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos. La mezcla de reacción se disolvió en etil acetato y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 0 a 20% MeOH/etil acetato), seguida por HPLC preparativa de fase reversa (GEMINI, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar metil éster del ácido (1-{2-[5-(9,9-Difluoro-7-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (285 mg, 59%).

RMN ^1H: 300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ: 8.05-7.82 (m, 9H), 5.40-5.22(m, 2H), 4.72(m,1H), 4.39(d, 1H), 4.239d, 1H), 4.17(m, 1H), 3.91(m, 2H), 3.62 (d, 6H), 2.98(m,1H), 2.58 (m, 1H), 2.37-2.18 (m, 4H), 2.18-1.92(m, 4H), 1.80(m, 2H), 1.09-0.85 (m, 12 H). RMN ^{19}F: 300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ: -112.88. LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{47}H_{52}F_2N_8O_6$ 862.96; Encontrado: 863.5 ($M+H^+$).

Ejemplo DL



metil éster del ácido (1-{2-[5-(9,9-Difluoro-7-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico



metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-9-oxo-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

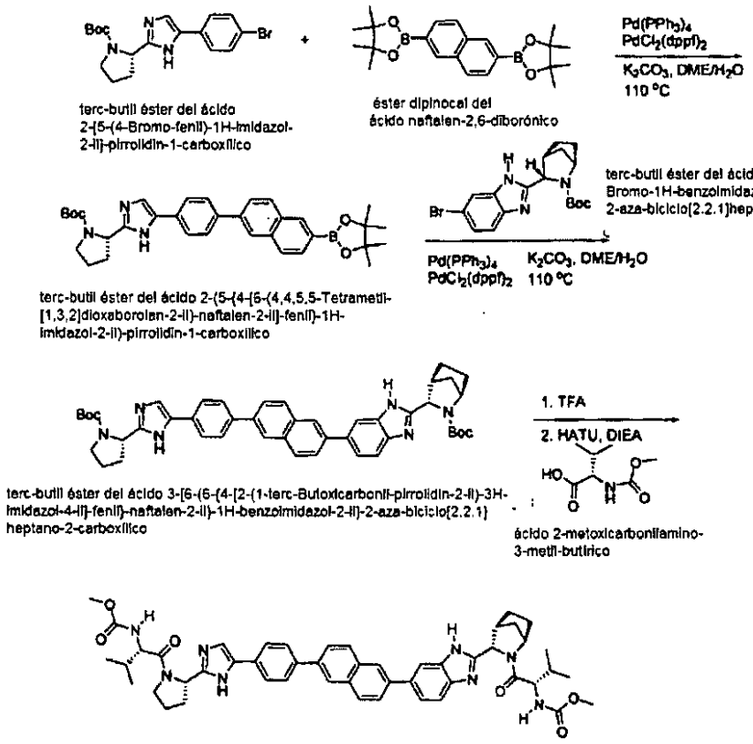
Metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-9-oxo-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (Ejemplo **DL**):

El metil éster del ácido (1-{2-[5-(9,9-Difluoro-7-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (10 mg) se disuelve en MeCN (1mL) y agua (1 mL). Se agregó 1 gota de TFA. La mezcla

se trató con luz UV de longitud de onda larga a temperatura ambiente por 2 horas. La reacción cruda se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa (GEMINI, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-9-oxo-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (Ejemplo **DL**) (3.7 mg).

RMN ^1H: 300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ: 8.05-7.82 (m, 9H), 5.27(m, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.37(d,1H), 4.23(d, 1H), 4.19(m, 1H), 3.91(m, 2H), 3.62 (d, 6H), 2.98(m,1H), 2.58 (m, 2H), 2.37-2.18 (m, 4H), 2.18-1.92(m, 4H), 1.80(m, 2H), 1.09-0.85 (m, 12 H). LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{47}H_{52}F_2N_8O_6$ 840.97; Encontrado: 841.6 ($M+H^+$).

Ejemplo DM



terc-butil éster del ácido 2-(5-{4-[6-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico: Una mezcla de terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (1.079g, 2.737 mmol), éster dominical del ácido naftalen-2,6-diborónico (5 eq., 5.2 g, 13.68 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio(II) (5%, 96 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (5%, 158 mg) y carbonato de potasio (5 eq., 757 mg) en 40 mL de DME y 10 mL de agua se calentó hasta 110°C bajo Argón por 2 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y diluida con etil acetato y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 100% etil acetato/hexano) para dar terc-butil éster del ácido 2-(5-{4-[6-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (730 mg, rendimiento 47%). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{34}H_{40}BN_3O_4$: 565.51; Encontrado: 566.1 ($M+H^+$).

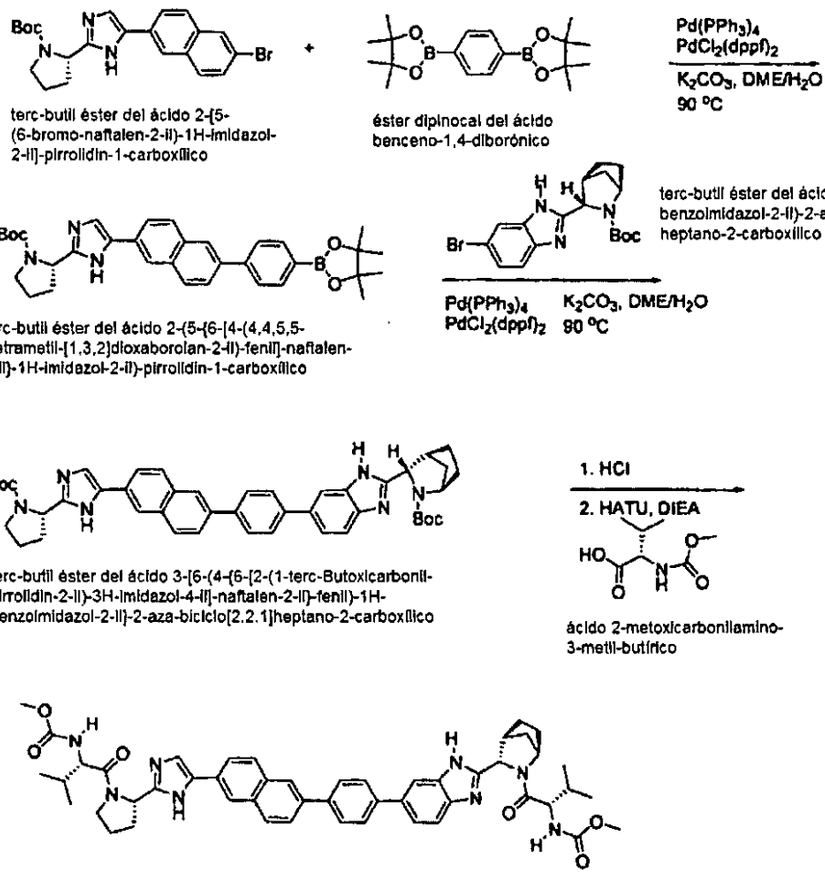
terc-butil éster del ácido 3-[6-(6-{4-[2-(1-terc-Butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-naftalen-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico: Una mezcla de terc-butil éster del ácido 2-(5-{4-[6-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (216 mg, 0.382 mmol), terc-butil éster del ácido 3-(6-Bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (1 eq., 150 mg, 0.382 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) (5%, 16 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (5%, 22 mg) y carbonato de potasio (2 eq., 106 mg) en 4 mL de DME y 1 mL de agua se calentó hasta 90°C bajo Argón por 5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y diluida en etil acetato y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 100% etil

acetato/hexano) para dar terc-butil éster del ácido 3-[6-(6-{4-[2-(1-terc-Butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-naftalen-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (100 mg, rendimiento 35%). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{46}H_{50}N_6O_4$: 750.93; Encontrado: 751.2 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido [1-(3-{6-[6-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (Ejemplo **DM**): Se agregó TFA (2 mL) a terc-butil éster del ácido 3-[6-(6-{4-[2-(1-terc-Butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-naftalen-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (100 mg, 0133 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y secada durante la noche al vacío. El residuo se disolvió en DMF (2 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (2 eq., 47 mg), diisopropil etilamina (6 eq., 0.14 mL), seguida por HATU (2 eq., 101 mg). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó en etil acetato y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (GEMINI, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar metil éster del ácido [1-(3-{6-[6-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (Ejemplo **DM**) (19.7 mg, 17%).

RMN ^{1}H: 300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ: 8.13-7.82 (m, 14H), 5.40-5.22(m, 2H), 4.98(m,1H), 4.72(m, 1H), 4.38(d, 1H), 4.22(m, 1H), 4.10(m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.66(d, 6H), 2.98(m,1H), 2.58 (m, 1H), 2.37-2.18 (m, 4H), 2.18-1.92(m, 4H), 1.80(m, 2H), 1.09-0.85 (m, 12 H). LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{50}H_{56}N_8O_6$: 865.03; Encontrado: 866.3 ($M+H^+$).

Ejemplo DN



terc-butil éster del ácido 2-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

éster dipinocal del ácido benceno-1,4-diborónico

terc-butil éster del ácido 3-(6-Bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1] heptano-2-carboxílico

terc-butil éster del ácido 2-(5-{6-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico

terc-butil éster del ácido 3-[6-(4-{6-[2-(1-terc-Butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-naftalen-2-il}-fenil)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico

metil éster del ácido [1-(3-{6-[4-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

terc-butil éster del ácido 2-(5-{6-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico: Una mezcla de terc-butil éster del ácido 2-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (615 mg, 1.39 mmol), éster dipinocal del ácido benceno-1,4-diborónico (5 eq., 2.3 g, 6.95 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio(II) (5%, 57 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (5%, 80 mg) y carbonato de potasio (3 eq., 576 mg) en 20 mL de DME y 10 mL de agua se calentó hasta 90°C bajo Ar por 1 hora. La mezcla de reacción fue enfriada y

diluida en etil acetato y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 100% etil acetato/hexano) para dar terc-butil éster del ácido 2-(5-{6-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (488 mg, rendimiento 62%). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{34}H_{40}BN_3O_4$: 565.51; Encontrado: 566.2 ($M+H^+$).

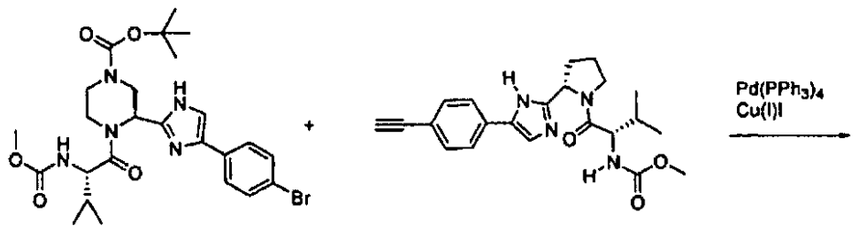
terc-butil éster del ácido 3-[6-(4-{6-[2-(1-terc-Butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-naftalen-2-il}-fenil)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico: Una mezcla de terc-butil éster del ácido 2-(5-{6-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (248 mg, 0.438 mmol, 1.1 eq.), terc-butil éster del ácido 3-(6-Bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (1 eq., 156 mg, 0.399 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio(II) (3%, 10 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (3%, 14 mg) y carbonato de potasio (3.3 eq., 182 mg) en 4 mL de DME y 2 mL de agua se calentó hasta 90°C bajo Argon por 1 hora. La mezcla de reacción fue enfriada y diluida en etil acetato y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 100% etil acetato/hexano) para dar terc-butil éster del ácido 3-[6-(4-{6-[2-(1-terc-Butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-naftalen-2-il}-fenil)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (178 mg, rendimiento 59%). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{46}H_{50}N_6O_4$: 750.93; Encontrado: 751.3 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido [1-(3-{6-[4-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil-propil]-

carbámico (Ejemplo **DN**): Se agregó HCl 4N en dioxano (1 mL) a terc-butil éster del ácido 3-[6-(6-{4-[2-(1-terc-Butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-naftalen-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (100 mg, 0133 mmol) en 2 mL de DCM y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y secada durante la noche al vacío. El residuo se disolvió en DMF (2 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (2 eq., 83 mg), diisopropil etilamina (6 eq., 0.25 mL), seguida por HATU (2 eq., 180 mg). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos. La mezcla de reacción se disolvió en etil acetato y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (GEMINI, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar metil éster del ácido [1-(3-{6-[4-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (Ejemplo **DN**) (102 mg, 50%).

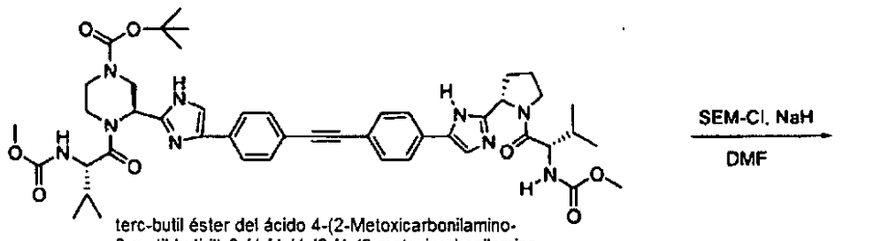
RMN ^1H: 300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ: 8.13-7.82 (m, 14H), 5.40-5.22(m, 2H), 4.98(m,1H), 4.72(m, 1H), 4.38(d, 1H), 4.22(m, 1H), 4.10(m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.66(d, 6H), 2.98(m,1H), 2.58 (m, 1H), 2.37-2.18 (m, 4H), 2.18-1.92(m, 4H), 1.80(m, 2H), 1.09-0.85 (m, 12 H). LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{50}H_{56}N_8O_6$: 865.03; Encontrado: 866.4 ($M+H^+$).

Ejemplo DO

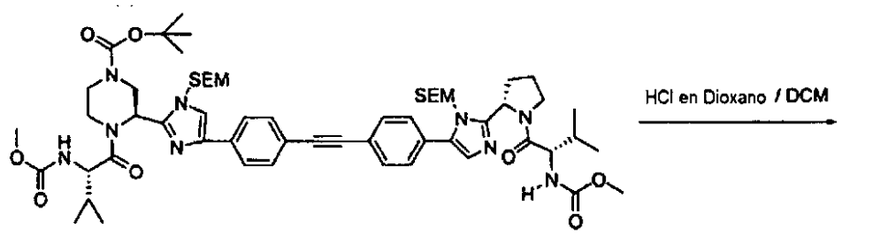


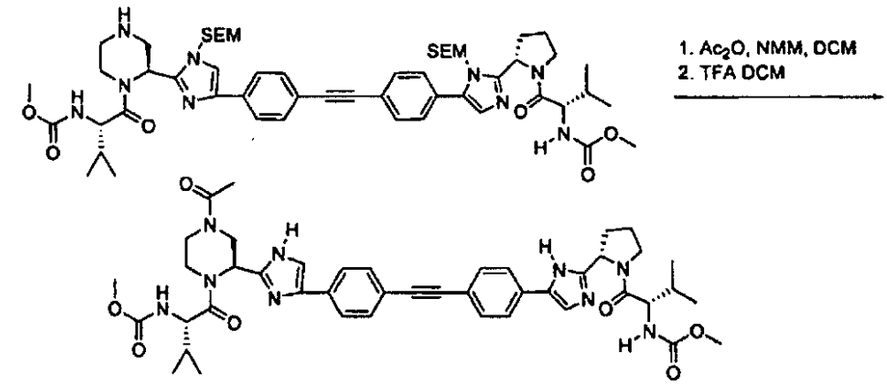
terc-butil éster del ácido 3-[4-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico

metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-Etinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico



terc-butil éster del ácido 4-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-piperazin-1-carboxílico





metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-Acetil-1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-piperazin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

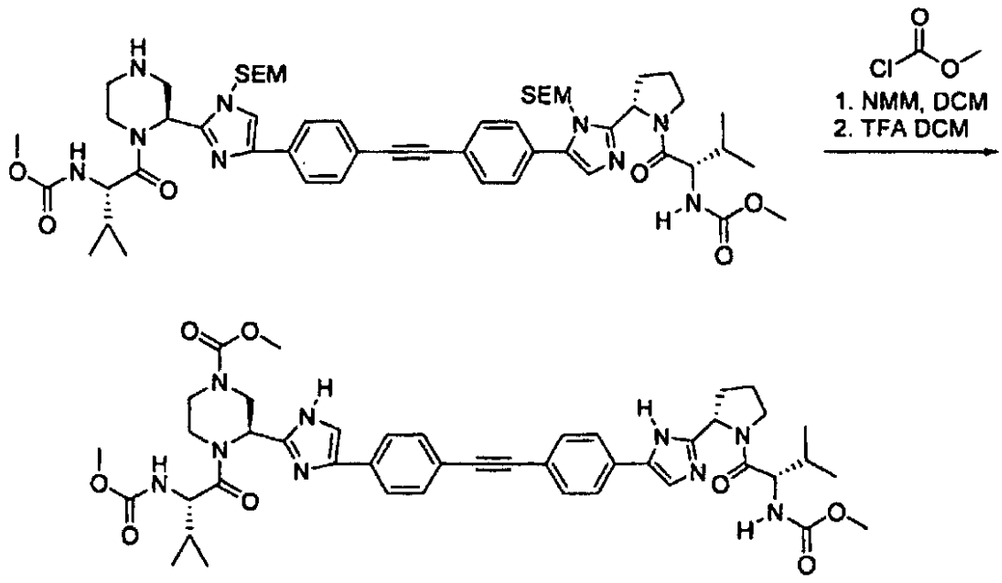
terc-butil éster del ácido 4-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-piperazin-1-carboxílico: terc-butil éster del ácido 3-[4-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-piperazin-1-carboxílico (600 mg, 1.06 mmol) se combinó con metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-Etinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (503 mg, 1.27 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (122 mg, 0.106 mmol) bajo una atmósfera de argón. Se agregó DMF (desgasificado con Argón) seguido por trietilamina (1.47 mL, 10.6 mmol) y yoduro de cobre(I) (20.0 mg, 0.106 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C. Después de 20 minutos, los volátiles fueron removidos *al vacío* y el material crudo fue semi-purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc MeOH 10%o / hexanos) para dar el producto terc-butil éster del ácido 4-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-piperazin-1-carboxílico (542 mg). LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{47}H_{59}N_9O_8$: 878.0 (M^+); Encontrado: 878.5 ($M+H^+$).

Intermediario de imidazol SEM protegido: El terc-butil éster del ácido 4-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-piperazin-1-carboxílico (512 mg, 0.586 mmol) se disolvió en DMF (10 mL). Se agregó hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 56 mg) a 0 °C, seguido por SEM-Cl (0.217 mL). Después de dos horas, los solventes fueron removidos *al vacío* y el material crudo se dividó entre DCM y agua. La capa orgánica fue secada y el material crudo fue purificado mediante cromatografía instantánea en gel de sílice para dar 591 mg del producto de imidazol SEM protegido. LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{59}H_{87}N_9O_{10}Si_2$: 1138.6 ($M^+$); Encontrado: 1138.7 ($M+H^+$).

Material de-Boc piperazina: El material de imidazol SEM protegido se disolvió en DCM (2.5 mL) a temperatura ambiente. Se agregó HCl (4M en dioxano, 5 mL) y continuó la agitación de la suspensión resultante a temperatura ambiente. Después de 60 minutos todos los volátiles fueron removidos al vacío y el material crudo se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-Acetil-1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-piperazin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (Ejemplo A): El material de-Boc piperazina anterior (139 mg, 0.129 mmol) se disolvió en DCM (3 mL) que contiene NMM (0.057 mL) a temperatura ambiente. Se agregó anhídrido acético (0.0183 mL) y la agitación a temperatura ambiente continuó. Después de 60 minutos todos los volátiles fueron removidos *al vacío* y el material crudo se disolvió en una mezcla de DCM (5 mL) y TFA (5 mL). La agitación a temperatura ambiente continuó. Después de 16 horas, los volátiles fueron removidos *al vacío* y el material fue purificado mediante RP-HPLC (eluyente: agua / MeCN p/ 0.1% TFA). Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y liofilizadas para dar el producto metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-Acetil-1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-piperazin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (ejemplo **DO**) como una sal de TFA (15.7 mg).
LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{44}H_{53}N_9O_7$: 819.9 (M^+); Encontrado: 820.4 ($M+H^+$).
RMN ^{1}H: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 8.07 (m, 2 H), 7.91-7.68 (m, 10H), 7.28 (m, 2H), 5.64 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.17 (m, 2H), 4.23 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.85 (m,1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.49-3.45 (m, 2H), 3.15-3.02 (m, 3H), 2.77 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.29-2.01 (m, 5H), 1.07-0.83 (m, 12H) ppm.

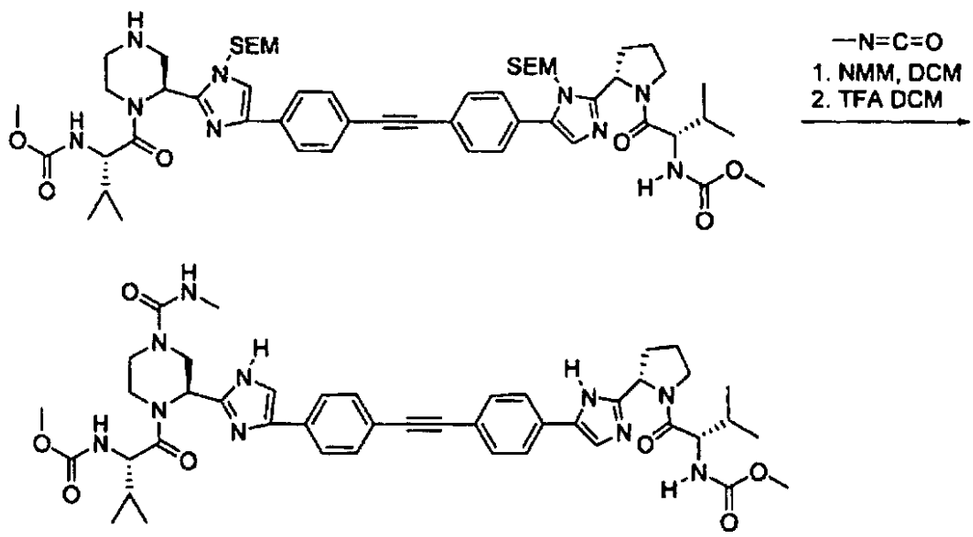
Ejemplo DP



Metil éster del ácido 4-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-piperazin-1-carboxílico

Metil éster del ácido 4-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo DP): Se preparó de manera similar a l metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-Acetil-1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-piperazin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (ejemplo **DO**) reemplazando el anhídrido acético con metilcloro formiato. LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{44}H_{53}N_9O_8$: 835.4 (M^+); Encontrado: 835.9 ($M+H^+$). RMN ^{1}H: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 8.08 (m, 1 H), 7.76-7.54 (m, 10H), 7.30 (m, 2H), 5.58 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.95 – 3.75 (m, 4H), 3.50 (m, 9H), 2.29 (m, 1H), 2.13-1.95 (m, 4H), 0.87-0.68 (m, 12H) ppm.

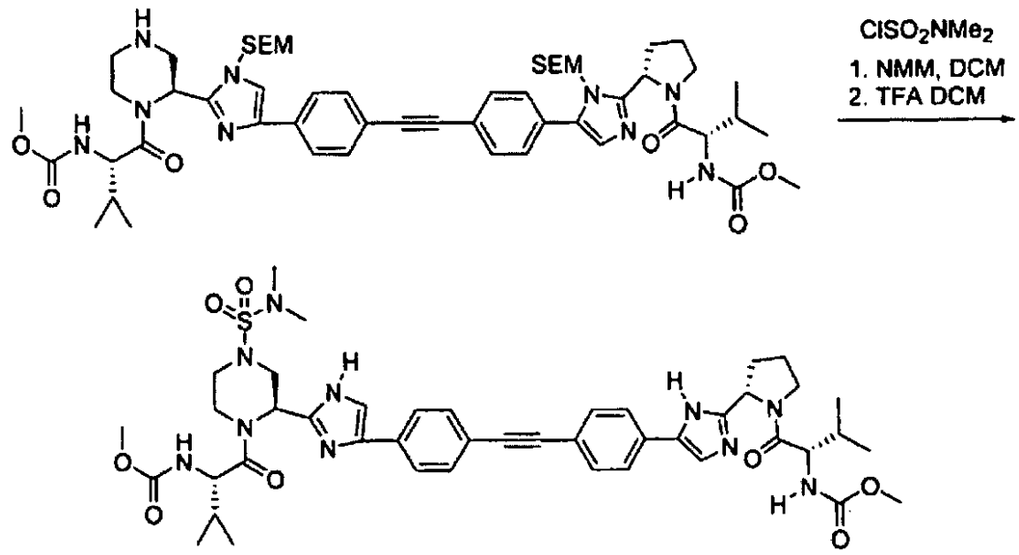
Ejemplo DQ



Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-metilcarbamoil-piperazin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-metilcarbamoil-piperazin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (Ejemplo DQ): Se preparó de manera similar al metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-acetil-1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-piperazin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (ejemplo **DO**), reemplazando el anhídrido acético con isocianatometano. LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{44}H_{54}N_{10}O_7$: 834.9 (M^+); Encontrado: 835.4 (M^+). RMN ^{1}H: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 8.08 (m, 1 H), 7.77-7.36 (m, 10H), 7.36 – 7.24 (m, 2H), 5.51 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.95 – 3.75 (m, 4H), 3.52 – 3.48 (m, 9H), 2.34 (m, 1H), 2.13-1.96 (m, 4H), 0.90-0.78 (m, 12H) ppm.

Ejemplo DR



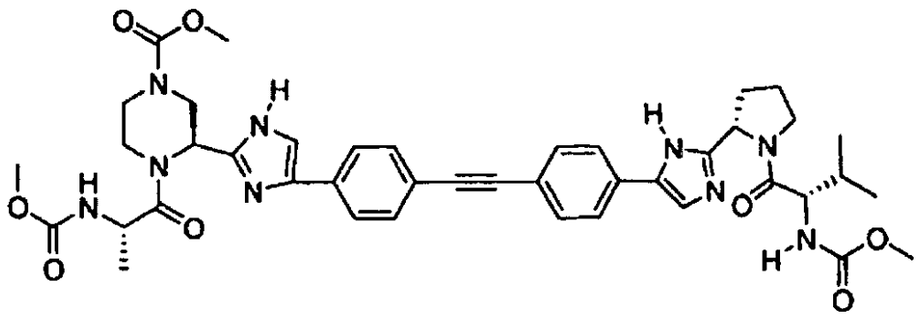
Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-Dimetilsulfamoil-1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-piperazin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-Dimetilsulfamoil-1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-piperazin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (Ejemplo **DR**): Se preparó de manera similar al metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-acetil-1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-piperazin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (ejemplo **DO**), reemplazando el anhídrido acético con N,N-dimetil sulfurilamido cloruro.

LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{44}H_{56}N_{10}O_8S$: 885.0 (M^+); Encontrado: 885.4 (M^+).

RMN ^{1}H: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 8.05 (m, 1 H), 7.91-7.52 (m, 10H), 7.32 – 7.28 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.39 - 4.06 (m, 4H), 3.95 – 3.75 (m, 4H), 3.52 – 3.48 (m, 6H), 2.86 -46 (m, 6H), 2.12-1.95 (m, 4H), 0.94-0.76 (m, 12H) ppm.

Ejemplo DS



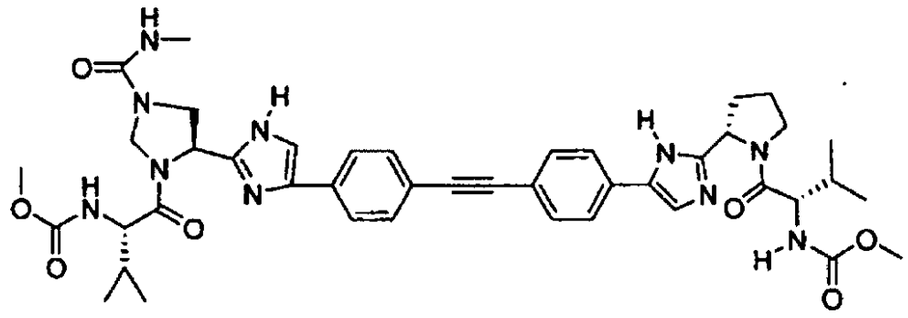
Metil éster del ácido 3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-4-(2-metoxicarbonilamino-propionil)-piperazin-1-carboxílico

Metil éster del ácido 3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-4-(2-metoxicarbonilamino-propionil)-piperazin-1-carboxílico (ejemplo **DS**) se preparó de manera similar al metil éster del ácido 4-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-piperazin-1-carboxílico (ejemplo **DP**), reemplazando el carbamato derivado de valina con el carbamato derivado de alanina correspondiente.

LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{40}H_{49}N_9O_8$: 783.8 (M^+); Encontrado: 784.3 ($M+H^+$).

RMN ^{1}H: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 8.08 (m, 1 H), 7.95-7.80 (m, 10H), 7.47 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.89 – 3.80 (m, 5H), 3.50 – 3.30 (m, 9H), 2.29 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 4H), 1.21 (m, 3H) 0.81-0.75 (m, 6H) ppm.

Ejemplo DT



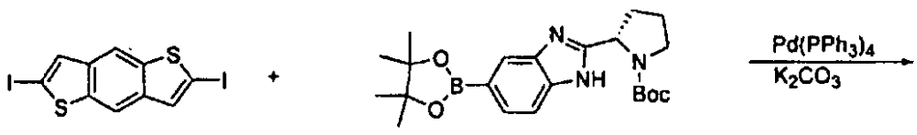
Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-{4-[3'-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1'-metilcarbamoil-2',3',4',5'-tetrahidro-1H,1'H-[2,4']biimidazolil-4-il]-feniletinil}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-{4-[3'-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1'-metilcarbamoil-2',3',4',5'-tetrahidro-1H,1'H-[2,4']biimidazolil-4-il]-feniletinil}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (ejemplo DT) se preparó de manera similar al metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-metilcarbamoil-piperazin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (ejemplo **DQ**), reemplazando el ácido piperazin carboxílico con el derivado de 4-amino-pirrolidina correspondiente, usando la metodología descrita en los ejemplos BU y DO.

LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{43}H_{52}N_{10}O_7$: 820.9 (M^+); Encontrado: 821.4 (M^+).

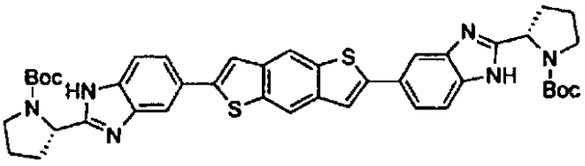
RMN ^{1}H: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 8.05 (m, 1 H), 7.91 (s, 1H), 7.77-7.50 (m, 10H) 7.32 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.21 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.95 – 3.75 (m, 2H), 3.51 (s, 6H), 2.57 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 4H), 0.94-0.77 (m, 12H) ppm.

Ejemplo DU

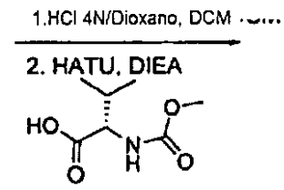


2,6-diyodo-1,5-ditia-s-indaceno

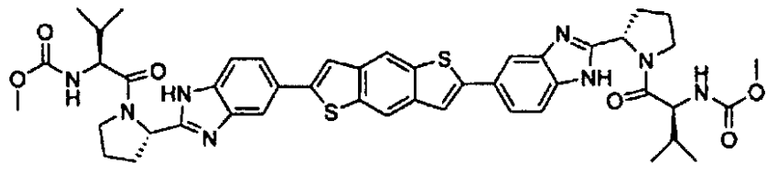
terc-butil éster del ácido 2-[5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico



terc-butil éster del ácido 2-(5-{6-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-1,5-ditia-s-indacen-2-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico



ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico



metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}-1,5-ditia-s-indacen-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

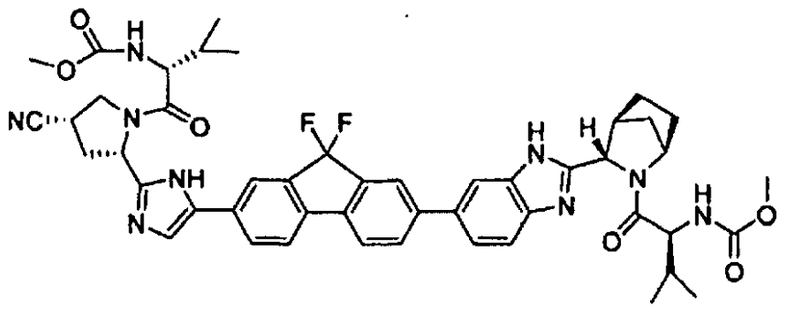
terc-butil éster del ácido 2-(5-{6-[2-(1-boc-pirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-1,5-ditia-s-indacen-2-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico: El 2,6-diyodo-1,5-ditia-s-indaceno (117 mg, 0.263 mmol), terc-butil éster del ácido 2-[5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (109 mg, 0.263 mmol) , $Pd(PPh_3)_4$ (9.1 mg), K_2CO_3 (69 mg, 0.52 mmol), se disolvieron en tolueno (5 mL) / agua (1 mL) bajo una atmósfera de argón. La mezcla se calentó por 30 minutos a 130 °C (microondas) y 30 minutos a 140 °C. Se removieron todos los volátiles *al vacío* y se purificaorn mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos) para dar el producto terc-butil éster del ácido 2-(5-{6-[2-(1-

Boc-pirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-1,5-ditia-s-indacen-2-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (36.3 mg).
LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{42}H_{44}S_2N_6O_4$: 760.3 (M^+); Encontrado: 761.3 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}-1,5-ditia-s-indacen-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (Ejemplo DU): terc-butil éster del ácido 2-(5-{6-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-1,5-ditia-s-indacen-2-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (36 mg) se disolvió en DCM (3 mL) y se agregó HCl en dioxano (4M, 4 mL) y la agitación a temperatura ambiente continuó. Después de 20 minutos, todos los volátiles fueron removidos *al vacío*. El material crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

El material crudo anterior se disolvió en DMF (3 mL) y se añadió NMM (0.025 mL). Se agregó una solución de ácido 2-(*L*) metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (17 mg, 0.094 mmol), HATU (36 mg, 0.094 mmol) y se agregó NMM (0.025 mL) en DMF (1 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la reacción fue diluida con EtOAc y se lavó con solución acuosa de bicarbonato, solución acuosa de LiCl (5%), salmuera, y fue secada sobre sulfato de sodio. La filtración y remoción de los solventes *al vacío* produjo el material crudo, que fue purificado mediante RP-HPLC (eluyente: agua / MeCN p/ 0.1% TFA) para dar el producto metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}-1,5-ditia-s-indacen-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (3.8 mg).
LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{46}H_{50}N_8O_6S_2$: 875.1 (M^+); Encontrado: 875.4 ($M+H^+$).
RMN ^{1}H: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 8.41 (s, 2 H), 7.94 – 7.91 (m, 4H), 7.73-7.67 (m, 4H), 7.31 (m, 2H), 5.19 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.85 (m, 4H), 3.51 (s, 6H), 2.31-1.82 (m, 10H), 0.94-0.77 (m, 12H) ppm.

Ejemplo DV



Metil éster del ácido (1-{3-[6-(7-{2-[4-Ciano-1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

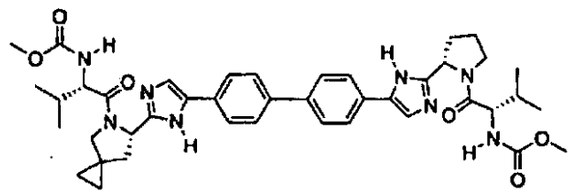
Metil éster del ácido (1-{3-[6-(7-{2-[4-Ciano-1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (Ejemplo **DV**) se preparó de manera similar al metil éster del ácido (1-{2-[5-(9,9-Difluoro-7-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (Ejemplo **DK**), reemplazando el derivado de prolina con el derivado 4-ciano-prolina correspondiente.

LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{48}H_{51}F_2N_9O_6$: 887.9 (M^+); Encontrado: 888.3 ($M+H^+$).

RMN ^{1}H: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 8.10-7.95 (m, 8H), 7.70 (s, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 5.12 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H) 4.52 (s, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.94 (m,1H), 3.74 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.03 – 1.72 (m, 6H), 1.54 (m, 2H), 0.94 - 0.77 (m, 15H) ppm.

RMN ^{19}F: 282 MHz, (dmso-d_6) δ: -108.6 ppm [-74.3 ppm TFA].

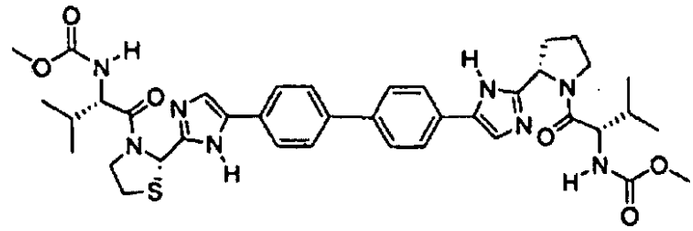
Ejemplo DW



Metil éster del ácido (1-{6-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Metil éster del ácido (1-{6-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (Ejemplo **DW**) se preparó de manera similar al metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-{2-[2-Hidroxi-1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-etil]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico, reemplazando el ácido carboxílico derivado de oxazolidina con el derivado de 4-ciclopropil-prolina correspondiente y usando HCl en dioxano para la Boc deprotección. LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{42}H_{52}N_8O_6$: 764.9 (M^+); Encontrado: 765.3 ($M+H^+$). RMN ^{1}H: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 8.08 (m, 2 H), 7.91-7.84 (m, 10H) 7.33 (m, 2H), 5.23 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.95 – 3.75 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 2.40 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 4H), 0.94-0.80 (m, 12H), 0.63 (m, 4H) ppm.

Ejemplo DX



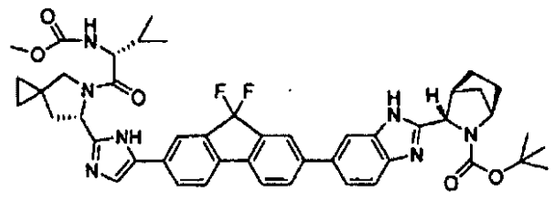
Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-tiazolidin-3-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico acid metil éster

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-tiazolidin-3-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (Ejemplo **DX**) se preparó de manera similar al metil éster del ácido (1-{6-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (Ejemplo **DW**), reemplazando el ácido ciclopropil prolina carboxílico con el derivado de tiazolidina correspondiente.

LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{39}H_{48}N_8O_6S$: 756.9 (M^+); Encontrado: 757.0 (M^+).

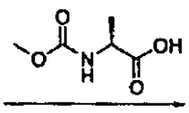
RMN ^{1}H: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 8.06 (m, 2 H), 7.86-7.70 (m, 10H), 7.45 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.18 – 4.08 (m, 4H), 3.80 (m, 2H), 3.56 (s, 6H), 3.30 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 5H), 0.94-0.75 (m, 12H) ppm.

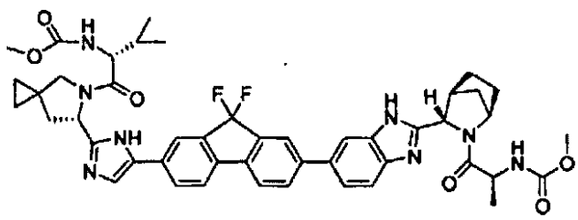
Ejemplo DY



terc-butil éster del ácido 3-[6-(9,9-Difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

1. HCl Dioxano/ DCM
2. HATU, DIEA, DMF





metil éster del ácido (1-{6-[5-(9,9-Difluoro-7-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-propionil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Metil éster del ácido (1-{6-[5-(9,9-Difluoro-7-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-propionil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico:

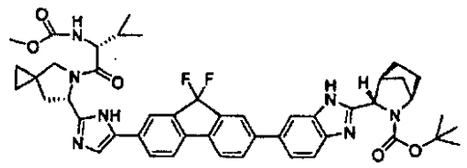
terc-butil éster del ácido 3-[6-(9,9-Difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (57.6 mg, 0.068 mmol) se disolvió en DCM (1 mL) y se agregó HCl en dioxano (4M, 1 mL) y la agitación a temperatura ambiente continuó. Después de 45 minutos, todos los volátiles fueron removidos *al vacío*. El material crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. El material crudo se disolvió en DMF (1.0 mL) y se añadió DIEA (26.4 mg, 0.204 mmol). Se adicionó una solución de ácido 2-(*L*) metoxicarbonilamino-propiónico (9.95 mg, 0.068 mmol), HATU (25.9 mg, 0.068 mmol) y DIEA (8.8 mg, 0.068 mmol) en DMF (1 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, la reacción fue diluida con EtOAc y se lavó con solución acuosa de bicarbonato, solución acuosa de LiCl (5%), salmuera, y fue secada sobre sulfato de sodio. La filtración y remoción de los solventes *al vacío* produjo el material crudo, que fue purificado mediante RP-HPLC (eluyente: agua/MeCN p/ 0.1% TFA) para dar el producto metil éster del ácido (1-{6-[5-(9,9-Difluoro-7-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-propionil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (25.4 mg) como una sal de TFA.

LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{47}H_{50}F_2N_8O_6$: 860.9 (M^+); Encontrado: 861.8 ($M+H^+$).

RMN ^{1}H: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 8.20-7.99 (m, 8H), 7.73 (s, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 5.24 (dd, J = 7.2 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H) 4.50 (s, 1H), 4.41 (m,1H), 4.02 (m, 1H), 3.85 (m,1H), 3.74 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.77 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.09 – 2.04 (m, 2H), 1.88 – 1.79 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 1.25 (d, J= 7.8 Hz, 3H), 0.94 - 0.77 (m, 9H) 0.63 (m, 4H) ppm.

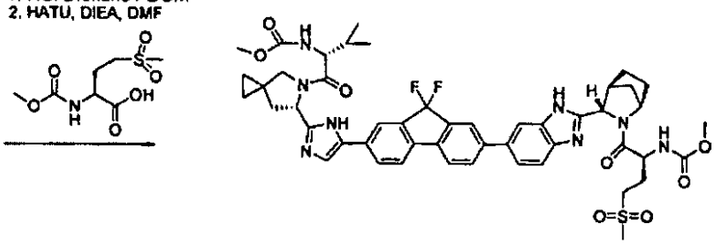
RMN ^{19}F-NMR: 282 MHz, (dmso-d_6) δ: -109.1 ppm [-74.8 ppm TFA].

Ejemplo DZ



terc-butil éster del ácido 3-[6-(9,9-Difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro [2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

1. HCl Dioxano / DCM
2. HATU, DIEA, DMF



metil éster del ácido (1-{6-[5-(9,9-Difluoro-7-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-4-metilsulfonil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4] heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Metil éster del ácido (1-{6-[5-(9,9-Difluoro-7-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-4-metilsulfonil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico:

terc-butil éster del ácido 3-[6-(9,9-Difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (55.6 mg, 0.067 mmol) se disolvió en DCM (1 mL) y se agregó HCl en dioxano (4M, 1 mL) y la agitación a temperatura ambiente continuó. Después de 30 minutos, todos los volátiles fueron removidos *al vacío*. El material crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. El material crudo se disolvió en DMF (1.0 mL) y se añadió DIEA (25.8 mg, 0.201 mmol). Se adicionó una solución de ácido 2-(*L*) metoxicarbonilamino-4-metil-sulfonil-butírico (15.9 mg, 0.067 mmol), HATU (25.4 mg, 0.067 mmol) y se agregó DIEA (8.6 mg, 0.067 mmol) in DMF (1 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la reacción fue diluida con EtOAc y se lavó con solución acuosa de bicarbonato,

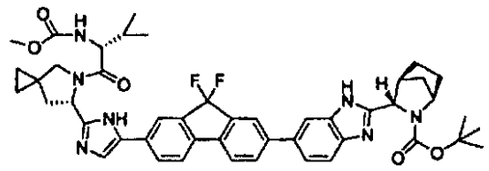
solución acuosa de LiCl (5%), salmuera, y fue secada sobre sulfato de sodio. La filtracióny remoción de los solventes *al vacío* produjo el material crudo, que fue purificado mediante RP-HPLC (eluyente: agua/MeCN p/ 0.1% TFA) para dar el producto metil éster del ácido (1-{6-[5-(9,9-Difluoro-7-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-4-metilsulfonil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (23 mg) como una sal de TFA.

LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{49}H_{54}F_2N_8O_8S$: 953.1 (M^+); Encontrado: 954.0 ($M+H^+$).

RMN ^{1}H: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 8.20-7.99 (m, 8H), 7.77 (s, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 5.25 (dd, J = 7.2 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H) 4.56 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.88 (m,1H), 3.72 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.09 – 2.04 (m, 2H), 1.88 – 1.79 (m, 4H), 1.56 (m, 1H), 0.94 - 0.77 (m, 9H) 0.63 (m, 4H) ppm.

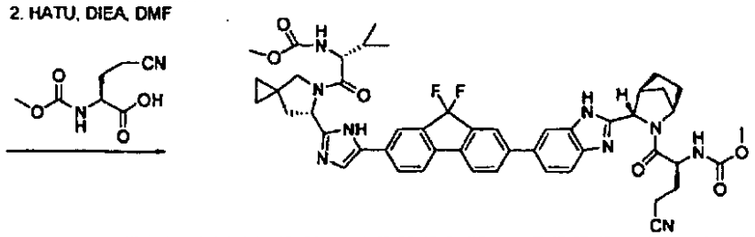
RMN ^{19}F: 282 MHz, (dmso-d_6) δ: -109.1 ppm [-74.8 ppm TFA].

Ejemplo EA



terc-butil éster del ácido 3-[6-(9,9-Difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo [2.2.1]heptano-2-carboxílico

1. HCl Dioxano / DCM
2. HATU, DIEA, DMF



metil éster del ácido (3-Ciano-1-{3-[6-(9,9-difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-propil)-carbámico

Metil éster del ácido (3-ciano-1-{3-[6-(9,9-difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-propil)-carbámico:

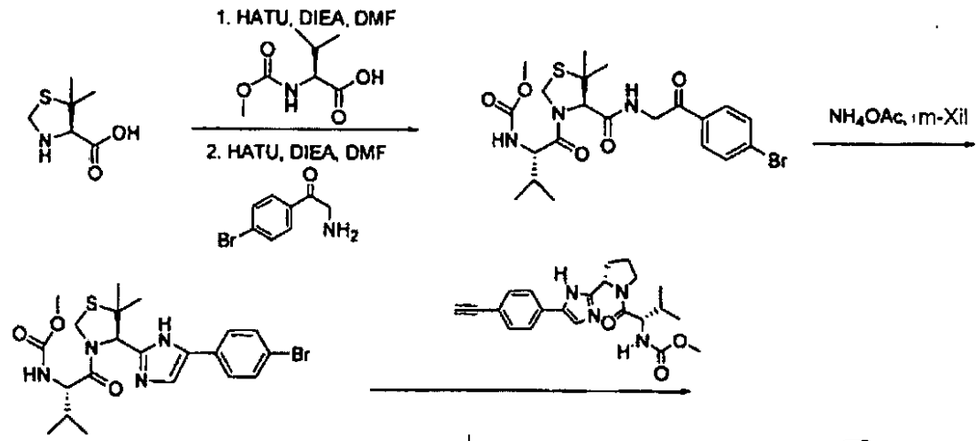
El terc-butil éster del ácido 3-[6-(9,9-Difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (61.9 mg, 0.074 mmol) se disolvió en DCM (1 mL) y se agregó HCl en dioxano (4M, 1 mL) y la agitación a temperatura ambiente continuó. Después de 30 minutos, todos los volátiles fueron removidos *al vacío*. El material crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. El material crudo se disolvió en DMF (1.0 mL) y se añadió DIEA (28.5 mg, 0.186 mmol). SE agregó una solución de ácido 2-(*L*) metoxicarbonilamino-3-ciano-butírico (13.8 mg, 0.074 mmol), HATU (28.3 mg, 0.074 mmol) y DIEA (9.5 mg, 0.074 mmol) en DMF (0.5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la reacción fue diluida con EtOAc y se lavó con solución acuosa de bicarbonato, solución acuosa de LiCl (5%), salmuera, y fue secada sobre sulfato de sodio. La filtración y remoción de solventes *al vacío* produjo el material crudo, que fue purificado mediante RP-HPLC (eluyente: agua / MeCN p/ 0.1% TFA) para dar el producto metil éster del ácido (3-Ciano-1-{3-[6-(9,9-difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-propil)-carbámico (33.1 mg) como una sal de TFA.

LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{49}H_{51}F_2N_9O_6$: 899.9 (M^+); Encontrado: 900.4 ($M+H^+$).

RMN ^{1}H: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 8.20-7.99 (m, 8H), 7.76 (s, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 5.25 (dd, J = 7.2 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H) 4.55 (s, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.86 (m,1H), 3.74 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.77 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.88 – 1.79 (m, 4H), 1.54 (m, 1H), 0.94 - 0.77 (m, 9H) 0.63 (m, 4H) ppm.

RMN ^{19}F: 282 MHz, (dmso-d_6) δ: -109.1 ppm [-74.7 ppm TFA].

Ejemplo EB



Metil éster del ácido (1-{4-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5,5-dimetil-tiazolidin-3-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Metil éster del ácido [1-(4-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-5,5-dimetil-tiazolidin-3-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

Metil éster del ácido (1-{4-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5,5-dimetil-tiazolidin-3-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico:

El ácido 5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico (1.1 g, 6.91 mmol) y DIEA (891 mg, 6.91 mmol) se agregaron como una suspensión de DMF (5 mL) a una solución premezclada de *N*-(metilcarbamoil)(*L*)-valina (1.21 g, 6.91 mmol), HATU (2.26g, 6.91 mmol) y DIEA (891 mg, 6.91 mmol) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, se agregaron HATU (2.26g, 6.91 mmol) y DIEA (891 mg, 6.91 mmol) adicionales y la agitación a temperatura ambiente continuó. Después de 5 minutos, se agregó una suspensión de sal de clorhidrato de amino-(4'bromo) acetofenona (1.72 g, 6.91 mmol) y DIEA (891 mg, 6.91 mmol) en DMF (3 mL). La agitación a temperatura ambiente continuó. Después de 10 minutos, todos los volátiles fueron removidos *al vacío* y el material crudo fue tomado en EtOAc. La capa orgánica fue lavada con ácido clorhídrico acuoso (0.1M),

solución acuosa de cloruro de litio (5%), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, salmuera y fue secada sobre sulfato de sodio. La filtración y evaporación de los solventes produjo el material crudo. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente EtOAc / hexanos) dio el producto (3.46 g, 6.73 mmol).

LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{21}H_{28}BrN_3O_5S$: 514.3 (M^+); Encontrado: 515.4 / 513.4 ($M+H^+$).

El producto del paso anterior (1.04mg, 1.94 mmol) se disolvió en m-xilenos (9.0 mL) y se calentó a 135 °C. Se agregó acetato de amonio sólido (700 mg, 9.07 mmol) y la reacción se agitó a 135 °C. Después de 240 minutos, la reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y los volátiles fueron removidos *al vacío*. El material crudo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexanos) para dar el producto metil éster del ácido (1-{4-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5,5-dimetil-tiazolidin-3-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (190 mg).

LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{21}H_{28}BrN_4O_3S$: 495.4 (M^+); Encontrado: 496.4 / 494.4 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido [1-(4-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-5,5-dimetil-tiazolidin-3-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico:

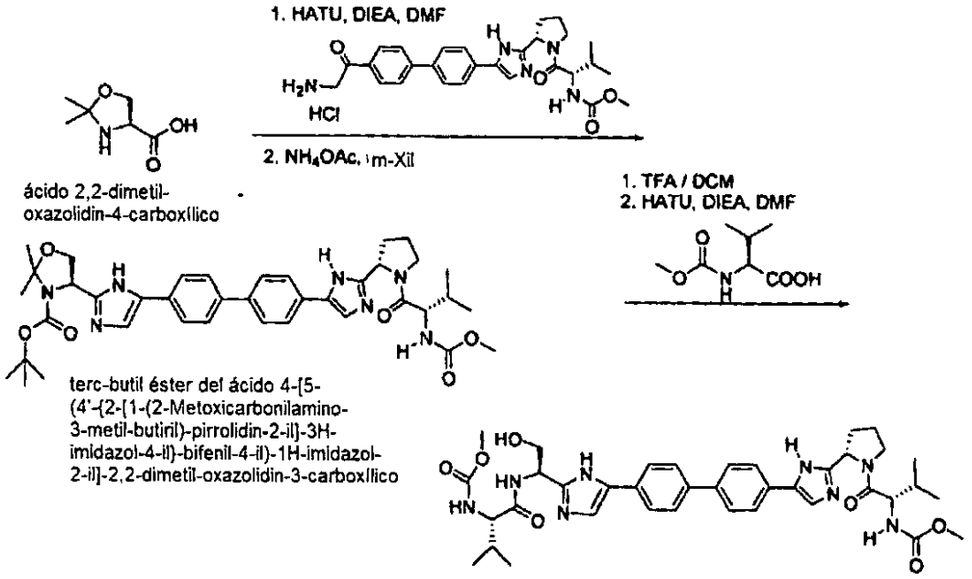
El metil éster del ácido (1-{4-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5,5-dimetil-tiazolidin-3-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (83 mg, 0.167 mmol) se combinó con metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-Etinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (66.0 mg, 0.167 mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (11.7 mg, 0.017 mmol) bajo una atmósfera de argón. Se añadió DMF (2.0 mL desgasificado con Argón) seguida por trietilamina (168 mg, 1.67 mmol) y yoduro de cobre(I) (3.2 mg, 0.017 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C. Después de 20 horas, los volátiles fueron removidos *al vacío* y el material crudo

fue semi-purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente EtOAc p MeOH 10% / hexanos) y purificado adicionalmente mediante RP-HPLC (eluyente: agua/ MeCN p 0.1% TFA) para dar el producto metil éster del ácido [1-(4-{5-[4-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-5,5-dimetil-tiazolidin-3-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (32.1 mg) como una sal de TFA.

LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{43}H_{52}N_8O_6S$: 808.9 (M^+); Encontrado: 809.9 ($M+H^+$).

RMN ^{1}H: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 8.09 (m, 2H), 7.83 – 7.69 (m, 12H), 7.56 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.12 (m, 2H), 5.01 (m, 1H) 4.01 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.09 – 2.04 (m, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.92 - 0.76 (m, 12H) ppm.

Ejemplo EC



ácido 2,2-dimetil-oxazolidin-4-carboxílico

terc-butil éster del ácido 4-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico

metil éster del ácido (1-{2-{5-(4'-{2-[2-Hidroxi-1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-etil]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

terc-butil éster del ácido 4-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico:

El ácido 2,2-dimetil-oxazolidin-4-carboxílico (350 mg, 1.02 mmol) se disolvió en DMF (2.5 mL) y se añadieron HATU (387 mg, 0.102 mmol) y DIEA (129.0 mg, 1.02 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por cinco minutos, después de lo cual se agregaron sal de clorhidrato del metil éster del ácido [1-(2-{5-[4'-(2-Amino-acetil)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (503 mg, 1.0 mmol) y DIEA (129.0 mg, 1.02 mmol) added. La agitación a temperatura ambiente continuó. Después de 18 horas, todos los volátiles fueron removidos *al vacío* y el material crudo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexanos) para dar el producto (323 mg). El material se disolvió en *m*-xilenos (5.0 mL) y se calentó a 135 °C. Se agregó acetato de amonio sólido (280 mg, 3.63 mmol) y la reacción se agitó a 135 °C. Después de 180 minutos, la reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y los volátiles fueron removidos *al vacío*. El material crudo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexanos) para dar el producto terc-butil éster del ácido 4-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico (123 mg, 0.172 mmol). LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{39}H_{49}N_7O_6$: 711.8 (M^+); Encontrado: 712.7 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-{2-[2-Hidroxi-1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-etil]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico:

terc-butil éster del ácido 4-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico (61 mg, 0.086 mmol) se disolvió en DCM (1 mL) y se agregó TFA (4M, 0.2 mL) y la agitación a 0 °C continuó. Después de 30 minutos, todos los volátiles fueron removidos *al vacío*. El material crudo se usó

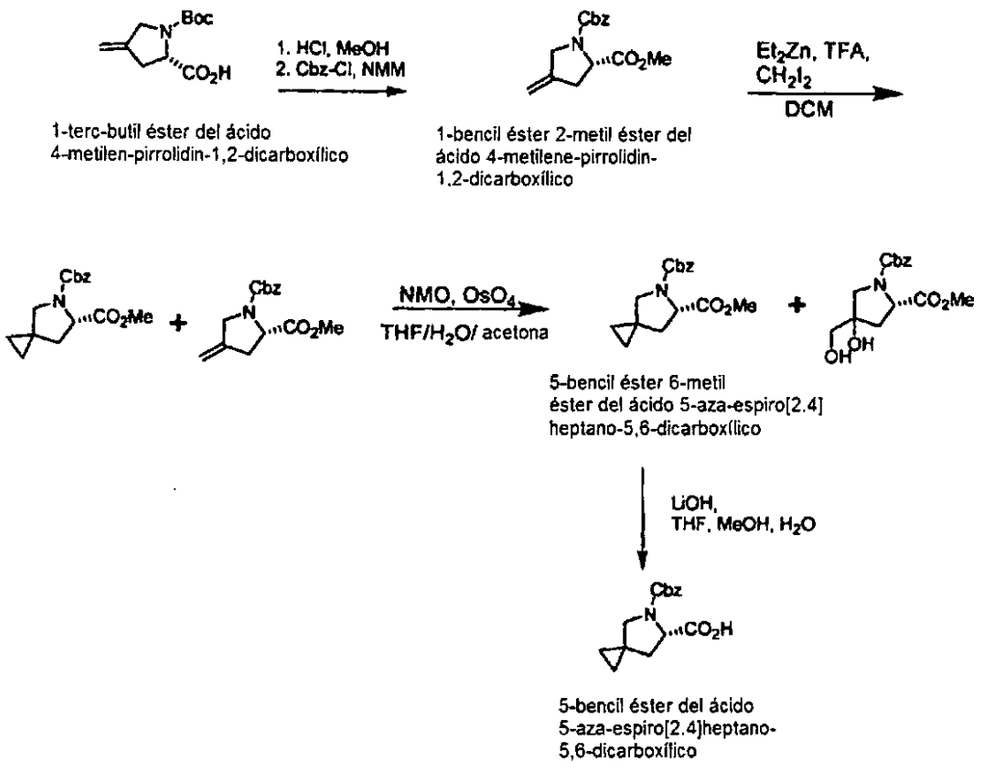
en el siguiente paso sin purificación adicional. El material crudo se disolvió en DMF (1.5 mL) y se agregó DIEA (33.0 mg, 0.255 mmol). Se añadió una solución de ácido 2- (*L*) metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (15.2 mg, 0.086 mmol), HATU (32.5 mg, 0.086 mmol) y DIEA (11.0 mg, 0.086 mmol) en DMF (0.5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la reacción fue diluida con EtOAc y se lavó con solución acuosa de bicarbonato, solución acuosa de LiCl (5%), salmuera, y fue secada sobre sulfato de sodio. La filtración y remoción de solventes *al vacío* produjo el material crudo, que fue purificado mediante RP-HPLC (eluyente: agua / MeCN p/ 0.1% TFA) para dar el producto metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-{2-[2-Hidroxi-1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-etil]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (11.2 mg) como una sal de TFA.

LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{38}H_{48}N_8O_7$: 728.8 (M^+); Encontrado: 729.7 ($M+H^+$).

RMN ^{1}H: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 8.62 (m, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.95 – 7.86 (m, 8H), 7.34 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 4.78 (s, 1H) 4.13 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.09 – 2.04 (m, 5H), 0.88 - 0.75 (m, 12H) ppm.

Ejemplo ED

Preparación del Intermediario 5-bencil éster 6-metil éster del ácido 5-aza-espiro[2.4]heptano-5,6-dicarboxílico



1-terc-butil éster del ácido 4-metilen-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

1-bencil éster 2-metil éster del ácido 4-metilene-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

5-bencil éster 6-metil éster del ácido 5-aza-espiro[2.4] heptano-5,6-dicarboxílico

5-bencil éster del ácido 5-aza-espiro[2.4]heptano-5,6-dicarboxílico

1-bencil éster 2-metil éster del ácido 4-metilene-pirrolidin-1,2-dicarboxílico:

1-terc-butil éster del ácido 4-metilen-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (10.0 g, 44 mmol) se disolvió en MeOH (75 mL) a temperatura ambiente y se agregó HCl (4M en dioxano, 75 mL). La agitación a temperatura ambiente continuó por 4 horas. Todos los volátiles fueron removidos *al vacío* y se obtuvo un sólido beige. El material crudo fue suspendido en DCM (100 mL) y se agregó N-metil morfolina (13.3 g, 132 mmol). La mezcla fue enfriada hasta 0 °C y se agregó bencil cloroformiato (8.26 g, 48.4 mmol) con agitación. Después de 30 minutos, la reacción se tibió hasta temperatura ambiente y la solución se lavó con agua y HCl acuoso (1M). La solución fue secada sobre sulfato de sodio. La filtración y evaporación de los solventes produjo el producto crudo, que fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexanos) para dar

el producto (10.2 g). LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{15}H_{17}NO_4$: 275.3 (M^+); Encontrado: 276.4 ($M+H^+$).

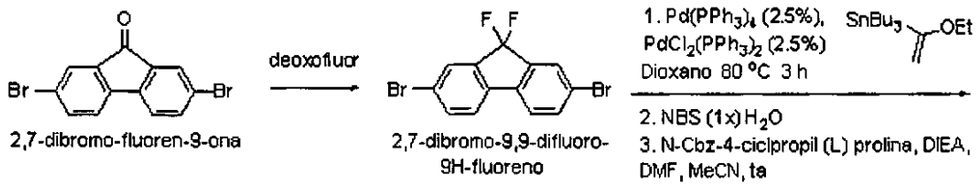
Bencil éster del ácido 5-aza-espiro[2.4]heptano-5,6-dicarboxílico: Un frasco de fondo Redondo y tres cuellos, secado con horno fue equipado con un adaptador de entrada de nitrógeno y un embudo de adición de 250 mL. El tercer cuello fue secado con un tabique. El frasco fue cargado con una barra agitadora, diclorormetano (120 mL) y dietil zinc (1.0 M en hexano, 118 mL, 118 mmol) luego enfriada hasta 0 °C en un baño de hielo. El embudo de adición fue cargado con diclorometano (40 mL) y ácido trifluoroacético (9.1 mL, 118 mmol). Después que la solución de dietil zinc se había enfriado hasta 0 °C (aproximadamente 25 minutos), se agregó la solución de ácido trifluoroacético por gotas durante 20 minutos a la mezcla de reacción agitada. Después de agitación por otros 20 minutos a 0 °C, se añadió lentamente diyodometano (9.5 mL, 118 mmol) durante 4 minutos. Después de otros 20 minutos, se agregó 1-bencil éster 2-metil éster del ácido 4-metilen-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (8.10 g, 29.4 mmol) en 30 mL de diclorometano mediante cánula. El frasco que contiene 1-bencil éster 2-metil éster del ácido 4-metilen-pirrolidin-1,2-dicarboxílico fue entonces enjuagado con otros 10 mL de diclorometano y esta solución fue también transferida a la mezcla de reacción mediante cánula. La mezcla de reacción se dejó tibiar hasta TA y se agitó por 110 horas (aproximadamente 5 días) después de lo cual los reactivos fueron extinguidos con cloruro de amonio acuoso saturado (~150 mL). Los contenidos del frasco fueron vertidos lentamente en un embudo de sep de 2 L que contiene bicarbonato de sodio acuoso saturado (~800 mL). La fase acuosa se extrajo tres veces con 300 mL de etil acetato. Los orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar el material crudo. El material crudo se disolvió en THF/agua/acetona 3:1:1 (165 mL) luego se trató con *N*-metilmorfolin-*N*-óxido (3.45 g, 29.4 mmol) y tetróxido de osmio (4 %p en agua, 5 mL, 0.818 mmol). Después de agitación a TA RT por 7 h, los

reactivos fueron extinguidos con tiosulfato de sodio acuoso 1 M (~100 mL). Los contenidos del frasco fueron entonces vertidos en un embudo de sep de 1 L que contiene agua (~300 mL). La fase acuosa se extrajo tres veces con 300 mL de diclorometano. Los orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio y concentrados. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (5% a 45% EtOAc/hexano) para dar 5-bencil éster 6-metil éster del ácido 5-aza-espiro[2.4]heptano-5,6-dicarboxílico como un aceite claro (5.54g, 19.15 mmol, 65%) como un aceite claro. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.36-7.29 (m, 5H), 5.21-5.04 (m, 2H), 4.56-4.47 (m, 1H), 3.75 (s, 1.5H), 3.60 (m, 1.5H), 03.51-3.37 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 0.64-0.51 (m, 4H).

5-bencil éster del ácido 5-aza-espiro[2.4]heptano-5,6-dicarboxílico:

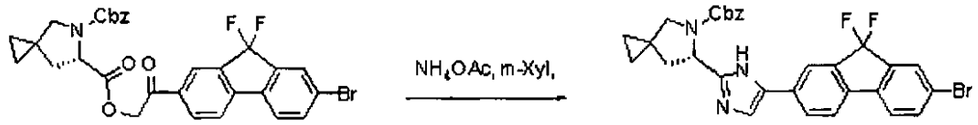
El 5-bencil éster 6-metil éster del ácido 5-Aza-espiro[2.4]heptano-5,6-dicarboxílico (244 mg, 0.840 mmol) se disolvió en THF (2.0 mL)/MeOH (1.5 mL). Se agregó una solución acuosa de LiOH (35.5 mg, 0.84 mmol) y la agitación a temperatura ambiente continuó. Después de 3 horas, la reacción fue neutralizada con HCl acuoso (1M) y los solventes orgánicos fueron removidos *al vacío*. La mezcla cruda fue diluida con agua y EtOAc y la capa orgánica fue recolectada. Todos los volátiles fueron removidos *al vacío* y el ácido crudo se usó sin purificación adicional. LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{15}H_{17}NO_4$: 275.3 (M^+); Encontrado: 276.3 ($M+H^+$).

Ejemplo ED'



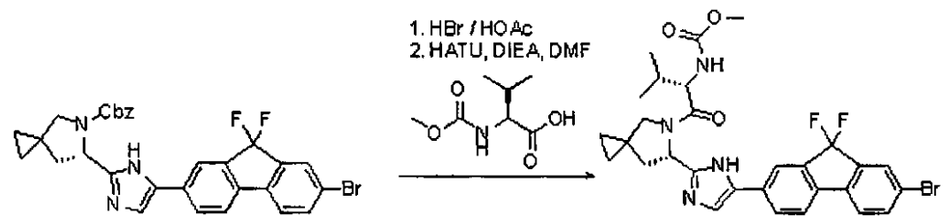
2,7-dibromo-fluoren-9-ona

2,7-dibromo-9,9-difluoro-9H-fluoreno

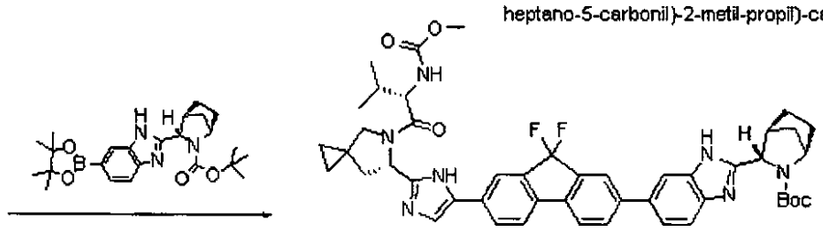


5-bencil éster del ácido 5-aza-espiro[2.4]heptano -5,6-dicarboxílico 6-[2-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-2-oxo-etil] éster

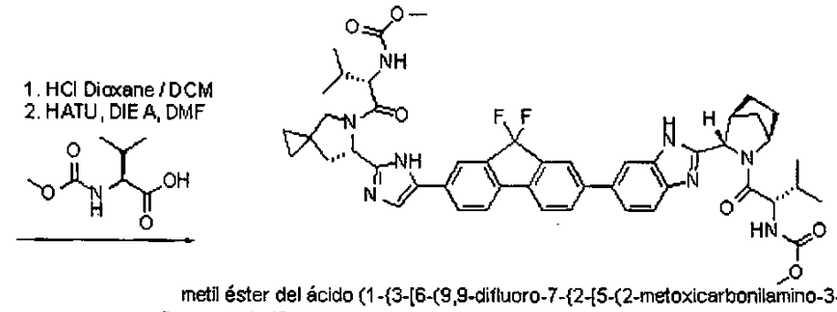
bencil éster del ácido 6-[5-(7-bromo-9,9-difluoro -9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4] heptano-5-carboxílico



metil éster del ácido (1-{6-[5-(7-bromo-9,9-difluoro -9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4] heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico



terc-butil éster del ácido 3-[6-(9,9-difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



metil éster del ácido (1-{3-[6-(9,9-difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

2,7-dibromo-9,9-difluoro-9H-fluoreno:

Se suspendió 2,7-dibromo-fluoren-9-ona (4.0 g, 11.8 mmol) en deoxofluor (12 mL) a temperatura ambiente y se adicionó EtOH (4 gotas). Se calentó la suspensión agitada a T = 90° C durante 24 horas (**PRECAUCIÓN: El uso de deoxofluor a temperaturas elevadas, como se describió anteriormente, no se recomienda ya que una rápida y violenta exoterma puede ocurrir**). La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre hielo que contiene bicarbonato de sodio. Se formó un sólido y se recolectó a través de filtración. El material crudo se llevó a EtOAc y se lavó con HCl (1M) acuoso y salmuera. La solución se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y evaporación de los solventes proporcionó producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexanos) para producir el producto 2,7-dibromo-9,9-difluoro-9H-fluoreno (3.2 g). ^{19}F-NMR: 282 MHz, (dmso-d_6) δ: -111.6 ppm.

Antes de utilizar el material en el siguiente paso, se expuso a carbón activado como una solución en EtOAc.

5-bencil éster del ácido 5-aza-espiro[2.4]heptano-5,6-dicarboxílico 6-[2-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-2-oxo-etil] éster:

Se disolvieron 2,7-dibromo-9,9-difluoro-9H-fluoreno (372 mg, 1.04 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (30.0 mg, 0.026 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (18.2 mg, 0.026 mmol), $As(PPh_3)_3$ (5.0 mg) en dioxano (10 mL) bajo una atmósfera de argón. Se adicionó Etoxivinil-tributil estaño (376.4 mg, 1.04 mmol). La mezcla se calentó durante 140 minutos a 85°C (baño de aceite). La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se adicionó *N*-bromo succinimida (177 mg, 1.0 mmol) seguida por agua (2 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después de las cuales se removió la mayoría del dioxano al vacío. La mezcla de reacción cruda se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Todos los volátiles se removieron mediante vacío. Se adicionó tolueno y todos los volátiles se removieron mediante vacío por segunda vez. El material crudo se

disolvió en DMF / MeCN (2 mL, 1:1) a temperatura ambiente. Se adicionó una solución de *N*-Cbz-4-ciclopropil (*L*) Prolina (0.84 mmol) y DIEA (268 mg, 2.08 mmol) en MeCN (2 mL) y se continuó la agitación a temperatura ambiente. Después de 14 horas, se removió la mayoría del MeCN al vacío y la mezcla de reacción cruda se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con HCl (1M) acuoso, solución de LiCl (5%) acuosa, salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y evaporación de los solventes proporcionó el producto de la reacción crudo, el cual se purificó a través de cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexanos) para producir el producto 5-bencil éster del ácido 5-aza-espiro[2.4]heptano-5,6-dicarboxílico 6-[2-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-2-oxo-etil] éster (176 mg). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{30}H_{24}BrF_2NO_5$: 596.4 (M^+); Encontrado: 595.2 / 597.2 ($M+H^+$).

Bencil éster del ácido 6-[5-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico:

Se disolvió 5-bencil éster del ácido 5-aza-espiro[2.4]heptano-5,6-dicarboxílico 6-[2-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-2-oxo-etil] éster (172 mg, 0.293 mmol) en *m*-xilenos (6.0 mL). Se adicionó acetato de amonio (226 mg, 2.93 mmol) y se agitó la reacción a 140°C durante 60 minutos bajo condiciones de microondas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y todos los volátiles se removieron mediante vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexanos) para producir el producto bencil éster del ácido 6-[5-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico (80.3 mg). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{30}H_{24}BrF_2N_3O_2$: 576.4 (M^+); Encontrado: 575.2 / 577.2 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido (1-{6-[5-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico:

Se disolvió bencil éster del ácido 6-[5-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico (800 mg, 1.38 mmol) en DCM (15 mL) y se adicionó HBr en AcOH (37%, 2 mL) y se continuó la agitación a temperatura ambiente. Después de 180 minutos, se diluyó la suspensión con hexanos y se recolectó el sólido a través de filtración y se lavó con hexanos y se sometió a vacío. El material crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. El material crudo se disolvió en DMF (4.0 mL) y se adicionó DIEA (356 mg, 2.76 mmol). Se adicionó una solución de ácido 2-(*L*)-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (242 mg, 1.38 mmol), HATU (524 mg, 1.38 mmol) y DIEA (178 mg, 1.38 mmol) en DMF (1 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 50 minutos, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución acuosa de bicarbonato, solución de LiCl acuosa (5%), salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y remoción de los solventes al vacío proporcionó el material crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexanos) para producir el producto ligeramente impuro metil éster del ácido (1-{6-[5-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (878 mg). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{29}H_{29}BrF_2N_4O_3$: 599.5 (M^+); Encontrado: 598.5 / 600.5 ($M+H^+$).

***terc*-butil éster del ácido 3-[6-(9,9-difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico:**

Se disolvieron metil éster del ácido (1-{6-[5-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (840 mg, 1.4 mmol), *terc*-butil éster del ácido 3-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-

biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (615 mg, 1.4 mmol) , $Pd(PPh_3)_4$ (161 mg, 0.14 mmol), K_2CO_3 (579 mg, 4.2 mmol), en DME (15 mL) / agua (3 mL) bajo una atmósfera de argón. La mezcla se calentó durante 120 minutos a 85 – 90°C (baño de aceite). Después de 120 minutos se adicionó éster de boronato adicional (61 mg, 0.14 mmol) y se continúo con el calentamiento. Después de 3 horas, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente. Se removió la mayoría del DME al vacío y se diluyó la mezcla de reacción cruda con EtOAc. La mezcla se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y evaporación de los solventes proporcionó el producto de la reacción crudo, el cual se purificó a través de cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexanos) para producir el producto *terc*-butil éster del ácido 3-[6-(9,9-difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (878 mg). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{47}H_{51}F_2N_7O_5$: 831.9 (M^+); Encontrado: 832.7 ($M+H^+$).

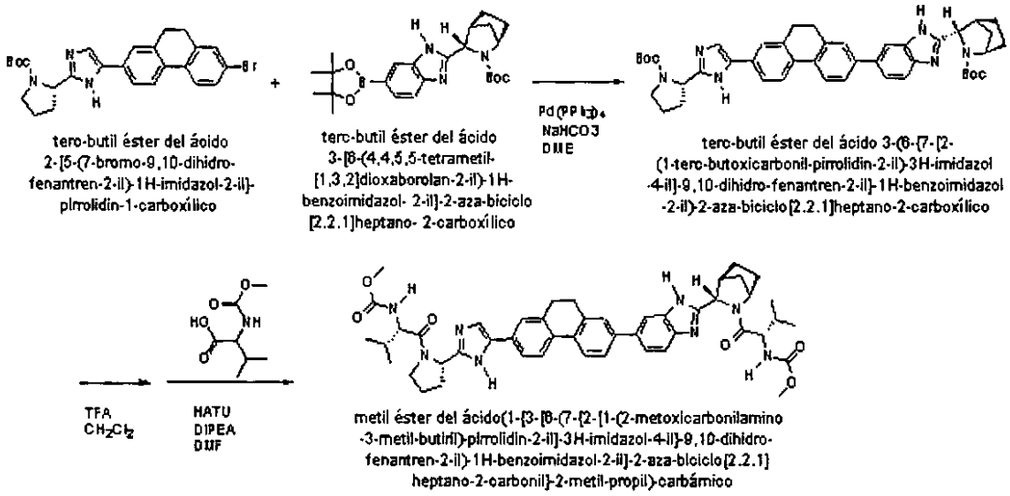
Metil éster del ácido (1-{3-[6-(9,9-difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico:

Se disolvió *terc*-butil éster del ácido 3-[6-(9,9-difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (115 mg, 0.138 mmol) en DCM (2 mL) y se adicionó HCl en dioxano (4M, 2 mL) y se continuó la agitación a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, todos los volátiles se removieron mediante vacío. El material crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. El material crudo se disolvió en DMF (1.5 mL) y se adicionó DIEA (53.4 mg, 0.414 mmol). Se adicionó una solución de ácido 2-(L) metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (24.2 mg, 0.138 mmol), HATU (52.4 mg, 0.138 mmol) y DIEA (17.8 mg, 0.138 mmol) en DMF (1

mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución acuosa de bicarbonato, solución de LiCl acuosa (5%), salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y remoción de los solventes al vacío proporcionó el material crudo, el cual se purificó mediante RP-HPLC (eluyente: agua / MeCN p/ 0.1% TFA) para producir el producto metil éster del ácido (1-{3-[6-(9,9-difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (76 mg). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{49}H_{54}F_2N_8O_6$: 888.9 (M^+); Encontrado: 890.0 ($M+H^+$).

^{1}H-NMR: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 8.20-7.99 (m, 8H), 7.73 (s, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 5.25 (dd, J = 7.2 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H) 4.54 (s, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.87 (m,1H), 3.74 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.09 – 2.04 (m, 2H), 1.88 – 1.79 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 0.94 - 0.77 (m, 15H) 0.63 (m, 4H) ppm. ^{19}F-NMR: 282 MHz, (dmso-d_6) δ: -109.1 ppm [-74.8 ppm TFA]

Ejemplo EE



tero-butil éster del ácido 2-[5-(7-bromo-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

tero-butil éster del ácido 3-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol- 2-il]-2-aza-biciclo [2.2.1]heptano- 2-carboxílico

tero-butil éster del ácido 3-(6-{7-[2-(1-tero-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol -4-il]-9,10-dihidro-fenantren-2-il}-1H-benzoimidazol -2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

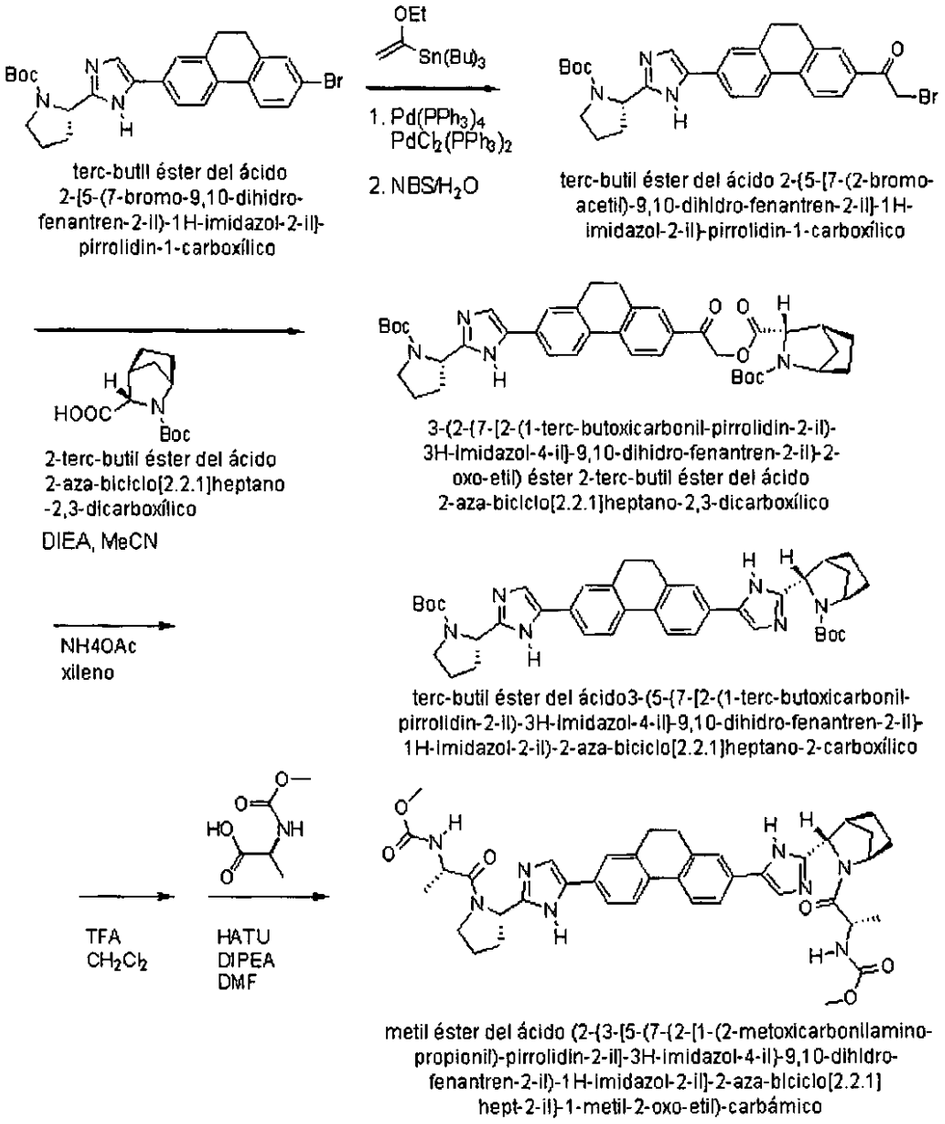
metil éster del ácido(1-{3-[6-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino -3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1] heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

***terc*-butil éster del ácido 3-(6-{7-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-9,10-dihidro-fenantren-2-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico.** Se adicionó $Pd(Ph_3)_4$ (20 mg, 0.017 mmol) a una mezcla de *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(7-bromo-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (173 mg, 0.35 mmol), *terc*-butil éster del ácido 3-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (154 mg, 0.35 mmol), $NaHCO_3$ (103 mg, 1.22 mmol) en 1,2-dimetoxietano (5 mL) y agua (1 mL). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se calentó a 80°C durante 16 horas, y se removió el componente volátil posteriormente al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con solución de $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar el producto deseado *terc*-butil éster del ácido 3-(6-{7-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-9,10-dihidro-fenantren-2-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico como un sólido blanco (150 mg, 59%). m/z 727.4 $(M+H)^+$.

Metil éster del ácido (1-{3-[6-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: A una solución de *terc*-butil éster del ácido 3-(6-{7-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-9,10-dihidro-fenantren-2-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (135 mg, 0.19 mmol) en diclorometano (6 mL) se adicionó ácido trifluoroacético (2 mL, exceso). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con éter para remover el exceso de ácido trifluoroacético. Se disolvió el sólido blanco obtenido en DMF (5 mL), a la solución se adicionó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (65 mg, 0.37 mmol), HATU (156 mg, 0.41 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina

(0.32 mL, 1.86 mmol). La mezcla se agitó al ambiente durante 2 horas, y se removió el componente volátil posteriormente al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con solución 1 N de NaOH, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC para porporcionar el producto deseado metil éster del ácido (1-{3-[6-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico como una sal de TFA (57 mg, 36%). ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.05-7.60 (m, 10H), 5.25 (t, 1H), 4.40-4.05 (m, 3H), 3.95-3.60 (m, 8H), 3.10-2.90 (m 6H), 2.65-2.50 (m, 1H), 2.40-1.70 (m, 11H), 1.05-0.90 (m, 12H); m/z 839.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo EF



***terc*-butil éster del ácido 2-{5-[7-(2-bromo-acetil)-9,10-dihidro-fenantren-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico**. Se adicionaron $Pd(Ph_3)_4$ (15 mg, 0.015 mmol) y $PdCl_2(Ph_3)_2$ (10 mg, 0.015 mmol) a una mezcla de *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(7-bromo-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-

pirrolidin-1-carboxílico (180 mg, 0.37 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estaño (0.15 mL, 0.44 mL) en 5 mL de dioxano. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se calentó a 80°C durante 16 horas, se enfrió posteriormente hasta temperatura ambiente. Se adicionaron agua (1.5 mL) y NBS (78 mg, 0.44 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 40 minutos, se diluyó posteriormente con acetato de etilo (100 mL). Se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se llevó al siguiente paso de la reacción sin purificación.

3-(2-{7-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-9,10-dihidro-fenantren-2-il}-2-oxo-etil) éster 2-*terc*-butil éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico. Se adicionó una mezcla de 2-*terc*-butil éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico (167 mg, 0.69 mmol) y DIPEA (0.11 mL, 0.67 mmol) a una solución de *terc*-butil éster del ácido 2-{5-[7-(2-bromo-acetil)-9,10-dihidro-fenantren-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (0.37 mmol, crudo) en acetonitrilo (5 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó posteriormente con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con solución de $NaHCO_3$ y agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar el producto deseado 3-(2-{7-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-9,10-dihidro-fenantren-2-il}-2-oxo-etil) éster 2-*terc*-butil éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico como un sólido marrón (132 mg, 51% durante dos pasos). m/z 697.2 $(M+H)^+$.

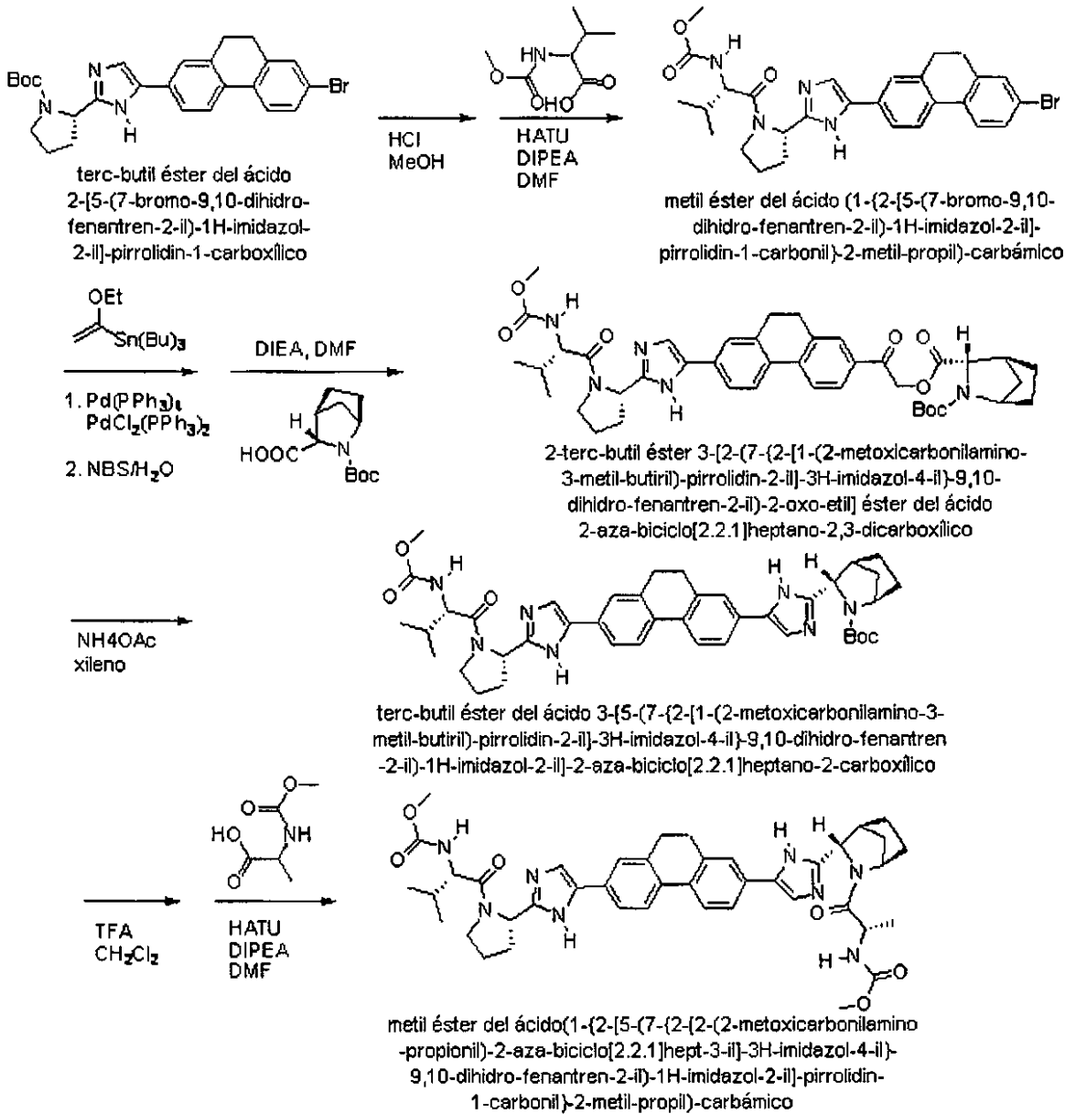
***terc*-butil éster del ácido 3-(5-{7-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-9,10-dihidro-fenantren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico**. Se calentó una mezcla de 3-(2-{7-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-9,10-dihidro-fenantren-2-il}-2-oxo-etil) éster del 2-*terc*-butil éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-

dicarboxílico (132 mg, 0.19 mmol) y acetato de amonio (292 mg, 3.8 mmol) en xileno (10 mL) en un tubo sellado a 140°C durante 1.5 horas bajo condición de microondas. El componente volátil se removió al vacío, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con solución de $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar el producto deseado *terc*-butil éster del ácido 3-(5-{7-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-9,10-dihidro-fenantren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico como un sólido blanco (36 mg, 28%). m/z 677.4 $(M+H)^+$.

Metil éster del ácido (2-{3-[5-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-propionil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il}-1-metil-2-oxo-etil)-carbámico. A una solución de *terc*-butil éster del ácido 3-(5-{7-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-9,10-dihidro-fenantren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (36 mg, 0.053 mmol) en diclorometano (6 mL) se adicionó ácido trifluoroacético (2 mL, en exceso). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con éter para remover el exceso de ácido trifluoroacético. El sólido blanco obtenido se disolvió en DMF (5 mL), a la solución se adicionó ácido 2-metoxicarbonilamino-propiónico (17 mg, 0.12 mmol), HATU (50 mg, 0.13 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.09 mL, 0.53 mmol). La mezcla se agitó al ambiente durante 2 horas, y el componente volátil se removió posteriormente al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con solución 1 N de NaOH, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC para porporcionar el producto deseado metil éster del ácido (2-{3-[5-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-propionil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il}-1-metil-2-oxo-etil)-

carbámico como una sal de TFA (5.5 mg, 14%). ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.05-7.60 (m, 8H), 5.35-5.25 (m, 1H), 4.65-4.40 (m, 3H), 4.05-3.80 (m, 2H), 3.75-3.50 (m, 7H), 3.00 (s, 4H), 2.87 (s, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.30-1.70 (m, 9H), 1.45-1.20 (m, 6H); m/z 735.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo EG



terc-butil éster del ácido 2-[5-(7-bromo-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-bromo-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

2-terc-butil éster 3-[2-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-2-oxo-etil] éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico

terc-butil éster del ácido 3-{5-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

metil éster del ácido(1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-propionil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-bromo-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico. A una solución de *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(7-bromo-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (187 mg, 0.38 mmol) en metanol (5 mL) se adicionó solución 4.0 M de HCl en dioxano (2 mL, em exceso). La mezcla se agitó durante 3 horas a 50°C y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con éter para remover el exceso de HCl. Se disolvió el sólido blanco obtenido en DMF (5 mL), se adicionó a la solución ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (70 mg, 0.40 mmol), HATU (173 mg, 0.46 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.66 mL, 3.8 mmol). La mezcla se agitó al ambiente durante 2 horas, y el componente volátil se removió posteriormente al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con solución 1 N de NaOH, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar el producto deseado metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-bromo-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico como un aceite (200 mg, 95%). m/z 551.2, 553.2 $(M+H)^+$.

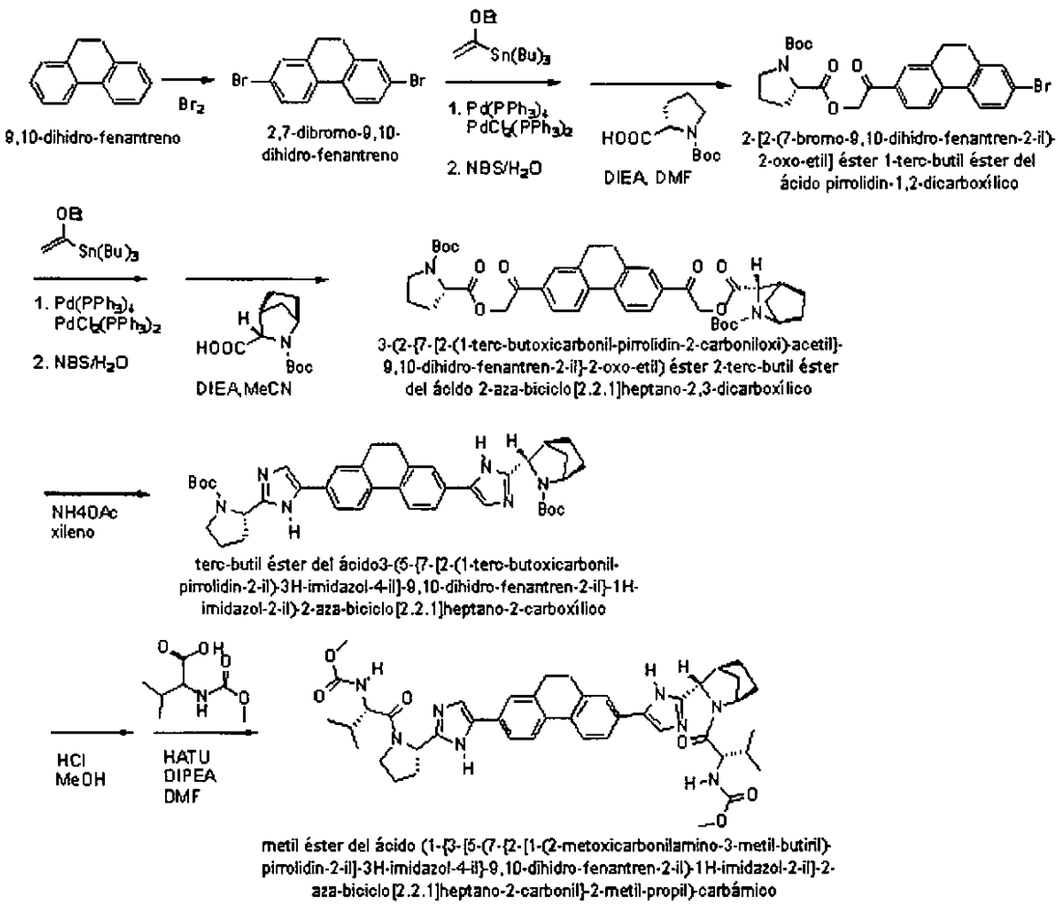
2-*terc*-butil éster 3-[2-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-2-oxo-etil] éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico: Se adicionaron $Pd(Ph_3)_4$ (15 mg, 0.015 mmol) y $PdCl_2(Ph_3)_2$ (10 mg, 0.015 mmol) a una mezcla de metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-bromo-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (200 mg, 0.37 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estaño (0.15 mL, 0.44 mL) en 5 mL dioxano. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se calentó a 80°C durante 16 horas, se enfrió posteriormente hasta temperatura ambiente. Se adicionó agua (1.5 mL) y NBS (78 mg, 0.44 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 40 minutos, se diluyó posteriormente con acetato de etilo (100 mL). Se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se

concentró al vacío. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (3 mL). A éste se adicionó una solución de 2-*terc*-butil éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico (167 mg, 0.69 mmol) y DIPEA (0.11 mL, 0.67 mmol) en 2 mL acetonitrilo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó posteriormente con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con solución de $NaHCO_3$ y agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar el producto deseado 2-*terc*-butil éster 3-[2-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-2-oxo-etil] éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico como un aceite marrón (130 mg, 47% durante dos pasos). m/z 754.3 $(M+H)^+$.

***terc*-butil éster del ácido 3-[5-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico**. Se calentó una mezcla de 3-[2-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-2-oxo-etil] éster del 2-*terc*-butil éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico (130 mg, 0.17 mmol) y acetato de amonio (292 mg, 3.8 mmol) en xileno (10 mL) en un tubo sellado a 140°C durante 1.5 horas bajo condición de microondas. El componente volátil se removió al vacío, y se disolvió el residuo en acetato de etilo (100 mL), se lavó con solución de $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar el producto deseado *terc*-butil éster del ácido 3-[5-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico como un sólido blanco (38 mg, 28%). m/z 734.4 $(M+H)^+$.

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-propionil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico. A una solución de *terc*-butil éster del ácido 3-[5-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (38 mg, 0.052 mmol) en diclorometano (6 mL) se adicionó ácido trifluoroacético (2 mL, exceso). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con éter para remover el exceso de ácido trifluoroacético. Se disolvió el sólido blanco obtenido en DMF (5 mL), a la solución se adicionó ácido 2-metoxicarbonilamino-propiónico (9 mg, 0.06 mmol), HATU (30 mg, 0.08 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.09 mL, 0.53 mmol). La mezcla se agitó al ambiente durante 2 horas, y el componente volátil se removió posteriormente al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con solución 1 N de NaOH, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC para porporcionar el producto deseado metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-propionil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico como una sal de TFA (15 mg, 39%). ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.10-7.60 (m, 8H), 5.35-5.25 (m, 1H), 4.70-4.45 (m, 3H), 4.30-3.80 (m, 3H), 3.67 (s, 6H), 2.70-1.60 (m, 12H), 1.41 (d, 3H), 1.05-0.80 (m, 6H); m/z 763.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo EH



2,7-dibromo-9,10-dihidro-fenantreno. Se adicionó lentamente bromo (6.13 mL, 119.3 mmol) a una solución de 9,10-dihidro-fenantreno (10 g, 55.5 mmol) en trimetilfosfato (100 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentró al vacío. El residuo se recristalizó a partir de cloroformo para dar el producto 2,7-dibromo-9,10-dihidro-fenantreno como un cristal blanco (9.45g, 51%).

2-[2-(7-bromo-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-2-oxo-etil] éster 1-*terc*-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico. Se adicionaron $Pd(Ph_3)_4$ (347 mg, 0.3

mmol) y $PdCl_2(Ph_3)_2$ (210 mg, 0.3 mmol a una mezcla de 2,7-dibromo-9,10-dihidro-fenantreno (2.5 g, 7.4 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estaño (2.5 mL, 7.4 mL) en 70 mL dioxano. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se calentó a 80°C durante 16 horas, se enfrió posteriormente hasta temperatura ambiente. Se adicionaron agua (20 mL) y NBS (1.39 g, 7.8 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 40 minutos, se diluyó posteriormente con acetato de etilo (300 mL). Se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se suspendió en acetonitrilo (70 mL). A éste se adicionó una solución de 1-*terc*-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (3.2 g, 14.9 mmol) y DIPEA (2.4 mL, 14.1 mmol) en 20 mL acetonitrilo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó posteriormente con acetato de etilo (300 mL). La capa orgánica se lavó con solución de $NaHCO_3$ y agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar el producto deseado 2-[2-(7-bromo-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-2-oxo-etil] éster 1-*terc*-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico como un sólido blanco (1.76 g, 46% durante dos pasos). m/z 514.2, 516.2 $(M+H)^+$.

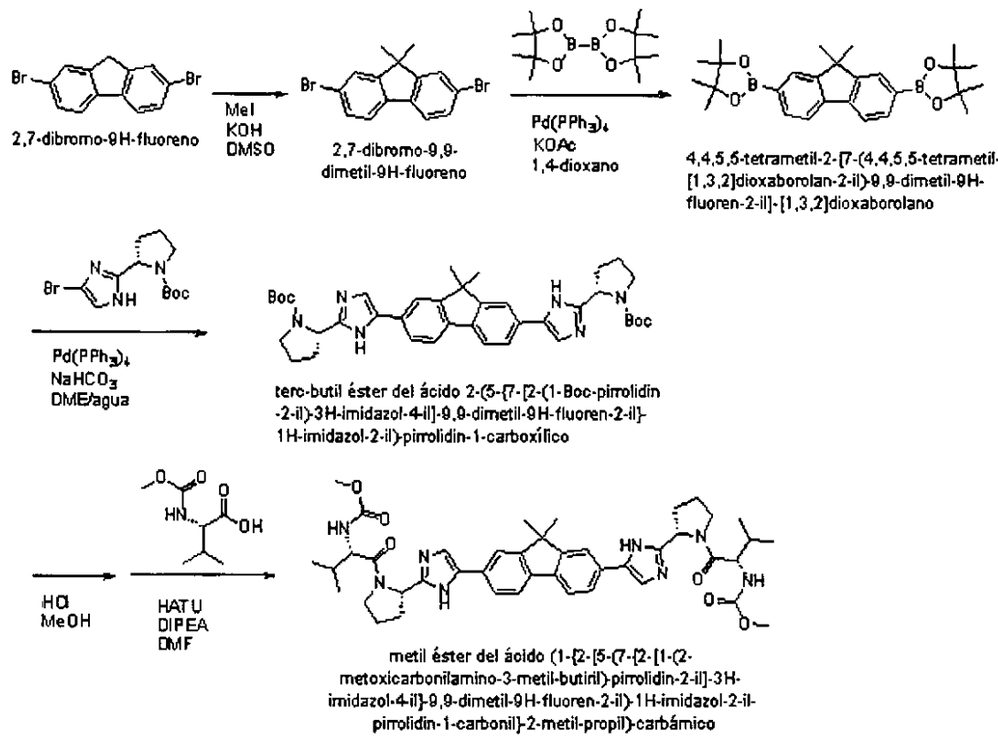
3-(2-{7-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-carboniloxi)-acetil]-9,10-dihidro-fenantren-2-il}-2-oxo-etil) éster 2-*terc*-butil éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico. Se adicionaron $Pd(Ph_3)_4$ (37 mg, 0.03 mmol) y $PdCl_2(Ph_3)_2$ (22 mg, 0.03 mmol) a una mezcla de 2-[2-(7-bromo-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-2-oxo-etil] éster del 1-*terc*-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (410 mg, 0.8 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estaño (0.32 mL, 0.96 mmol) en 8 mL dioxano. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se calentó a 80°C durante 16 horas, se enfrió posteriormente hasta temperatura ambiente. Se adicionaron agua (2 mL) y NBS (171 mg, 0.96 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 40 minutos, se diluyó posteriormente con acetato de etilo (100 mL). Se lavó con agua y

salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. Se suspendió la mitad del residuo obtenido en acetonitrilo (5 mL). A éste se adicionó una solución de 2-*terc*-butil éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico (100 mg, 0.41 mmol) y DIPEA (0.068 mL, 0.39 mmol) en 2 mL acetonitrilo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó posteriormente con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con solución de $NaHCO_3$ y agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar el producto deseado 3-(2-{7-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-carboniloxi)-acetil]-9,10-dihidro-fenantren-2-il}-2-oxo-etil) éster 2-*terc*-butil éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico como un sólido blanco (171 mg, 60% durante dos pasos). m/z 717.2 $(M+H)^+$.

***terc*-butil éster del ácido 3-(5-{7-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-9,10-dihidro-fenantren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico**. Se calentó una mezcla de 3-(2-{7-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-carboniloxi)-acetil]-9,10-dihidro-fenantren-2-il}-2-oxo-etil) éster del 2-*terc*-butil éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico (171 mg, 0.24 mmol) y acetato de amonio (800 mg, 10.2 mmol) en xileno (5 mL) en un tubo sellado a 140°C durante 1.5 horas bajo condición de microondas. El componente volátil se removió al vacío, y se disolvió el residuo en acetato de etilo (100 mL), se lavó con solución de $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar el producto deseado de *terc*-butil éster del ácido 3-(5-{7-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-9,10-dihidro-fenantren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico como un sólido blanco (100 mg, 62%). m/z 677.9 $(M+H)^+$.

Metil éster del ácido (1-{3-[5-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico. A una solución de *terc*-butil éster del ácido 3-(5-{7-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-9,10-dihidro-fenantren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (100 mg, 0.15 mmol) en metanol (5 mL) se adicionó solución 4.0 M de HCl en dioxano (2 mL, exceso). La mezcla se agitó durante 3 horas a 50°C y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con éter para remover el exceso de HCl. El sólido blanco obtenido se disolvió en DMF (5 mL), se adicionó a la solución ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (54 mg, 0.31 mmol), HATU (141 mg, 0.37 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.2 mL, 1.2 mmol). La mezcla se agitó al ambiente durante 2 horas, y el componente volátil se removió posteriormente al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con solución 1 N de NaOH, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC para porporcionar el producto deseado metil éster del ácido (1-{3-[5-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-9,10-dihidro-fenantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico como la sal TFA (67 mg, 57%). ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.05-7.65 (m, 8H), 5.35-5.20 (m, 1H), 4.40-4.05 (m, 3H), 3.95-3.80 (m, 1H), 3.67 (d, 6H), 3.05-2.80 (m, 5H), 2.70-2.50 (m, 1H), 2.40-1.60 (m, 13H), 1.10-0.85 (m, 12H); m/z 791.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo EI



2,7-dibromo-9,9-dimetil-9H-fluoreno. A una solución agitada de 2,7-dibromo-9H-fluoreno (1.0 g, 3.1 mmol), KI (50 mg, 0.3 mmol) y KOH (750 mg, 13.3 mmol) en DMSO se adicionó yoduro de metilo (0.42 mL, 6.8 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó posteriormente con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar el producto deseado 2,7-dibromo-9,9-dimetil-9H-fluoreno como un sólido blanco (1.1 g, 100%).

4,4,5,5-tetrametil-2-[7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-9,9-dimetil-9H-fluoren-2-il]-[1,3,2]dioxaborolano. Se adicionó $Pd(PPh_3)_4$ (347

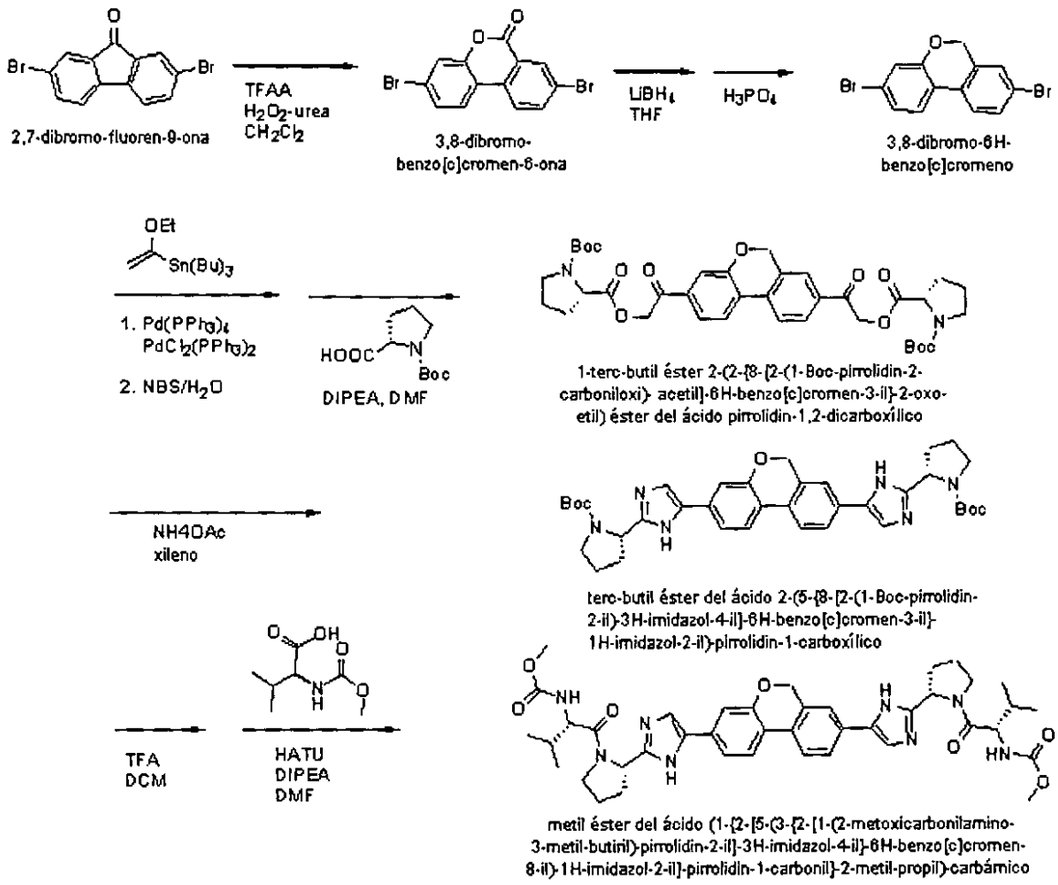
mg, 0.3 mmol) a un frasco que contiene una mezcla de 2,7-dibromo-9,9-dimetil-9H-fluoreno (1.0 g, 2.9 mmol), bis(pinacolato)diboro (2.9 g, 11.6 mmol), acetato de potasio (1.4 g, 14.5 mmol) y 1,4-dioxano (30 mL). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se calentó a 80°C durante 16 horas, el componente volátil se removió posteriormente al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (300 mL), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar el producto deseado 4,4,5,5-tetrametil-2-[7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-9,9-dimetil-9H-fluoren-2-il]-[1,3,2]dioxaborolano como un sólido blanco (0.8 g, 62%).

***terc*-butil éster del ácido 2-(5-{7-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-9,9-dimetil-9H-fluoren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico**. Se adicionó $Pd(Ph_3)_4$ (55 mg, 0.05 mmol) a una mezcla de 4,4,5,5-tetrametil-2-[7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-9,9-dimetil-9H-fluoren-2-il]-[1,3,2]dioxaborolano (205 mg, 0.48 mmol), *terc*-butil éster del ácido 2-(4-bromo-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (309 mg, 0.98 mmol), $NaHCO_3$ (282 mg, 3.4 mmol) en 1,2-dimetoxietano (8 mL) y agua (1 mL). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se calentó a 80°C durante 16 horas, y el componente volátil se removió posteriormente al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con solución de $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC para porporcionar el producto deseado *terc*-butil éster del ácido 2-(5-{7-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-9,9-dimetil-9H-fluoren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico como una sal de TFA (45 mg, 14%). m/z 665.4 $(M+H)^+$.

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-9,9-dimetil-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico. A una

solución de *terc*-butil éster del ácido 2-(5-{7-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-9,9-dimetil-9H-fluoren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (45 mg, 0.07 mmol) en metanol (5 mL) se adicionó solución 4.0 M de HCl en dioxano (1 mL, exceso). La mezcla se agitó durante 3 horas a 50°C y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con éter para remover el exceso de HCl. El sólido blanco obtenido se disolvió en DMF (5 mL), a la solución se adicionó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (25 mg, 0.14 mmol), HATU (65 mg, 0.17 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.09 mL, 0.54 mmol). La mezcla se agitó al ambiente durante 2 horas, y el componente volátil se removió posteriormente al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con solución 1 N de NaOH, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC para porporcionar el producto deseado metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-9,9-dimetil-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico como la sal TFA (15 mg, 28%). ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.05-7.70 (m, 8H), 5.35-5.20 (m, 2H), 4.30-3.80 (m, 6H), 3.67 (s, 6H), 2.65-2.00 (m, 10H), 1.61 (s, 6H), 1.05-0.85 (m, 12H); m/z 779.4 $(M+H)^+$.

Ejemplo EJ



3,8-dibromo-benzo[c]cromen-6-ona. Se adicionó una solución de TFAA (2.1 mL, 3.15 mmol) en diclorometano (5 mL) gota a gota a una suspensión de 2,7-dibromo-fluoren-9-ona (3.3 g, 10 mmol) y H_2O_2-úrea (1.4 g, 15 mL) en diclorometano (50 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas, se adicionó una segunda porción de H_2O_2-úrea, y se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante unas 72 horas adicionales. La mezcla se filtró, la fase orgánica se extrajo con agua (50 mL), y se secó sobre Na_2SO_4. Después de remover el solvente, se calentó el residuo con NaOH 2N a 80°C durante 10 minutos, se filtró, se extrajo el filtrado enfriado con éter. La fase acuosa se acidificó con HCl 2N y se extrajo con acetato de etilo (200 mL).

Se adicionó HCl (2 mL solución 4M) al acetato de etilo y se calentó durante 2 horas. Se removió el solvente bajo vacío, el residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo/etanol para dar el producto final 3,8-dibromo-benzo[c]cromen-6-ona como un sólido blanco (1.5 g, 40%).

3,8-dibromo-6H-benzo[c]cromeno. A una solución de 3,8-dibromo-benzo[c]cromen-6-ona (650 mg, 1.85 mmol) en THF (20 mL) se adicionó solución 2 M de $LiBH_4$ en THF (3.7 mL, 7.4 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se extinguió lentamente con solución de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se suspendió en ácido fosfórico 85% (20 mL) y se calentó a 160°C durante 4h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar el producto deseado 3,8-dibromo-6H-benzo[c]cromeno como un sólido blanco (539 mg, 86%).

1-*terc*-butil éster 2-(2-{8-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-carboniloxi)-acetil]-6H-benzo[c]cromen-3-il}-2-oxo-etil) éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico. Se adicionaron $Pd(PPh_3)_4$ (74 mg, 0.064 mmol) y $PdCl_2(Ph_3)_2$ (45 mg, 0.064 mmol) a una mezcla de 3,8-dibromo-6H-benzo[c]cromeno (539 mg, 1.6 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estaño (1.2 mL, 3.5 mL) en 20 mL dioxano. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se calentó a 80°C durante 16 horas, se enfrió posteriormente hasta temperatura ambiente. Se adicionaron agua (7 mL) y NBS (623 mg, 3.5 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 40 minutos, se diluyó posteriormente con acetato de etilo (300 mL). El sólido se filtró y se mantuvo separadamente. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido combinado con el sólido recolectado anteriormente se suspendió en acetonitrilo (20 mL) y DMF (10 mL). A éste se adicionó una

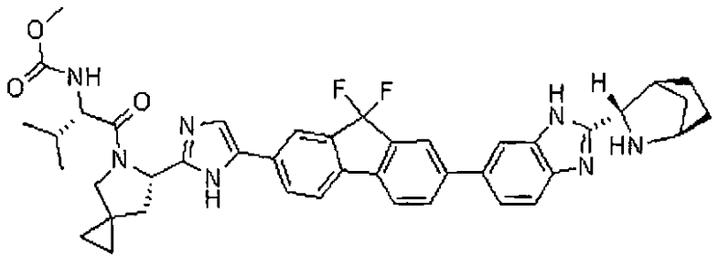
solución de 1-*terc*-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (1.6 g, 7.4 mmol) y DIPEA (1.2 mL, 7.1 mmol) en 5 mL acetonitrilo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó posteriormente con acetato de etilo (300 mL). La capa orgánica se lavó con solución de $NaHCO_3$ y agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar el producto deseado 1-terc-butil éster 2-(2-{8-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-carboniloxi)-acetil]-6H-benzo[c]cromen-3-il}-2-oxo-etil) éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico como un sólido blanco (602 mg, 54% durante dos pasos). m/z 715.2 $(M+Na)^+$.

***terc*-butil éster del ácido 2-(5-{8-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-6H-benzo[c]cromen-3-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico**. Se calentó una mezcla de 2-(2-{8-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-carboniloxi)-acetil]-6H-benzo[c]cromen-3-il}-2-oxo-etil) éster del 1-*terc*-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (168 mg, 0.24 mmol) y acetato de amonio (374 mg, 4.8 mmol) en xileno (10 mL) en un tubo sellado a 140°C durante 1.5 horas bajo condición de microondas. El componente volátil se removió al vacío, y se disolvió el residuo en acetato de etilo (100 mL), se lavó con solución de $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar el producto deseado *terc*-butil éster del ácido 2-(5-{8-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-6H-benzo[c]cromen-3-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico como un sólido blanco (100 mg, 64%). m/z 653.4 $(M+H)^+$.

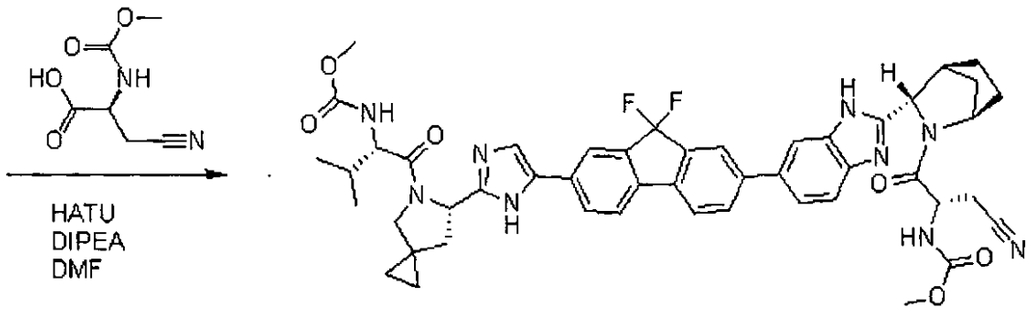
Metil éster del ácido (1-{2-[5-(3-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-6H-benzo[c]cromen-8-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico. A una solución de *terc*-butil éster del ácido 2-(5-{8-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-6H-benzo[c]cromen-3-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (300 mg, 0.46 mmol) en diclorometano (10 mL) se adicionó ácido

trifluoroacético (2.5 mL, exceso). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con éter para remover el exceso de ácido trifluoroacético. El sólido blanco obtenido se disolvió en DMF (10 mL), a la solución se adicionó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (161 mg, 0.92 mmol), HATU (437 mg, 1.2 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.64 mL, 3.7 mmol). La mezcla se agitó al ambiente durante 2 horas, y el componente volátil se removió posteriormente al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con solución 1 N de NaOH, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC para porporcionar el producto deseado metil éster del ácido (1-{2-[5-(3-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-6H-benzo[c]cromen-8-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico como una sal de TFA (130 mg, 37%). ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.80-7.20 (m, 8H), 5.40-5.05 (m, 4H), 4.65-3.80 (m, 6H), 3.75-3.40 (m, 6H), 2.40-1.90 (m, 10H), 1.05-0.80 (m, 12H); m/z 767.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo EK



metil éster del ácido{1-[6-(5-{7-[2-(2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-5-aza-espiro[2.4] heptano-5-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

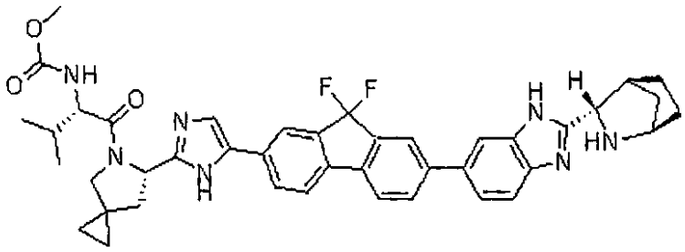


metil éster del ácido (1-{6-[5-(7-{2-[2-(3-ciano-2-metoxicarbonilamino-propionil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

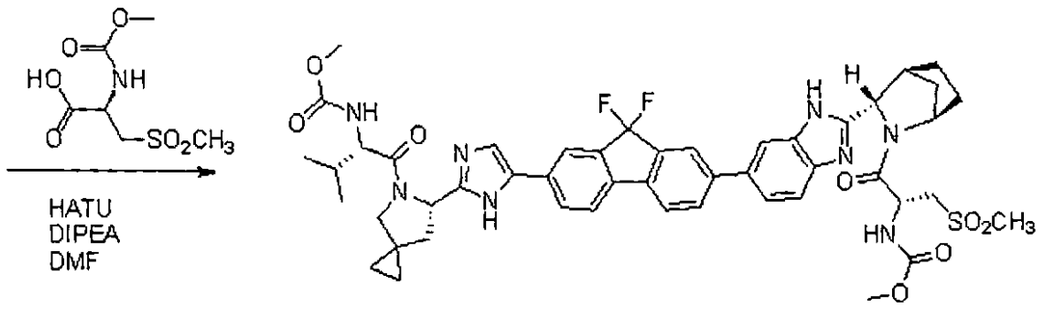
Metil éster del ácido (1-{6-[5-(7-{2-[2-(3-ciano-2-metoxicarbonilamino-propionil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico. A una solución de metil éster del ácido {1-[6-(5-{7-[2-(2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (30 mg, 0.037 mmol) en DMF (2 mL) se adicionó ácido 3-ciano-2-metoxicarbonilamino-propiónico (8 mg, 0.045 mmol), HATU (20 mg, 0.052 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.051 mL, 0.3 mmol). La mezcla se agitó al ambiente durante 2 horas, y el componente volátil se removió posteriormente al

vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL), se lavó con solución 1 N de NaOH, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC para porporcionar el producto deseado metil éster del ácido (1-{6-[5-(7-{2-[2-(3-ciano-2-metoxicarbonilamino-propionil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico como una sal de TFA (18 mg, 54%). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30-7.70 (m, 10H), 7.45-7.30 (m, 1H), 5.26 (t, 1H), 5.00-4.80 (m, 2H), 4.60-4.45 (m, 1H), 4.10-3.70 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.00-2.65 (m, 4H), 2.30-1.10 (m, 12H), 1.00-0.60 (m, 8H); m/z 886.4 $(M+H)^+$.

Ejemplo EL



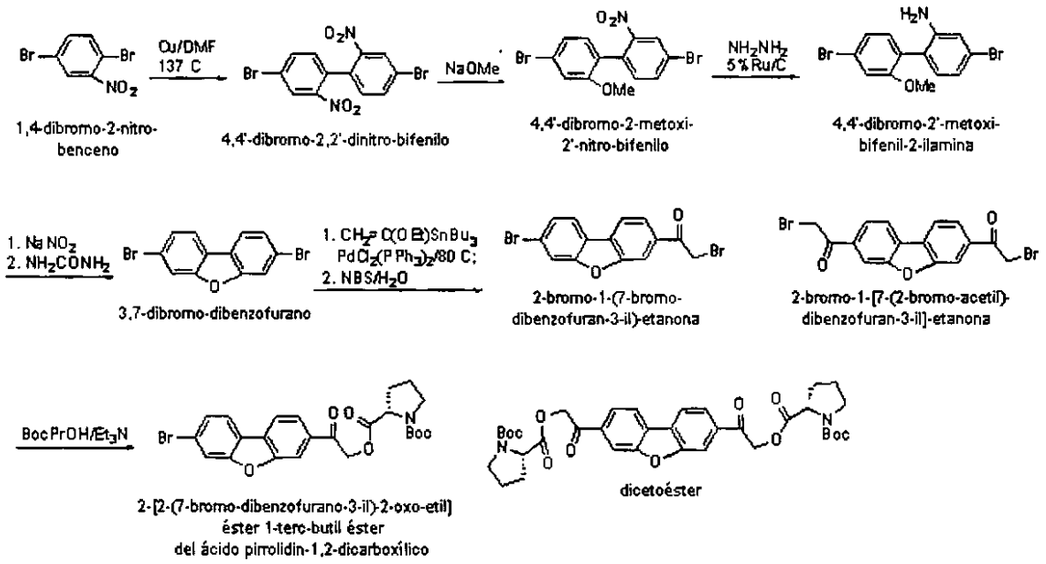
metil éster del ácido (1-[6-(5-{7-[2-(2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-5-aza-espiro[2.4] heptano-5-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico



metil éster del ácido (1-{6-[5-(7-{2-[2-(3-metanosulfonil-2-metoxicarbonilamino- propionil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-9,9-difluoro- 9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Metil éster del ácido (1-{6-[5-(7-{2-[2-(3-metanosulfonil-2-metoxicarbonilamino-propionil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico. A una solución de metil éster del ácido {1-[6-(5-{7-[2-(2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il}-1H-imidazol-2-il)-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (30 mg, 0.037 mmol) en DMF (2 mL) se adicionó ácido 3-metanosulfonil-2-metoxicarbonilamino-propiónico (8 mg, 0.045 mmol), HATU (20 mg, 0.052 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.051 mL, 0.3 mmol). La mezcla se agitó al ambiente durante 2 horas, y el componente volátil se removió posteriormente al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL), se lavó con solución 1 N de NaOH, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC para porporcionar el producto deseado metil éster del ácido (1-{6-[5-(7-{2-[2-(3-metanosulfonil-2-metoxicarbonilamino-propionil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico como una sal de TFA (18 mg, 54%). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30-7.70 (m, 10H), 7.40-7.30 (m, 1H), 5.26 (t, 1H), 5.00-4.80 (m, 2H), 4.60-4.45 (m, 1H), 4.10-3.70 (m, 5H), 3.63 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.00-2.65 (m, 4H), 2.30-1.10 (m, 12H), 1.00-0.60 (m, 10H); m/z 939.4 $(M+H)^+$.

A. Ejemplo EM



1,4-dibromo-2-nitro-benceno: Se compró el compuesto a Sigma-Aldrich Co.

4,4'-dibromo-2,2'-dinitro-bifenilo: La mezcla de 1,4-dibromo-2-nitro-benceno (25 g, 89 mmol) y cobre en polvo (12.5 g, 197 mmol) en DMF (150 ml) se calentó a 137 C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta 25°C y se extinguió con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x). La solución orgánica combinada se lavó con agua y salmuera y se secó con Na_2SO_4. La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea en columna (hexanos/EtOAc) produjo 4,4'-dibromo-2,2'-dinitro-bifenilo (13.6 g).

4,4'-dibromo-2-metoxi-2'-nitro-bifenilo: A la solución de 4,4'-dibromo-2,2'-dinitro-bifenilo (6.58 g, 16.5 mmol) en DMF (50 ml) a 0°C se adicionó una solución de metóxido de sodio en metanol (4.4 M, 4.5 ml, 19.8 mmol). Se agitó la mezcla a 25°C durante 12 horas y se vertió en hielo-agua (140 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2x). La fase orgánica combinada se lavó con

agua y salmuera y se secó con Na_2SO_4. La concentración bajo presión reducida produjo un sólido pálido. La recristalización a partir de CH_3CN/MeOH produjo 4,4'-dibromo-2-metoxi-2'-nitro-bifenilo como un sólido blanco (3.76 g).

4,4'-dibromo-2'-metoxi-bifenil-2-ilamina: A una suspensión de 4,4'-dibromo-2-metoxi-2'-nitro-bifenil (3.76 g, 9.8 mmol) y 5% Ru/C (400 mg) en etanol (37 ml) a 65-70°C se adicionó gota a gota una solución de hidrazina (4.6 ml, 59 mmol) en etanol (5 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 7 horas y se filtró a través de un tapón de CELITE. El tapón de CELITE se lavó con etanol. La solución combinada se concentró bajo presión reducida. La coevaporación con etanol, EtOAc y DCM produjo 4,4'-dibromo-2'-metoxi-bifenil-2-ilamina como un sólido amarillo (3.5 g).

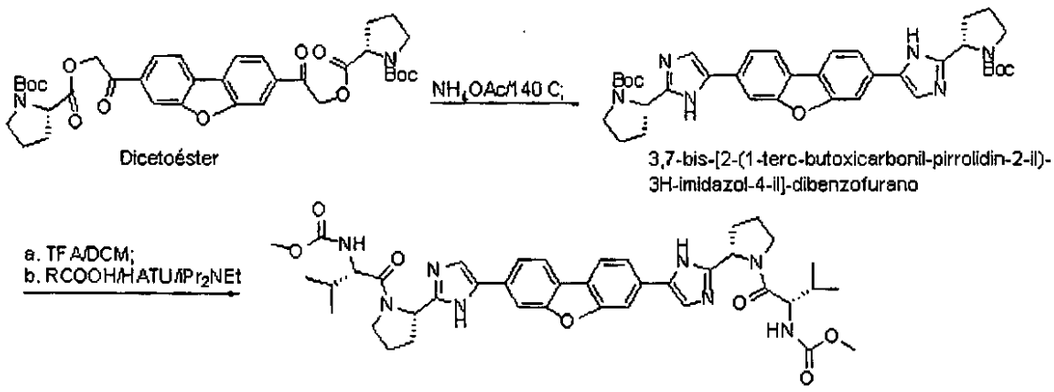
3,7-dibromo-dibenzofurano: A una suspensión de 4,4'-dibromo-2'-metoxi-bifenil-2-ilamina (3.5 g, 9.8 mmol) en H_2SO_4 (2.4 g) y agua (8.5 ml) a 0°C se adicionó lentamente una solución de $NaNO_2$ (682 mg, 9.8 mmol) en agua (9 ml). Se agitó la mezcla a 0°C durante 2 horas. Se adicionó úrea (1.2 g, 20 mmol) y se agitó la mezcla durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua y se calentó a 70°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió hasta 25°C y se filtró. El sólido recolectado se recristalizó a partir de benceno/metanol para producir 3,7-dibromo-dibenzofurano (2.27 g).

2-bromo-1-(7-bromo-dibenzofuran-3-il)-etanona y **2-bromo-1-[7-(2-bromo-acetil)-dibenzofuran-3-il]-etanona**: A la solución de 3,7-dibromo-dibenzofurano (972 mg, 3 mmol) y tributil(etoxivinil)estaño (1.22 ml, 3.6 mmol) en dioxano (20 ml) se adicionó $PdCl_2(PPh_3)_2$ (90 mg) y Pd(PPh3)4 (90 mg). La mezcla se calentó a 80°C durante 16 horas y se enfrió hasta 0°C. Se adicionó agua (7 ml), seguida por la adición lenta de NBS (641 mg, 3.6 mmol) durante un período de 5 minutos. Se agitó la mezcla a 0°C durante 40 minutos adicionales, y se removió el solvente bajo presión reducida. La mezcla se

diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera y se secó con sulfato de sodio. La concentración bajo presión reducida produjo una mezcla de 2-bromo-1-(7-bromo-dibenzofuran-3-il)-etanona y 2-bromo-1-[7-(2-bromo-acetil)-dibenzofuran-3-il]-etanona, la cual se utilizó directamente para el siguiente paso.

2-[2-(7-bromo-dibenzofuran-3-il)-2-oxo-etil]éster 1-*terc*-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico y dicetoéster: A la solución de (s)Boc-PrOH (2.58 g, 12 mmol) y trietilamina (1.46 ml, 10.5 mmol) en acetonitrilo (20 ml)/DMF (15 ml) se adicionó una solución de 2-bromo-1-(7-bromo-dibenzofuran-3-il)-etanona y 2-bromo-1-[7-(2-bromo-acetil)-dibenzofuran-3-il]-etanona en DMF (20 ml). La mezcla se agitó durante 10 horas, y el solvente se evaporó. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con solución 0.5 N de NaOH, agua y salmuera, y se secó con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea en columna (hexanos/EtOAc) produjo 2-[2-(7-bromo-dibenzofurano-3-il)-2-oxo-etil] éster 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (630 mg) y dicetoéster (620 mg).

Ejemplo EN



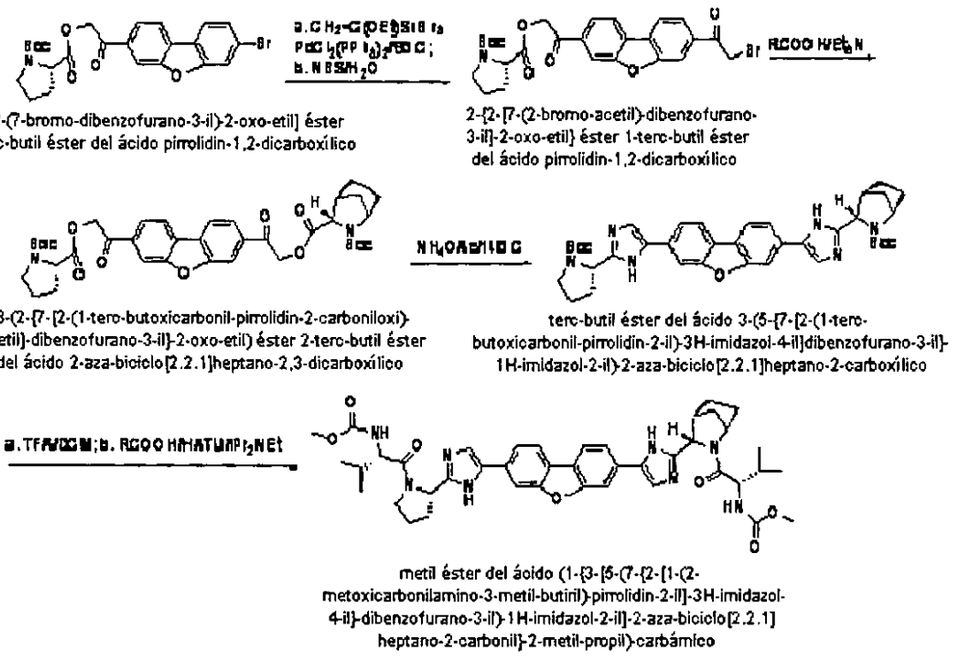
metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-dibenzofurano-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

3,7-bis-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-dibenzofurano: La mezcla de dicetoéster (600 mg, 0.89 mmol) y acetato de amonio (1.72g) en xileno (10 ml) se calentó a 140°C durante 80 minutos bajo microondas. La mezcla se extinguió con agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea en columna (DCM/EtOAc) produjo 3,7-bis-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-dibenzofurano (330 mg). m/z: 639.1 (M+1), 637.3 (M-1), 320.0 (M+2)/2.

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-dibenzofurano-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: A la solución de 3,7-bis-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-dibenzofurano (330 mg, 0.51 mmol) en DCM (4 ml) se adicionó TFA (2 ml). La mezcla se agitó durante 60 minutos, y se removieron el solvente y el reactivo bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, y se liofilizó para dar un polvo marrón. A la solución del polvo anterior (0.51 mmol) y MeOCO-Val-OH (179 mg, 1.02 mmol) en DMF (15 ml) se adicionó HATU (407 mg, 1.07 mmol), seguido por diisopropiletilamina (0.9 ml, 5.1 mmol). La mezcla se agitó durante 60 minutos y se evaporó y se diluyó posteriormente con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución 1 N de NaOH, agua, y salmuera, y se secó con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante HPLC (0.1%TFA/CH_3CN/0.1%TFA/H_2O) produjo metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-dibenzofurano-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (130 mg). m/z: 753.4 (M+1), 751.3 (M-1), 377.3 (M+2)/2. ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.23 (2 H, d, J = 7.9 Hz), 8.0 (2 H, s), 7.98 (2 H, s), 7.78

(2 H, d, J = 7.9 Hz), 5.27 (2 H, m), 4.24 (2 H, d, J = 7.0 Hz), 4.15 (2 H, m), 3.90 (2 H, m), 3.67 (6 H, s), 2.60 (2 H, m), 2.35-2.0 (8 H, m), 1.0-0.8 (12 H, m).

B. Ejemplo EO



2-[2-(7-bromo-dibenzofurano-3-il)-2-oxo-etil] éster 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico

2-{2-[7-(2-bromo-acetil)-dibenzofurano-3-il]-2-oxo-etil} éster 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico

3-(2-{7-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-carboniloxi)-acetil]-dibenzofurano-3-il}-2-oxo-etil) éster 2-terc-butil éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico

terc-butil éster del ácido 3-(5-{7-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]dibenzofurano-3-il}-1H-imidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

metil éster del ácido (1-{3-[5-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-dibenzofurano-3-il)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

2-{2-[7-(2-bromo-acetil)-dibenzofurano-3-il]-2-oxo-etil}éster 1-*terc*-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico: A la solución de 2-[2-(7-bromo-dibenzofurano-3-il)-2-oxo-etil] éster 1-*terc*-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (250 mg, 0.5 mmol) y tributil(etoxivinil)estaño (188 µl, 0.55 mmol) en dioxano (3.3 ml) se adicionó $PdCl_2(PPh_3)_2$ (15 mg). La mezcla se calentó a 80°C durante 16 horas y se enfrió hasta 0°C. Se adicionó agua (1.1 ml), seguida por la adición lenta de NBS (98 mg, 0.55 mmol) por un período de 5 minutos. Se agitó la mezcla a 0°C durante 40 minutos adicionales, y se removió el solvente bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera y se secó con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea en columna (hexano/EtOAc)

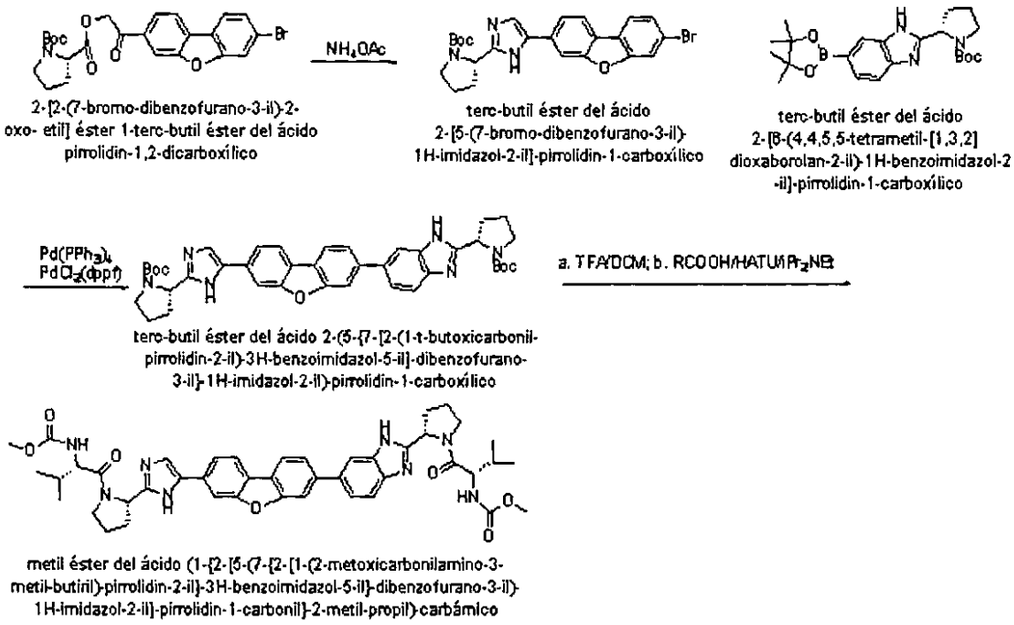
produjo 2-{2-[7-(2-bromo-acetil)-dibenzofurano-3-il]-2-oxo-etil} éster 1-*terc*-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (205 mg).

3-(2-{7-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-carboniloxi)-acetil]-dibenzofurano-3-il}-2-oxo-etil) éster 2-*terc*-butil éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico: A la solución de 2-*terc*-butil éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico (155 mg, 0.64 mmol) y trietilamina (77 µl, 0.55 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se adicionó una solución de 2-{2-[7-(2-bromo-acetil)-dibenzofurano-3-il]-2-oxo-etil} éster del 1-*terc*-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (200 mg, 0.37 mmol) en DMF (6 ml). La mezcla se agitó durante 10 horas, y el solvente se evaporó. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato de sodio. La concentración produjo 3-(2-{7-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-carboniloxi)-acetil]-dibenzofurano-3-il}-2-oxo-etil) éster 2-*terc*-butil éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico (243 mg). m/z: 703.3 (M-1), 727.2 (M+Na)

***terc*-butil éster del ácido 3-(5-{7-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]dibenzofurano-3-il}-1H-imidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico**: Se calentó la mezcla de 3-(2-{7-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-carboniloxi)-acetil]-dibenzofurano-3-il}-2-oxo-etil) éster del 2-*terc*-butil éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico (243 mg) y acetato de amonio (860 mg, 11 mmol) en xileno (5 ml) a 140°C durante 80 minutos bajo microondas. La mezcla se extinguió con agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea en columna (DCM/EtOAc) produjo *terc*-butil éster del ácido 3-(5-{7-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]dibenzofurano-3-il}-1H-imidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (170 mg). m/z: 665.0 (M+1), 663.4 (M-1), 333.0 (M+2)/2.

Metil éster del ácido (1-{3-[5-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-dibenzofurano-3-il)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: A la solución de *terc*-butil éster del ácido 3-(5-{7-[2-(1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]dibenzofurano-3-il}-1H-imidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (170 mg) en DCM (6 ml) se adicionó TFA (3 ml). La mezcla se agitó durante 60 minutos, y se removieron el solvente y el reactivo bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, y se liofilizó para dar un polvo marrón. A la solución del polvo anterior (0.256 mmol) y MeOCO-Val-OH (90 mg, 0.51 mmol) en DMF (7.5 ml) se adicionó HATU (204 mg, 0.54 mmol), seguido por diisopropiletilamina (0.45 ml, 2.56 mmol). La mezcla se agitó durante 90 minutos y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución 1 N de NaOH, agua, y salmuera, y se secó con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante HPLC (0.1%TFA/CH_3CN/0.1%TFA/H_2O) produjo metil éster del ácido (1-{3-[5-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-dibenzofurano-3-il)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (127 mg). m/z: 779.3 (M+1), 777.3 (M-1), 390.2 (M+2)/2. ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.23 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 8.03 (2 H, s), 7.98 (2 H, m), 7.88 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 5.25 (1 H, m), 4.85 (1 H, m), 4.33 (1 H, d, J = 6.1 Hz), 4.24 (1 H, d, J = 7.0 Hz), 4.15 (1 H, m), 3.88 (1 H, m), 3.69 (3 H, s), 3.67 (3 H, s), 3.45 (1 H, m), 2.89 (1 H, m), 2.60 (1 H, m), 2.35-1.6 (11 H, m), 1.05-0.8 (12 H, m).

C. Ejemplo EP



2-[2-(7-bromo-dibenzofurano-3-il)-2-oxo- etil] éster 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico

terc-butil éster del ácido 2-[5-(7-bromo-dibenzofurano-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

terc-butil éster del ácido 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

terc-butil éster del ácido 2-(5-{7-[2-(1-t-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-dibenzofurano-3-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico

metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-dibenzofurano-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

***terc*-butil éster del ácido 2-[5-(7-bromo-dibenzofurano-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico**: Se calentó la mezcla de 2-[2-(7-bromo-dibenzofurano-3-il)-2-oxo-etil] éster 1-*terc*-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (200 mg) y acetato de amonio (860 mg, 11 mmol) en xileno (5 ml) a 140°C durante 80 minutos bajo microondas. La mezcla se extinguió con agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea en columna (DCM/EtOAc) produjo *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(7-bromo-dibenzofurano-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (124 mg). m/z: 481.9 (M+1), 480.2 (M-1).

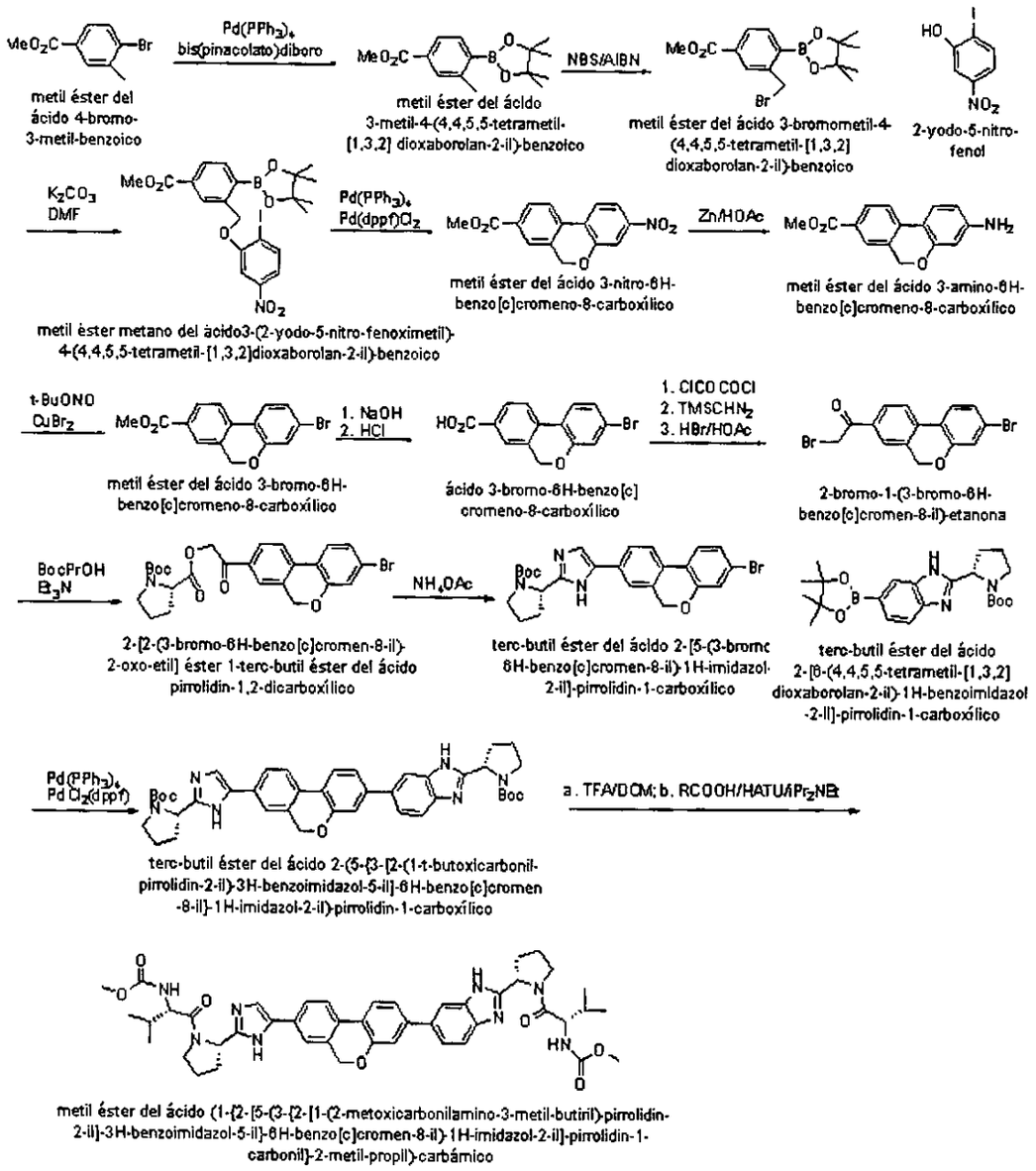
***terc*-butil éster del ácido 2-(5-{7-[2-(1-t-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-dibenzofurano-3-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico**: A la solución de terc-butil éster del ácido 2-[5-(7-bromo-

dibenzofurano-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (124 mg, 0.26 mmol) y *terc*-butil éster del ácido 2-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (107 mg, 0.26 mmol) en DME (2.25 ml) y agua (0.75 ml) se adicionó carbonato de potasio (72 mg, 0.52 mmol), seguido por $Pd(PPh_3)_4$ (15 mg) y $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (15 mg). La mezcla se calentó a 90°C durante 6 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea en columna (EtOAc) produjo *terc*-butil éster del ácido 2-(5-{7-[2-(1-t-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-dibenzofurano-3-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (83 mg). m/z: 689.1 (M+1), 687.3 (M-1), 345.0 (M+2)/2.

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-dibenzofurano-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: A la solución de *terc*-butil éster del ácido 2-(5-{7-[2-(1-t-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-dibenzofurano-3-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (82 mg, 0.12) en DCM (4 ml) se adicionó TFA (2 ml). La mezcla se agitó durante 60 minutos, y se removieron el solvente y el reactivo bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, y se liofilizó para dar un polvo marrón. A la solución del polvo anterior (0.12 mmol) y MeOCO-Val-OH (42 mg, 0.24 mmol) en DMF (3.5 ml) se adicionó HATU (95 mg, 0.25 mmol), seguido por diisopropiletilamina (0.21 ml, 1.2 mmol). La mezcla se agitó durante 90 minutos y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución 1 N de NaOH, agua, y salmuera, y se secó con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante HPLC (0.1%TFA/CH_3CN/0.1%TFA/H_2O) produjo metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-dibenzofurano-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (79 mg). m/z: 803.4 (M+1), 801.1 (M-1), 402.2 (M+2)/2. ^1H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.25 (2 H, m), 8.1-

7.9 (5 H, m), 7.9-7.75 (3 H, m), 5.4-5.2 (2 H, m), 4.25 (2 H, m), 4.2-3.8 (4 H, m), 3.67 (6 H, s), 2.60 (2 H, m), 2.4-2.0 (8 H, m), 1.05 -0.8 (12 H, m).

D. Ejemplo EQ



Metil éster del ácido 4-bromo-3-metil-benzoico: El producto químico fue comprado a Sigma-Aldrich Co.

Metil éster del ácido 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico: A la solución de metil éster del ácido 4-bromo-3-metil-benzoico (4.56 g, 20 mmol) y bis(pinacolato)diboro (10.2 g, 40 mmol) en 1,4-dioxano (160 ml) se adicionó acetato de potasio (5.0 g, 51 mmol), seguido por $Pd(PPh_3)_4$ (924 mg). La mezcla se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea en columna (hexanos/EtOAc) produjo metil éster del ácido 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico (4.8 g).

Metil éster del ácido 3-Bromometil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico: Se calentó la solución de metil éster del ácido 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico (3.71 g, 13.4 mmol), NBS (2.39 g, 13.4 mmol), y AIBN (235 mg) en CCl_4 (20 ml) a 80°C durante 14 horas. La mezcla se enfrió hasta 25°C, y se filtró y se lavó con CCl_4. La solución se concentró bajo presión reducida, y se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con agua y salmuera y se secó con Na_2SO_4. La concentración produjo metil éster del ácido 3-bromometil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico (4.9 g).

Metil éster metano del ácido 3-(2-yodo-5-nitro-fenoximetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico: La mezcla de metil éster del ácido 3-bromometil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico (3.63 g, 10.3 mmol), 2-yodo-5-nitro-fenol (2.72 g, 10.3 mmol), y carbonato de potasio (2.26 g, 16.4 mmol) en DMF (21 ml) se calentó a 75°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta 25°C, y se removió DMF bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se acidificó con HCl 0.5 N hasta pH=4. Se

adicionó más agua (volumen total de agua 100 ml) y se agitó la mezcla durante 5 minutos. La mezcla se filtró y se lavó con agua. Se recolectó el sólido y se secó bajo presión reducida. Se obtuvo metil éster metano del ácido3-(2-yodo-5-nitro-fenoximetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico como un sólido (1.8 g).

Metil éster del ácido 3-nitro-6H-benzo[c]cromeno-8-carboxílico: A la solución de metil éster metano del ácido 3-(2-yodo-5-nitro-fenoximetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico (2.7 g, 5 mmol) en 1,2-dimetoxiéter (75 ml) y agua (25 ml) se adicionó bicarbonato de sodio (1.26 g, 15 mmol), seguido por $Pd(PPh_3)_4$ (250 mg) y $Pd(dppf)Cl_2$ (250 mg). La mezcla se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea en columna (DCM/hexanos) produjo metil éster del ácido 3-nitro-6H-benzo[c]cromeno-8-carboxílico (690 mg).

Metil éster del ácido 3-amino-6H-benzo[c]cromeno-8-carboxílico: A la solución de metil éster del ácido 3-nitro-6H-benzo[c]cromeno-8-carboxílico (690 mg) en THF/DMF (5 ml/5 ml) se adicionó ácido acético (10 ml), seguida por la adición lenta de Zinc (800 mg). La mezcla se agitó durante 12 horas y se removieron los solventes bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se adicionó solución 0.2 N de hidróxido de sodio hasta pH=10. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera y se secó con Na_2SO_4. La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea en columna (DCM/EtOAc) produjo metil éster del ácido 3-amino-6H-benzo[c]cromeno-8-carboxílico (300 mg).

Metil éster del ácido 3-bromo-6H-benzo[c]cromeno-8-carboxílico: A una solución de bromuro de cobre (II) (315 mg, 1.42 mmol) y nitrito de t-butilo (233

µl, 1.77 mmol) en CH_3CN (4 ml) a 65°C se adicionó gota a gota una suspension de metil éster del ácido 3-amino-6H-benzo[c]cromeno-8-carboxílico (300 mg, 1.18 mmol) en CH_3CN (5 ml). La mezcla se calentó a 65°C durante 3 horas. La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea en columna (DCM/EtOAc) produjo metil éster del ácido 3-bromo-6H-benzo[c]cromeno-8-carboxílico (160 mg).

Acido 3-bromo-6H-benzo[c]cromeno-8-carboxílico: Se calentó la solución de metil éster del ácido 3-bromo-6H-benzo[c]cromeno-8-carboxílico (160 mg, 0.5 mmol) e hidróxido de sodio (1.0 N, 1 ml, 1 mmol) en THF/MeOH (2 ml/2 ml) a 50°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta 25°C y se acidificó con HCl 2 N (0.6 ml). Se removieron los solventes bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, y se liofilizó para dar ácido 3-bromo-6H-benzo[c]cromeno-8-carboxílico como un polvo marrón.

2-bromo-1-(3-bromo-6H-benzo[c]cromen-8-il)-etanona: Se adicionó al ácido 3-bromo-6H-benzo[c]cromeno-8-carboxílico (0.5 mmol) una solución de cloruro de oxalilo en DCM (2.0 N, 5 ml, 10 mmol). La mezcla se calentó a 45°C durante 2 horas y se enfrió hasta 25°C. Se removieron el exceso de reactivos y el solvente bajo presión reducida y se co-evaporaron con tolueno. A la solución de residuo anterior en DCM (5 ml) a 0°C se adicionó trimetilsilildiazometano (2.0 N, 0.75 ml, 1.5 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla a 25°C durante 12 horas y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se enfrió hasta 0°C. A la anterior solución se adicionó HBr/HOAc (0.28 ml, 1.5 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla a 25°C durante 1 hora. Se adicionó bicarbonato de sodio sólido y se agitó la mezcla durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera y se secó con Na_2SO_4. La concentración produjo 2-bromo-1-(3-bromo-6H-benzo[c]cromen-8-il)-etanona, la cual se utilizó para el siguiente paso sin purificación.

2-[2-(3-bromo-6H-benzo[c]cromen-8-il)-2-oxo-etil] éster 1-*terc*-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico: A la solución de (s)Boc-PrOH (1.07 g, 5 mmol) y trietilamina (0.63 ml, 4.5 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se adicionó una solución de 2-bromo-1-(3-bromo-6H-benzo[c]cromen-8-il)-etanona (0.5 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla se agitó durante 10 horas, y el solvente se evaporó. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con solución 0.5 N de NaOH, agua y salmuera, y se secó con sulfato de sodio. La concentración produjo 2-[2-(3-bromo-6H-benzo[c]cromen-8-il)-2-oxo-etil] éster 1-*terc*-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico, el cual se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

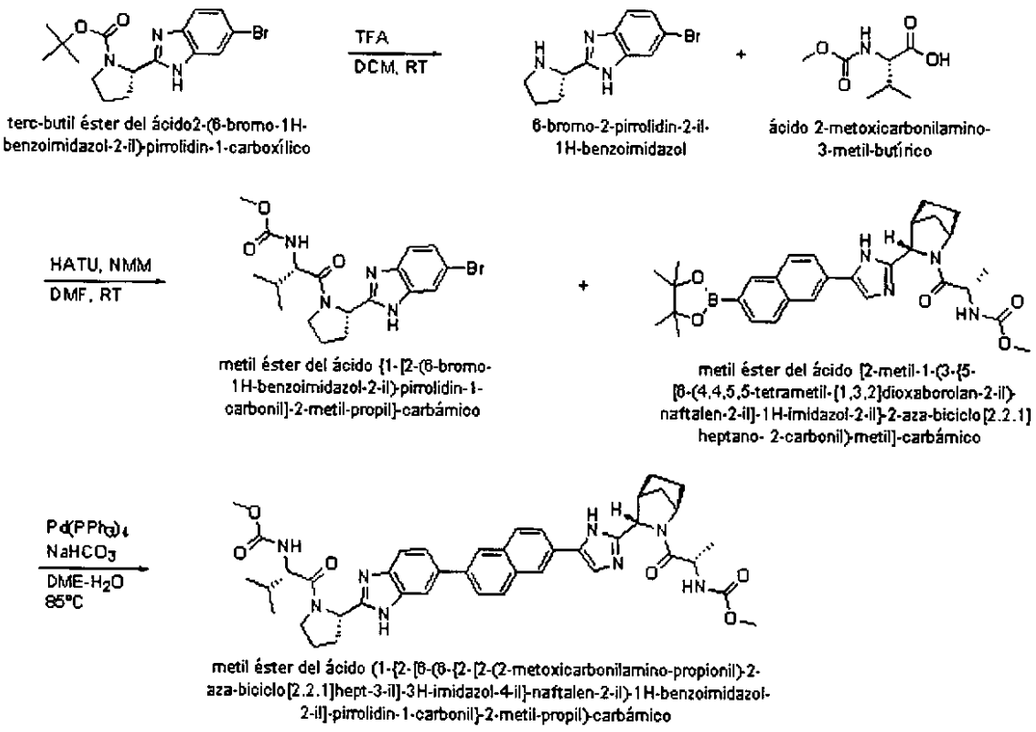
***terc*-butil éster del ácido 2-[5-(3-bromo-6H-benzo[c]cromen-8-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico**: La mezcla de 2-[2-(3-bromo-6H-benzo[c]cromen-8-il) -2-oxo-etil] éster 1-*terc*-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (0.5 mmol) y acetato de amonio (860 mg, 11 mmol) en xileno (5 ml) se calentó a 140°C durante 80 minutos bajo microondas. La mezcla se extinguió con agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante HPLC (0.1%TFA/CH_3CN/0.1%TFA/H_2O) produjo *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(3-bromo-6H-benzo[c]cromen-8-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (8 mg). m/z: 496.0 (M+1), 494.1 (M-1).

***terc*-butil éster del ácido 2-(5-{3-[2-(1-t-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-6H-benzo[c]cromen-8-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico**: A la solución de *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(3-bromo-6H-benzo[c]cromen-8-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (9 mg, 0.02 mmol) y *terc*-butil éster del ácido 2-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (9.6 mg, 0.02 mmol) en DME (0.75 ml) y agua (0.25 ml) se adicionó carbonato de potasio (10 mg, 0.07 mmol), seguido por $Pd(PPh_3)_4$ (2 mg) y $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (2 mg). La mezcla se

calentó a 90°C durante 6 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante cromatografía instantánea en columna (EtOAc) produjo *terc*-butil éster del ácido 2-(5-{3-[2-(1-t-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-6H-benzo[c]cromen-8-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (4.2 mg). m/z: 729.2 (M+1), 727.3 (M-1), 365.2 (M+2)/2.

metil éster del ácido (1-{2-[5-(3-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-6H-benzo[c]cromen-8-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)- metil éster del ácido: A la solución de *terc*-butil éster del ácido 2-(5-{3-[2-(1-t-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-6H-benzo[c]cromen-8-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (4.2 mg, 0.006) en DCM (2 ml) se adicionó TFA (1 ml). La mezcla se agitó durante 60 minutos, y se removieron el solvente y el reactivo bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, y se liofilizó para dar un polvo marrón. A la solución del polvo anterior (0.006 mmol) y MeOCO-Val-OH (2 mg, 0.012 mmol) en DMF (1 ml) se adicionó HATU (4.6 mg, 0.012 mmol), seguido por diisopropiletilamina (10 µl, 0.058 mmol). La mezcla se agitó durante 90 minutos y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución 1 N de NaOH, agua, y salmuera, y se secó con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante HPLC (0.1%TFA/CH_3CN/0.1%TFA/H_2O) produjo metil éster del ácido (1-{2-[5-(3-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-6H-benzo[c]cromen-8-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (2.5 mg). m/z: (M+1), (M-1), (M+2)/2. ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.07-7.7 (7 H, m), 7.62 (1 H, s), 7.45 (1 H, m), 7.38 (1 H, s), 5.25 (4 H, m), 4.35 (1 H, m), 4.22 (1 H, m), 4.15 (2 H, m), 3.85 (2 H, m), 3.65 (6 H, m), 2.98 (1 H, s), 2.6 (1 H, m), 2.3-1.7 (8 H, m), 1.05-0.85 (12 H, m).

Ejemplo ER



terc-butil éster del ácido2-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico

6-bromo-2-pirrolidin-2-il-1H-benzoimidazol

ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico

metil éster del ácido {1-[2-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

metil éster del ácido [2-metil-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano- 2-carbonil)-metil]-carbámico

metil éster del ácido (1-{2-[6-(6-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-propionil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

---

6-bromo-2-pirrolidin-2-il-1H-benzoimidazol: Se preparó mediante el mismo método que para el metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico, excepto que se utilizó el *terc*-butil éster del ácido 2-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico como sustrato. 120 mg sólido amarillo claro (66% de rendimiento).

Metil éster del ácido {1-[2-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: Se preparó mediante el mismo método que para el metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico pero empleando 6-bromo-2-pirrolidin-2-il-1H-benzoimidazol como sustrato. Se utilizaron 193 mg del sólido crudo para el siguiente paso.

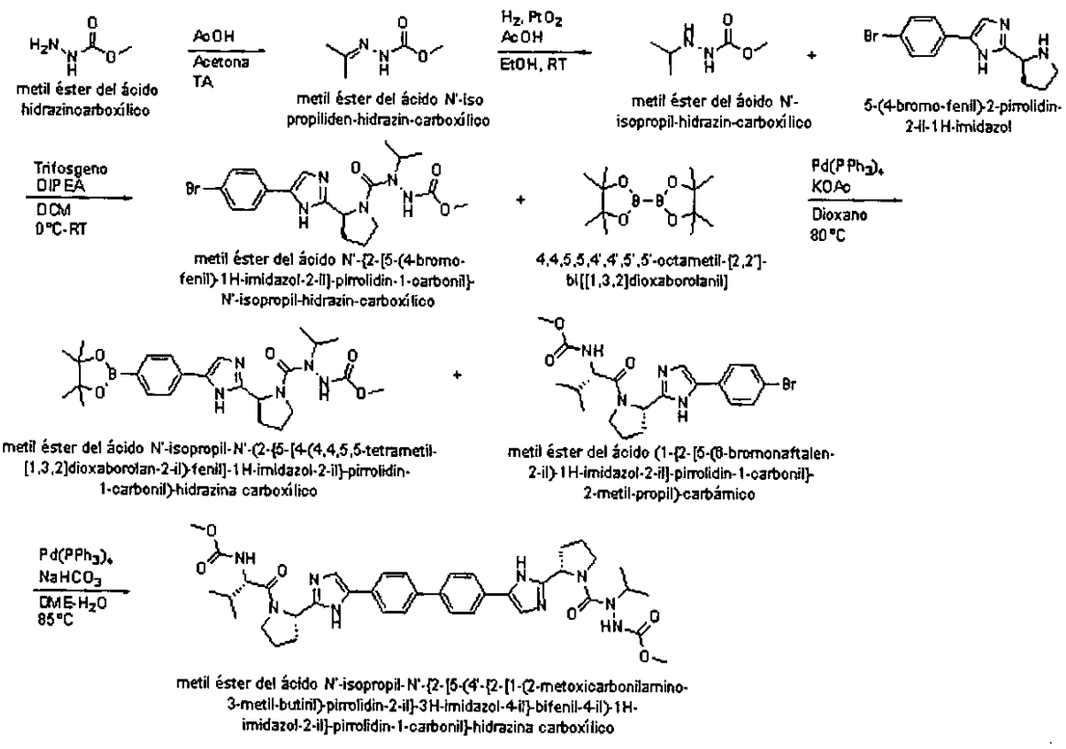
Metil éster del ácido [2-metil-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-metil]-carbámico: Se hizo este compuesto utilizando el mismo procedimiento que para el metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico, excepto que se utilizó 2-*terc*-butil éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico en lugar de 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico y se utilizó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico en lugar de ácido 2-metoxicarbonilamino-propiónico.

Metil éster del ácido (1-{2-[6-(6-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-propionil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Se disolvieron metil éster del ácido {1-[2-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (0.193 g), metil éster del ácido [2-metil-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-metil]-carbámico (0.241 g), y $NaHCO_3$ (0.123 g) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (6 mL) y agua (2 mL). La solución se desgasificó con nitrógeno, y se adicionó $Pd(PPh_3)_4$ (0.0219 g). La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 2 días y se evaporó bajo vacío. Se disolvió el sólido en acetato de etilo (15 mL) y se extrajo dos veces con agua (10 mL) y una vez con salmuera (10 mL). El aceite resultante se sometió a cromatografía en gel de sílice utilizando una columna 40 g ISCO y efluente de 0-5% MeOH:DCM. Se combinaron las fracciones que contienen el producto y se removió el solvente bajo presión reducida. Se disolvió el aceite en DMF, se purificó mediante HPLC en fase reversa (5-70% acetonitrilo:agua), y se liofilizó, dando metil éster del ácido (1-{2-[6-(6-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-propionil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-1H-benzoimidazol-2-

il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (0.039 g, 12%) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ: 11.8 (s, 1H), 8.2 (d, *J* = 27 Hz, 2H), 7.9 (m, 4H), 7.6 (m, 3H), 7.3 (m, 2H), 5.3 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 3.5 (s, 6H), 2.5 (s, 6H), 2.8 (m, 1H), 2.1 (m, 4H), 2.0 (m, 4H), 0.9 (m, 12H); MS (ESI): *m/z* 763 $[M + H]^+$.

Ejemplo ES



Metil éster del ácido N'-isopropiliden-hidrazin-carboxílico: se disolvió metil éster del ácido hidrazincarboxílico (5.01 g) en acetona (28 mL), y se adicionó ácido acético (0.0636 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se adicionó agua (50 mL), y se extrajo la mezcla

tres veces con DCM (50 mL) y se evaporó bajo vacío, dando metil éster del ácido N'-isopropiliden-hidrazin-carboxílico (6.45 g, 89%).

Metil éster del ácido N'-isopropil-hidrazin-carboxílico: Se disolvió metil éster del ácido N'-isopropiliden-hidrazin-carboxílico (6.45 g) en etanol (50 mL) y ácido acético (50 mL). Se adicionó PtO_2 (0.231 g), y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 22 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se evaporó bajo vacío, dando metil éster del ácido N'-isopropil-hidrazin-carboxílico (5.08 g, 77%) como un sólido blanco.

Metil éster del ácido N'-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-N'-isopropil-hidrazin-carboxílico: Se disolvió trifosgeno (1.05 g) en DCM (17 mL) y se agitó a 0°C. Se disolvieron metil éster del ácido N'-isopropil-hidrazin-carboxílico (1.00 g) y DIPEA (1.5 mL) en DCM (25 mL), y la mezcla se adicionó solución de trifosgeno y se agitó durante 10 minutos. Se adicionó 5-(4-bromo-fenil)-2-pirrolidin-2-il-1H-imidazol (2.65 g). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se extrajo dos veces con agua (10 mL), una vez con salmuera (10 mL), y se evaporó bajo vacío. El aceite resultante se sometió a cromatografía en gel de sílice utilizando una columna 40 g ISCO y efluente de 0-100% acetato de etilo:hexanos. Se combinaron las fracciones que contienen el producto y se removió el solvente bajo vacío, dando metil éster del ácido N'-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-N'-isopropil-hidrazin-carboxílico (533 mg, 16%).

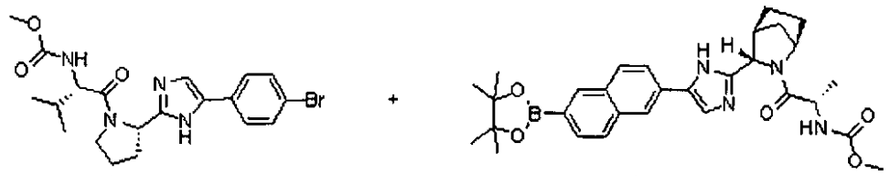
Metil éster del ácido N'-isopropil-N'-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-hidrazina carboxílico: Se disolvieron metil éster del ácido N'-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-N'-isopropil-hidrazin-carboxílico (0.533 g), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']-bi[[1,3,2]dioxaborolanil] (0.644 g), y KOAc (0.309 g) en dioxano (8 mL). La solución se desgasificó con nitrógeno, y

se adicionó $Pd(PPh_3)_4$ (0.0562 g), y se agitó la reacción a 80°C durante 2 días. Se removió el sólido mediante filtración al vacío, y se removió el solvente bajo vacío. El aceite resultante se sometió a cromatografía en gel de sílice utilizando una columna 40 g ISCO y efluente de 0-5% MeOH:DCM. Se combinaron las fracciones que contienen el producto y se removió el solvente bajo vacío, dando metil éster del ácido N'-isopropil-N'-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-hidrazina carboxílico (0.564 g, 96%) como un sólido amarillo.

Metil éster del ácido N'-isopropil-N'-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-hidrazina carboxílico: Se disolvieron metil éster del ácido N'-isopropil-N'-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-hidrazina carboxílico (0.295 g), metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-bromofenil-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (0.280 g), y $NaHCO_3$ en DME (9 mL) y agua (3 mL). La solución se desgasificó con nitrógeno, y se adicionó $Pd(PPh_3)_4$ (0.0282 g), y se agitó la reacción a 85°C durante 19 horas. Se removió el solvente bajo vacío. Se disolvió el sólido en DMF, se purificó mediante HPLC en fase reversa (5-70% acetonitrilo:agua) dos veces, y se liofilizó, dando metil éster del ácido N'-isopropil-N'-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-hidrazina carboxílico (0.017 g, 4%) como un sólido blanco.

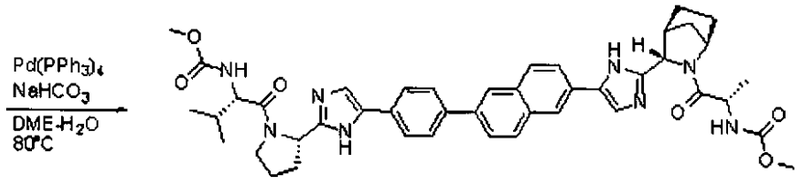
^{1}H-NMR: 300 MHz, (CH_3OH-d_4) δ: 7.9 (m, 12H), 5.3 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 4.2 (d, J = 7 Hz, 2H), 4.1 (m, 1H), 3.9 (m, 4H), 3.6 (m, 6H), 3.3 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 2.0 (m, 8H), 1.1 (m, 6H), 0.9 (m, 6H); MS (ESI): *m/z* 740 $[M + H]^+$.

Ejemplo ET



metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-bromonaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

metil éster del ácido [2-metil-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo [2.2.1]heptano-2-carbonil)-metil]-carbámico



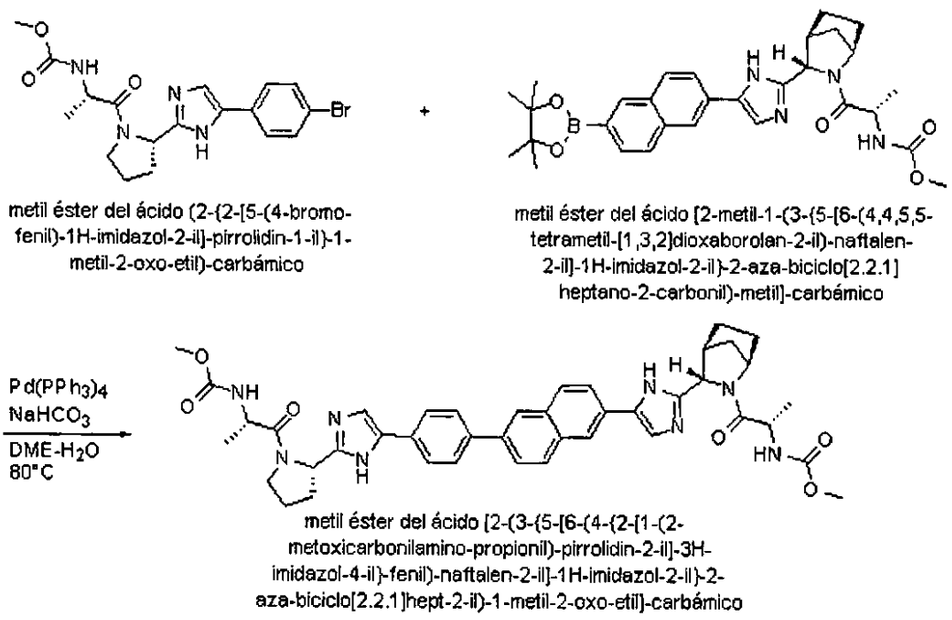
metil éster del ácido [1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil]-carbámico

Metil éster del ácido [1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil]-carbámico: Se disolvieron metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-bromonaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (0.226 g), metil éster del ácido [2-metil-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-metil]-carbámico (0.297 g), y $NaHCO_3$ (0.154 g) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (9 mL) y agua (3 mL). La solución se desgasificó con nitrógeno, y se adicionó $Pd(PPh_3)_4$ (0.0263 g). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 19 horas y se evaporó bajo vacío. Se disolvió el sólido en DCM (15 mL) y se extrajo dos veces con agua (10 mL) y una vez con salmuera (10 mL). El aceite resultante se sometió a cromatografía en gel de sílice utilizando una columna 40 g ISCO y efluente de 0 -5 % MeOH:DCM. Se combinaron las fracciones que contienen el producto y se removió el solvente bajo presión reducida. Se disolvió el aceite en DMF, se purificó mediante HPLC en fase reversa (5-70% acetonitrilo:agua), y se liofilizó,

dando metil éster del ácido [1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil]-carbámico (0.138 g, 32%) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR: 300 MHz, (CH_3OH-d_4) δ: 8.3 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 8.1 (m, 2H), 8.0 (m, 4H), 7.9 (m, 4H), 5.3 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 4.6 (s, 2H), 4.5 (m, 2H), 4.2 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 4.1 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 3.6 (s, 6H), 3.3 (s, 2H), 2.9 (s, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.0 (m, 8H), 1.8 (m, 1H), 1.4 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 0.9 (m, 6H); MS (ESI): *m/z* 787 $[M + H]^+$.

Ejemplo EU



metil éster del ácido (2-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil)-carbámico

metil éster del ácido [2-metil-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-metil]-carbámico

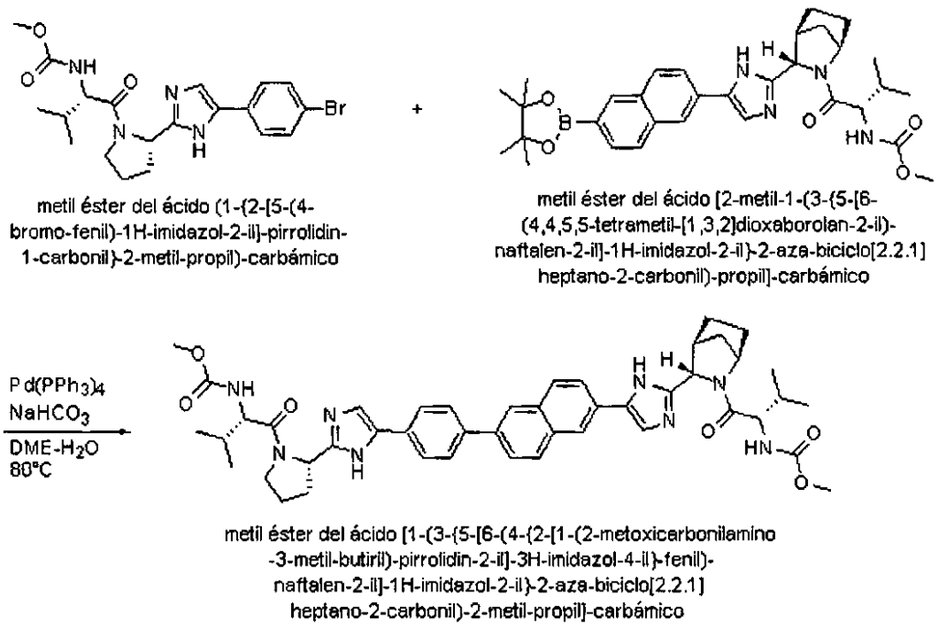
metil éster del ácido [2-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-propionil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-1-metil-2-oxo-etil]-carbámico

Metil éster del ácido [2-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-propionil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-1-metil-2-oxo-etil]-carbámico: Se disolvieron metil éster del ácido (2-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil)-carbámico (0.241 g), metil éster del ácido [2-metil-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-

tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-metil]-carbámico (0.303 g), y $NaHCO_3$ (0.164 g) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (9 mL) y agua (3 mL). La solución se desgasificó con nitrógeno, y se adicionó $Pd(PPh_3)_4$ (0.0263 g). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 19 horas y se evaporó bajo vacío. Se disolvió el sólido en DCM (15 mL) y se extrajo dos veces con agua (10 mL) y una vez con salmuera (10 mL). El aceite resultante se sometió a cromatografía en gel de sílice utilizando una columna 40 g ISCO y efluente de 0-5 % MeOH:DCM. Se combinaron las fracciones que contienen el producto y se removió el solvente bajo presión reducida. Se disolvió el aceite en DMF, se purificó mediante HPLC en fase reversa (5-70% acetonitrilo:agua), y se liofilizó, dando metil éster del ácido [2-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-propionil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-1-metil-2-oxo-etil]-carbámico (0.159 g, 38%) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR: 300 MHz, (CH_3OH-d_4) δ: 8.3 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 8.1 (m, 2H), 8.0 (m, 4H), 7.9 (m, 4H), 5.3 (m, 2H), 4.6 (s, 2H), 4.5 (m, 4H), 4.0 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 3.7 (d, *J* = 7 Hz, 6H), 3.3 (m, 2H), 2.9 (s, 1H), 2.8 (s, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.0 (m, 8H), 1.8 (m, 2H), 1.4 (m, 6H); MS (ESI): *m/z* 759 $[M + H]^+$.

Ejemplo EV



metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

metil éster del ácido [2-metil-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-propil]-carbámico

metil éster del ácido [1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

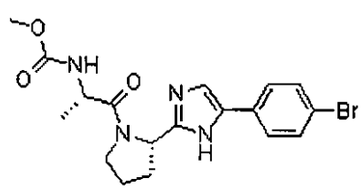
Metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico: Este compuesto se hizo utilizando el mismo procedimiento que para el metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico, excepto que se utilizó 2-terc-butil éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico en lugar de 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico tal como se describió en el ejemplo CL.

Metil éster del ácido [1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Se disolvieron metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (0.251 g), metil éster del ácido [2-

metil-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-propil]-carbámico (0.301 g), y $NaHCO_3$ (0.162 g) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (9 mL) y agua (3 mL). La solución se desgasificó con nitrógeno, y se adicionó $Pd(PPh_3)_4$ (0.0254 g). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 21 horas y se evaporó bajo vacío. Se disolvió el sólido en DCM (20 mL) y se extrajo dos veces con agua (10 mL) y una vez con salmuera (10 mL). El aceite resultante se sometió a cromatografía en gel de sílice utilizando una columna 40 g ISCO y efluente de 0-5 % MeOH:DCM. Se combinaron las fracciones que contienen el producto y se removió el solvente bajo presión reducida. Se disolvió el aceite en DMF, se purificó mediante HPLC en fase reversa (5-70% acetonitrilo:agua), y se liofilizó, dando metil éster del ácido [1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (0.187 g, 44%) como un sólido blanco.

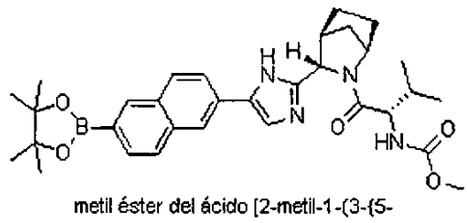
^{1}H-NMR: 300 MHz, (CH_3OH-d_4) δ: 8.3 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 8.1 (m, 2H), 8.0 (m, 4H), 7.9 (m, 4H), 5.3 (m, 2H), 4.7 (s, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 3.7 (d, *J* = 7 Hz, 6H), 3.3 (m, 2H), 2.9 (s, 1H), 2.6 (m, 2H), 2.1 (m, 8H), 1.8 (m, 2H), 1.4 (m, 12H); MS (ESI): *m/z* 815 $[M + H]^+$.

Ejemplo EW

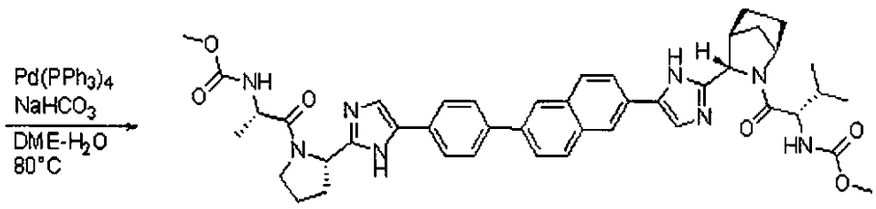


metil éster del ácido (2-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil)-carbámico

+



metil éster del ácido [2-metil-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-propil]-carbámico



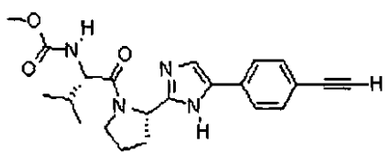
metil éster del ácido [1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-propionil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

Metil éster del ácido [1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-propionil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Se disolvieron metil éster del ácido (2-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil)-carbámico (0.235 g), metil éster del ácido [2-metil-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-propil]-carbámico (0.310 g), y $NaHCO_3$ (0.145 g) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (9 mL) y agua (3 mL). La solución se desgasificó con nitrógeno, y se adicionó $Pd(PPh_3)_4$ (0.0260 g). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 24 horas y se evaporó bajo vacío. Se disolvió el sólido en DCM (20 mL) y se extrajo dos veces con agua (10 mL) y una vez con salmuera (10 mL). El aceite resultante se sometió a cromatografía en gel de sílice utilizando una columna 40 g ISCO y efluente de 0-5 % MeOH:DCM. Se combinaron las fracciones que contienen el producto y se removió el solvente bajo presión reducida. Se disolvió el aceite en DMF, se purificó

mediante HPLC en fase reversa (5-70% acetonitrilo:agua), y se liofilizó, dando metil éster del ácido [1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-propionil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (0.150 g, 36%) como un sólido blanco.

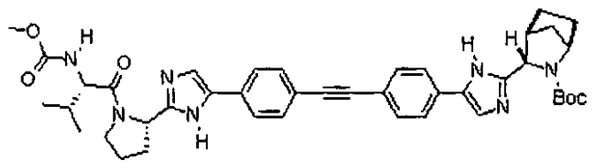
^{1}H-NMR: 300 MHz, (CH_3OH-d_1) δ: 8.3 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 8.1 (m, 2H), 8.0 (m, 4H), 7.9 (m, 4H), 5.3 (m, 2H), 4.7 (s, 2H), 4.5 (m, 1H), 4.3 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.7 (d, *J* = 7 Hz, 6H), 3.3 (s, 6H), 2.9 (s, 1H), 2.3 (m, 2H), 2.1 (m, 8H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.3 (d, *J* = 7 Hz, 3H)1.0 (m, 6H); MS (ESI): *m/z* 787 $[M + H]^+$.

Ejemplo EX



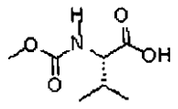
metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-etinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

$Pd(PPh_3)_4$, CuI, Et_3N,
terc-butil éster del ácido 3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico
DMF, 80°C

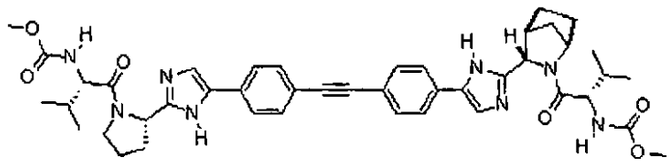


terc-butil éster del ácido 3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

1) Hcl, dioxanos
2) HATU, NMM, DMF



ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico



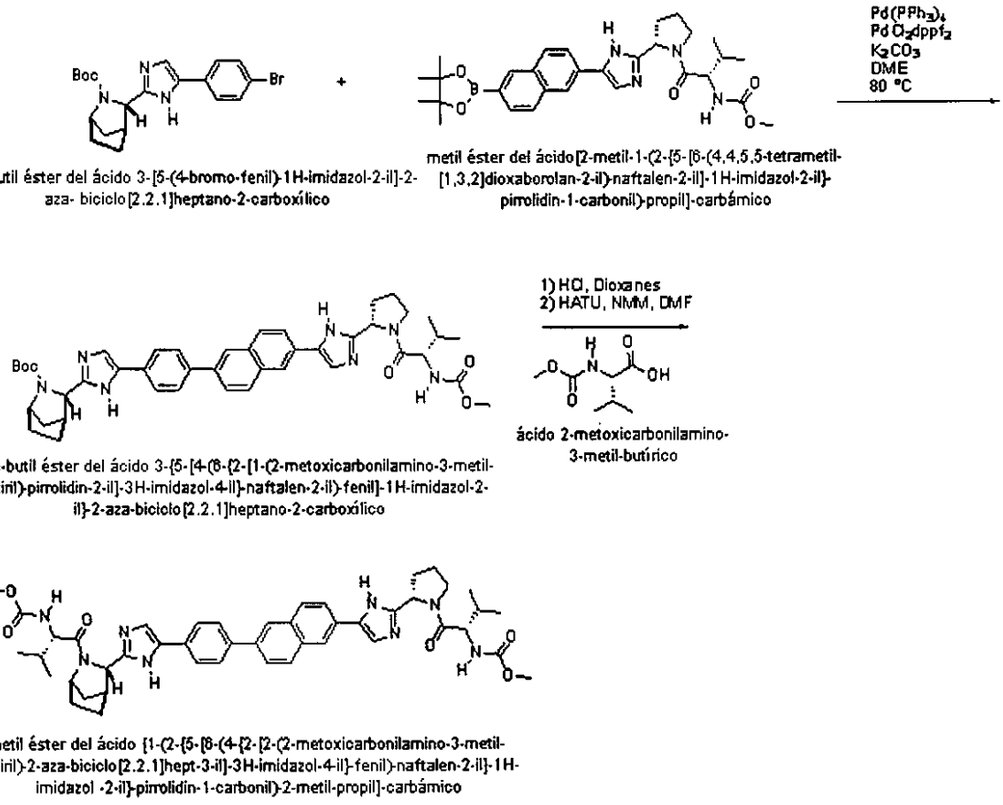
metil éster del ácido [1-(3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

***terc*-butil éster del ácido 3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico:** Se desgasificó una solución de metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-etinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (500 mg, 1.27 mmol), *terc*-butil éster del ácido 3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (530 mg, 1.27 mmol), y trietilamina (531 □L, 3.81 mmol) en DMF (6.4 mL) con gas de N_2 durante 20 minutos. Se adicionó a la solución desgasificada $Pd(PPh_3)_4$ (150 mg, 0.13 mmol) y CuI (25 mg, 0.13 mmol). El frasco de presión se selló, posteriormente se calentó a 80°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se extinguió con AcOH posteriormente se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa (10-70% MeCN-H_2O; 0.1% modificador de ácido fórmico) posteriormente cromatografía en gel de sílice (gradiente 0-10% MeOH-EtOAc) para proporcionar *terc*-butil éster del ácido 3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (500 mg, 0.68 mmol, 54% rendimiento). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{42}H_{50}N_7O_5$: 732.4 ($M+H^+$); Encontrado: 732.2 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido [1-(3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Al *terc*-butil éster del ácido 3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (150 mg, 0.20 mmol) en dioxanos (2 mL) se adicionó HCl 4N en dioxanos (250 □L). La suspensión se agitó durante 2 horas posteriormente se concentró para proporcionar la sal HCl de la amina cruda. A la amina cruda en DMF (4 mL) se adicionó *N-metilmorfolina* (330 □L,

0.30 mmol). Después de que todo el material se disolvió, se adicionaron ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (53 mg, 0.30 mmol) y HATU (76 mg, 0.20 mmol). Después de agitación durante la noche la reacción se extinguió con AcOH posteriormente se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa (5-45% MeCN-H_2O; 0.1% modificador de ácido fórmico) para proporcionar el producto del título metil éster del ácido [1-(3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (83 mg, 0.11 mmol, 53% rendimiento). ^{1}H-NMR: 400 MHz, (DMSO-d_6) δ: 7.59-7.55 (m, 4H), 7.41-7.38 (m, 4H), 7.17 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.16 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.34-4.24 (m, 2H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 2H), 2.05-1.80 (m, 5H), 1.54 (d, 2H), 1.00-0.887 (m, 12H). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{44}H_{53}N_8O_6$: 789.4 ($M+H^+$); Encontrado: 789.5 ($M+H^+$).

Ejemplo EY



terc-butil éster del ácido 3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-aza- biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

metil éster del ácido[2-metil-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico

ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico

terc-butil éster del ácido 3-{5-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

metil éster del ácido {1-(2-{5-[6-(4-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol -2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

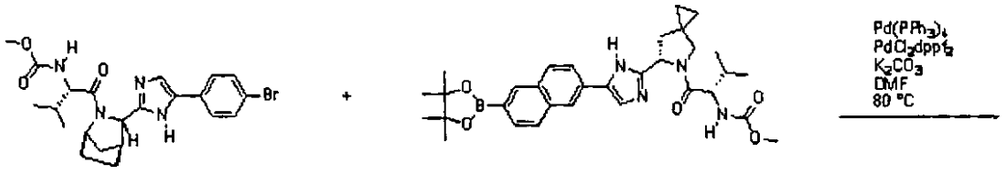
***terc*-butil éster del ácido 3-{5-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico:** Una solución de metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico (500 mg, 0.92 mmol), *terc*-butil éster del ácido 3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (383 mg, 0.92 mmol) y K_2CO_3 aq (920 µl de una solución 2M, 1.84 mmol) en DME (9 mL) se desgasificó con N_2 gas durante 20 minutos. A la solución desgasificada se adicionó $Pd(PPh_3)_4$ (106 mg, 0.092 mmol) y $PdCl_2dppf$ (75 mg, 0.092 mmol) y posteriormente se calentó la

reacción hasta 80°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se extinguió con ácido acético, se filtró, y posteriormente se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa (5-50% MeCN-H_2O; 0.1% modificador de ácido fórmico) para proporcionar *terc*-butil éster del ácido 3-{5-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (112 mg, 0.15 mmol, 16% rendimiento). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{44}H_{52}N_7O_5$: 758.4 ($M+H^+$); Encontrado: 758.0 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Al *terc*-butil éster del ácido 3-{5-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (60 mg, 0.092 mmol) en dioxanos (3 mL) se adicionó HCl 4N en dioxanos (1 mL). La suspensión se agitó durante la noche posteriormente se concentró para proporcionar la sal HCl de la amina cruda, la cual se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa (5-45% MeCN-H_2O; 0.1% modificador de ácido fórmico) y se concentró. La sal formiato se disolvió en MeOH posteriormente se pasó a través de una columna de intercambio iónico (StratoSpheres SPE PL-HCO_3 MP SE) para proporcionar la amina libre (30 mg, 0.046 mmol, 58%). A la amina (30 mg, 0.046 mmol) en DMF (1 mL) se adicionó *N-metilmorfolina* (10 □L, 0.092 mmol). Después de que todo el material se disolvió, se adicionaron ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (12 mg, 0.068 mmol) y HATU (19 mg, 0.051 mmol). Después de agitar durante 3 horas la reacción se extinguió con AcOH posteriormente se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa (5-45% MeCN-H_2O; 0.1% modificador de ácido fórmico) para proporcionar metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-

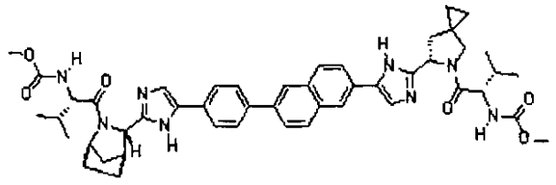
3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (29 mg, 0.036 mmol, 77% rendimiento). ^{1}H-NMR: 400 MHz, (DMSO-d_6) δ: 8.04 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.63-7.58 (m, 4H), 7.52 (d, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.17 (m, 2H), 5.21 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.35-4.26 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.64 (s, 6H), 2.90 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.30-2.1.82 (m, 9H), 1.55 (d, 2H), 1.02-0.87 (m, 12H). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{46}H_{55}N_8O_6$: 815.3 (M+H$^+$); Encontrado: 815.4 (M+H$^+$).

Ejemplo EZ



metil éster del ácido (1-{3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil- propil)-carbámico

metil éster del ácido [2-metil-1-(6-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4] heptano-5-carbonil)-propil]-carbámico

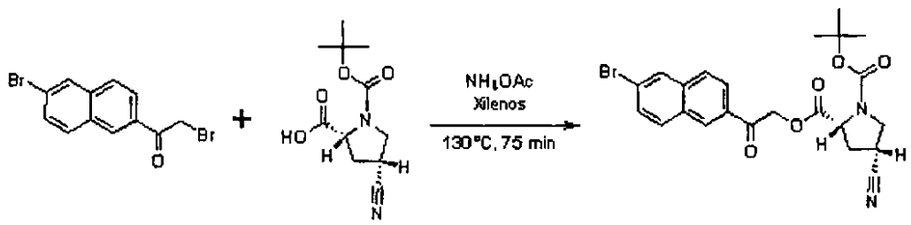


metil éster del ácido[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril) -2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}- 5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

Metil éster del ácido [1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Se desgasificó una solución de metil éster del ácido (1-{3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (151 mg, 0.32 mmol), metil éster del ácido [2-metil-1-(6-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-

espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-propil]-carbámico (200 mg, 0.35 mmol) y K_2CO_3 aq (438 µl de una solución 2M, 0.88 mmol) en DME (4 mL) con gas N_2 durante 20 minutos. A la solución desgasificada se adicionó $Pd(PPh_3)_4$ (40 mg, 0.035 mmol) y la reacción se calentó posteriormente hasta 80°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se extinguió con ácido acético, se filtró, y se concentró posteriormente. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa (5-50% MeCN-H_2O; 0.1% modificador de ácido fórmico) para proporcionar metil éster del ácido [1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (40 mg, 0.047 mmol, 14% rendimiento). ^{1}H-NMR: 400 MHz, (DMSO-d_6) δ: 11.75 (s, 1H), 11.72 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.93-7.74 (m, 8H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 5.22 (t, 1H), 4.52-4.50 (m, 2H), 4.16 (t, 1H), 4.00 (t, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.32-1.41 (m, 10H), 1.01-0.57 (m, 16H). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{48}H_{57}N_8O_6$: 841.4 ($M+H^+$); Encontrado: 842.1 ($M+H^+$).

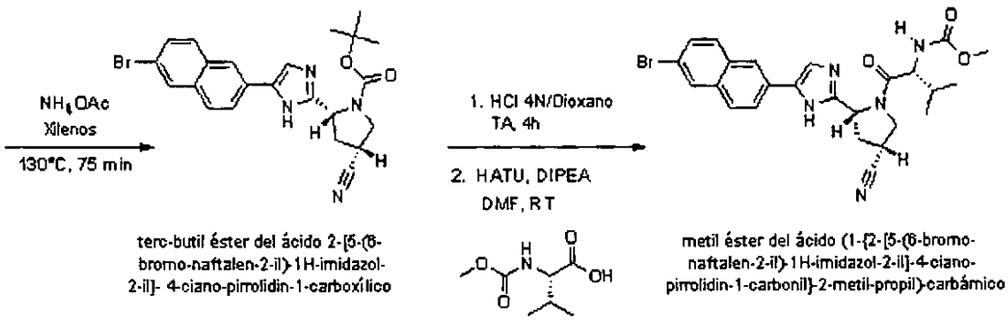
Ejemplo FA y FB



2-bromo-1-(6-bromo-naftalen-2-il)-etanona

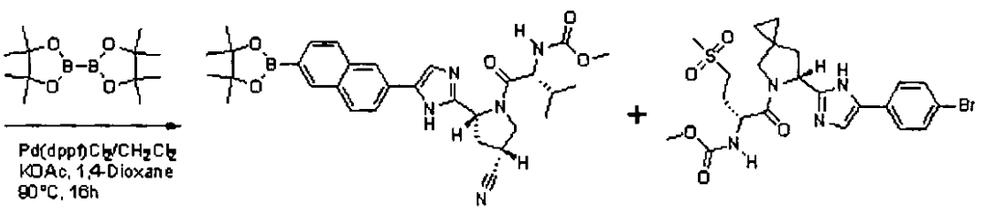
metil éster de N-Boc-cis-4-ciano-L-prolina

2-[2-(6-bromo-naftalen-2-il)-2-oxo-etil] éster 1-terc-butil éster del ácido 4-ciano-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



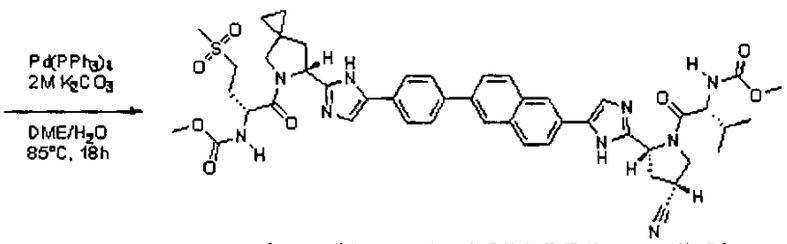
terc-butil éster del ácido 2-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]- 4-ciano-pirrolidin-1-carboxílico

metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico



metil éster del ácido[1-(4-ciano-2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil) -2-metil-propil]-carbámico

Metil éster del ácido (1-{6-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-3-metanosulfonil-propil)-carbámico



metil éster del ácido [1-(4-ciano-2-{5-[6-(4-{2-[5-(4-metanosulfonil-2-metoxicarbonilamino- butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol- 2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

2-[2-(6-bromo-naftalen-2-il)-2-oxo-etil] éster 1-*terc*-butil éster del ácido 4-ciano-pirrolidin-1,2-dicarboxílico:

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar 2-[2-(6-bromo-naftalen-2-il)-2-oxo-etil] éster 1-*terc*-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico en el Ejemplo CL, sustituyendo 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico con metil éster de N-Boc-cis-4-ciano-L-prolina (643 mg, 67%)

***terc*-butil éster del ácido 2-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carboxílico:**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico: en el Ejemplo CL, cambiando la temperatura de la reacción a 130°C y el tiempo de reacción a 75 minutos. (396 mg, 64%) MS (ESI) *m/z* 468.99 $[M + H]^+$.

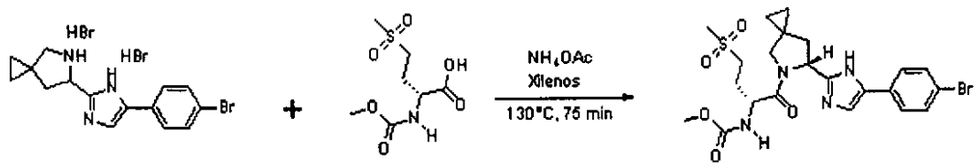
Metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico:

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-tiantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico y metil éster del ácido (1-{2-[5-(8-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-tiantren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico en el Ejemplo BS, sustituyendo N-metilmorfolina con cinco equivalentes de dilsopropiletilamina. (430 mg, 97%) MS (ESI) *m/z* 525.94 $[M + H]^+$.

Metil éster del ácido [1-(4-ciano-2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico:

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar *terc*-butil éster del ácido 2-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico en el Ejemplo CL, reemplazando N-Boc Prolina con N-Boc-4-ciano-prolina. (407 mg, 87%) MS (ESI) *m/z* 572.46 $[M + H]^+$.

Metil éster del ácido (1-{6-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-3-metanosulfonil-propil)-carbámico:



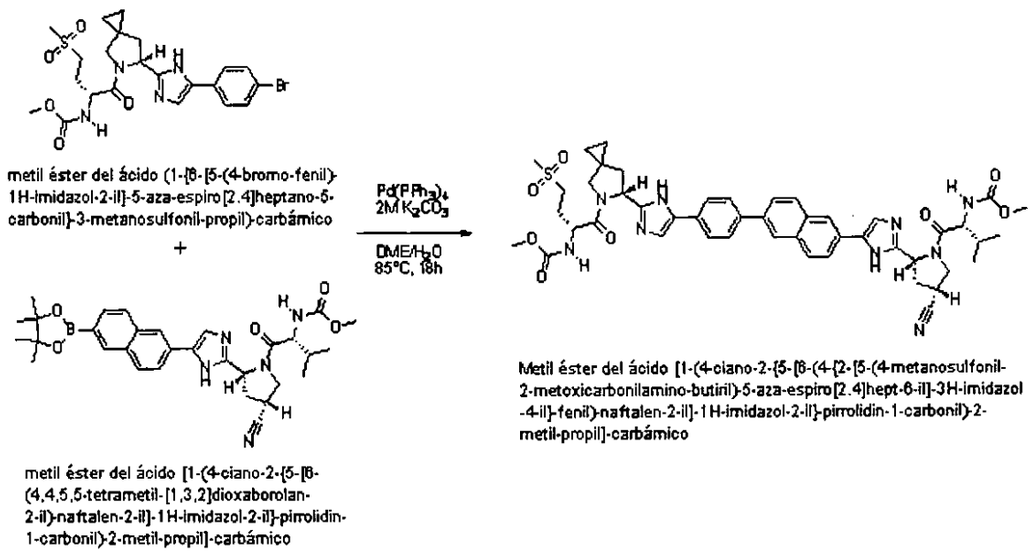
sal de bromuro de hidrógeno X2 de 6-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano

ácido 4-metansulfonil-2-metoxicarbonilamino-butírico

Metil éster del ácido (1-{6-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol- 2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-3-metanosulfonil-propil)-carbámico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromonaftalen-1-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico en el Ejemplo CK, sustituyendo N-metilmorfolina con cinco equivalentes de dilsopropiletilamina.(99%)

Ejemplo FA: Metil éster del ácido [1-(4-ciano-2-{5-[6-(4-{2-[5-(4-metanosulfonil-2-metoxicarbonilamino-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico



metil éster del ácido (1-[6-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-3-metanosulfonil-propil)-carbámico

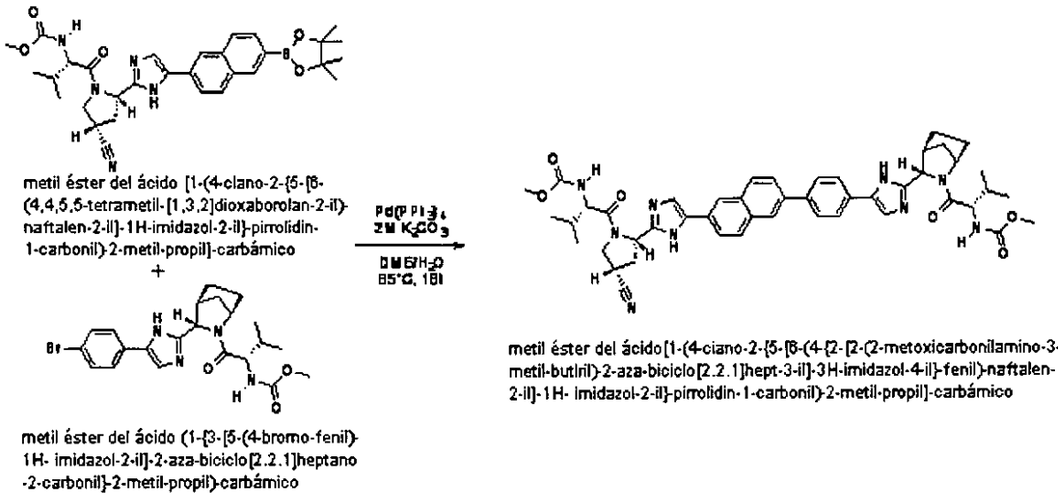
+

metil éster del ácido [1-(4-ciano-2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

Metil éster del ácido [1-(4-ciano-2-{5-[6-(4-{2-[5-(4-metanosulfonil-2-metoxicarbonilamino-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

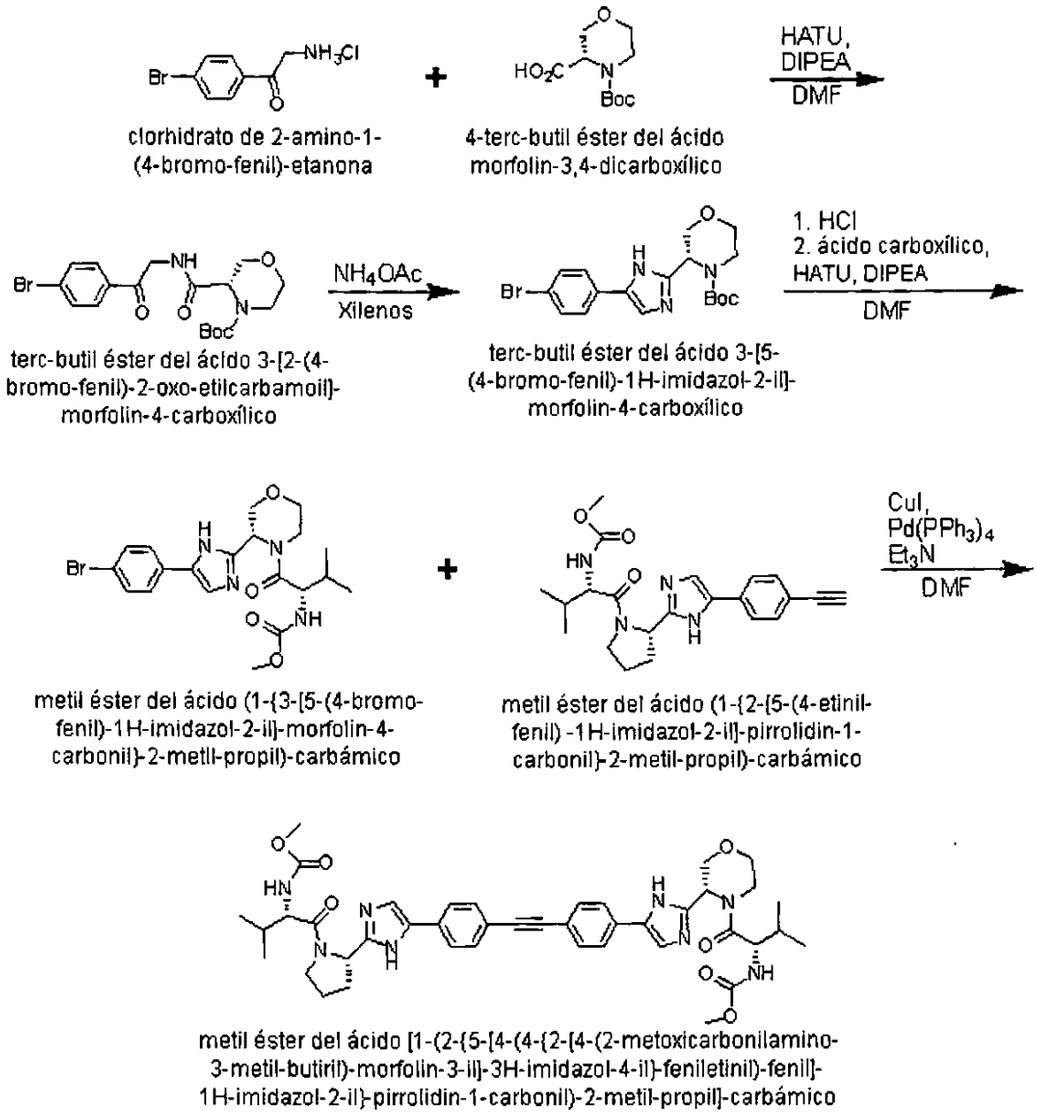
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar metil éster del ácido (1-{2-[5-(6'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-[2,2']binaftalenil-6-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico en el Ejemplo CL. (30%) :^{1}H-NMR: 400 MHz, (CD_3OD) δ 8.14 (s, 2H), 8.09 (d, *J*= 5.6 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*= 7.6 Hz, 2H), 7.85 – 7.78 (m, 5H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.33 (dd, *J*= 5.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 5.21 (t, *J*= 8.4 Hz, 1H), 4.63 – 4.58 (m, 2H), 4.17 – 4.13 (m, 1H), 4.05 (t, *J*= 10.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.65 (d, *J*= 5.2 Hz, 6H), 3.48 – 3.42 (m, 3H), 3.21 (t, *J*= 7.6 Hz, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.92 – 2.84 (m, 1H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 2.35 – 2.27 (m, 2H), 2.14 – 1.92 (m, 4H), 0.98 – 0.87 (m, 7H), 0.79 – 0.59 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 904.58 $[M + H]^+$.

Ejemplo FB: Metil éster del ácido [1-(4-ciano-2-{5-[6-(4-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico:



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar metil éster del ácido (1-{2-[5-(6'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-[2,2']binaftalenil-6-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico en el Ejemplo CL. (35%) :^{1}H-NMR: 400 MHz, (CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (dd, *J*= 2 Hz, 8.4 Hz, 2H), 7.85 – 7.76 (m, 6H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.21 (t, *J*= 8.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.62 – 4.55 (m, 2H), 4.33 – 4.27 (m, 1H), 4.16 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 4.05 (t, *J*= 10.4 Hz, 1H), 3.65 (d, *J*= 5.6 Hz, 4H), 3.51 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.29 (d, *J*= 9.6 Hz, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 2.00 – 1.84 (m, 4H), 1.65 – 1.56 (m, 2H), 1.31 (m, 1H), 1.02 (d, *J*= 6.8 Hz, 2H), 0.971 – 0.86 (m, 8H). MS (ESI) *m/z* 840.64 $[M + H]^+$.

Ejemplo FC



clorhidrato de 2-amino-1-(4-bromo-fenil)-etanona

4-terc-butil éster del ácido morfolin-3,4-dicarboxílico

terc-butil éster del ácido 3-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-morfolin-4-carboxílico

terc-butil éster del ácido 3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-morfolin-4-carboxílico

metil éster del ácido (1-{3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-morfolin-4-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-etinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-morfolin-3-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

***terc*-butil éster del ácido 3-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-morfolin-4-carboxílico:** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar *terc*-butil éster del ácido 3-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (Ejemplo AE),

sustituyendo 4-*terc*-butil éster del ácido morfolin-3,4-dicarboxílico por 2-*terc*-butil éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico.

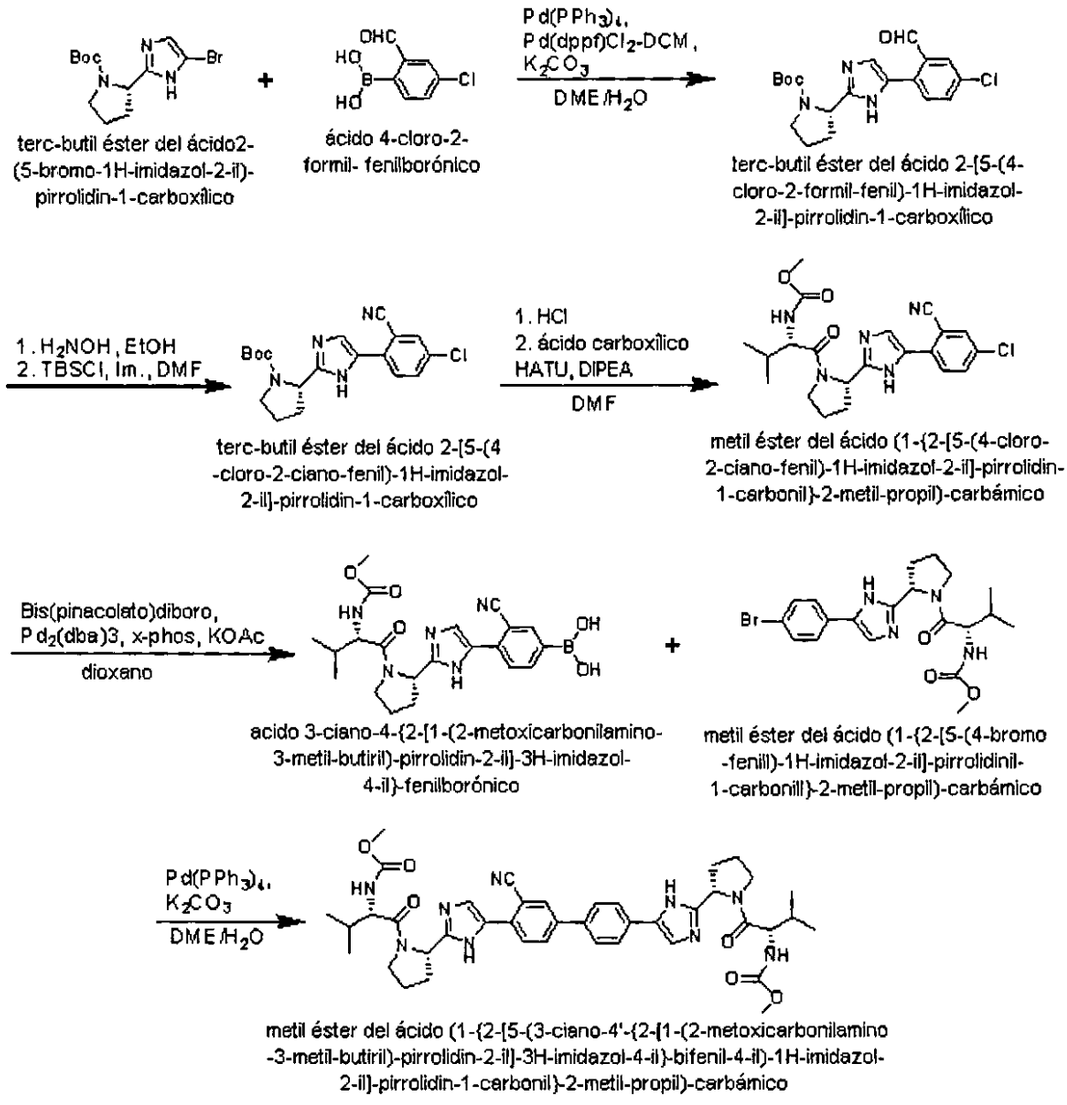
***terc*-butil éster del ácido 3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-morfolin-4-carboxílico:** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar *terc*-butil éster del ácido 3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (Ejemplo AS), sustituyendo *terc*-butil éster del ácido 3-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-morfolin-4-carboxílico por terc-butil éster del ácido 3-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico.

Metil éster del ácido (1-{3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-morfolin-4-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar metil éster del ácido {1-[2-(4'-bromo-bifenil-4-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (Ejemplo CY), sustituyendo el *terc*-butil éster del ácido 3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-morfolin-4-carboxílico por *terc*-butil éster del ácido 2-(4'-bromo-bifenil-4-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico.

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-morfolin-3-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar metil éster del ácido metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-iletinil}-feniletinil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (Ejemplo CT), sustituyendo el metil éster del ácido (1-{3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-morfolin-4-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico por metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-feniletinil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico. ^{1}H-NMR: 400 MHz, (DMSO-d_6) δ 12.05 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 4H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 – 7.47 (m, 4H), 7.32 –

7.27 (m, 2H), 4.42 – 4.34 (m, 2H), 4.08 – 3.95 (m, 2H), 3.85 – 3.79 (m, 3H), 3.72 – 3.68 (m, 2H), 3.56 (d, *J*= 7.6 Hz, 5H), 3.46 – 3.40 (m, 2H), 2.2 – 2.07 (m, 3H), 2.01 – 1.90 (m, 4H), 1.02 – 1.00 (d, *J*= 6.4 Hz, 2H), 0.953 – 0.837 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 779 $[M + H]^+$.

Ejemplo FD



terc-butil éster del ácido2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico

ácido 4-cloro-2-formil- fenilborónico

terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-cloro-2-formil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-cloro-2-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-cloro-2-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

acido 3-ciano-4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenilborónico

metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenill)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidinil-1-carbonill}-2-metil-propil)-carbámico

metil éster del ácido (1-{2-[5-(3-ciano-4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

***terc*-butil éster del ácido 2-[5-(4-cloro-2-formil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico:** Se combinaron *terc*-butil éster del ácido 2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (2.00 g, 6.32 mmol), ácido 4-cloro-2-formil-fenilborónico (1.17 g, 6.32 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (365 mg, 0.316 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$-DCM (258 mg, 0.316 mmol) K_2CO_3 (2 M, 6.3 mL, 12.6 mmol) y DME (30 mL) en un frasco de fondo redondo. La suspensión agitada se desgasificó durante 10 minutos con burbujeo de N_2 posteriormente se calentó hasta 85 °C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ saturado acuoso. La fase acuosa se extrajo 3x con EtOAc y los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (25% a 75% EtOAc/Hexano) para proporcionar el compuesto del título *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(4-cloro-2-formil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (1.85 g, 78%).

***terc*-butil éster del ácido 2-[5-(4-cloro-2-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico:** Se disolvió *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(4-cloro-2-formil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (985 mg, 2.62 mmol) en etanol (20 mL) y se adicionó hidroxilamina (50% p/p en H_2O, 642 µL, 10.48 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la solución se concentró. A la oxima cruda se adicionó TBSCl (474 mg, 3.14 mmol), imidazol (357 mg, 5.24 mmol) y DMF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 80 minutos punto en el cual se adicionaron más TBSCl (237 mg, 1.58 mmol) e imidazol (177 mg, 2.60 mmol). La mezcla de reacción se agitó unas 17 horas adicionales a 120 °C posteriormente se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera posteriormente se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (25% a 50% EtOAc/Hexano) para

proporcionar el compuesto del título *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(4-cloro-2-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (500 mg, 51%).

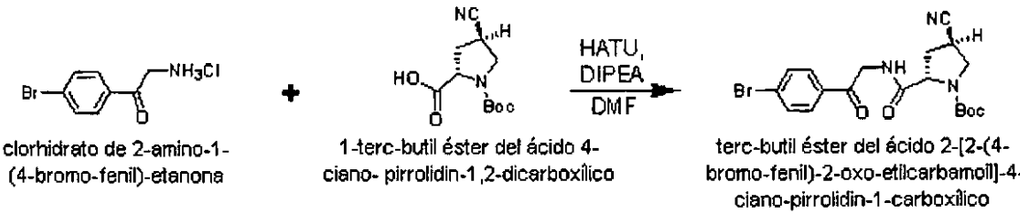
Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-cloro-2-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar metil éster del ácido {1-[2-(4'-cloro-bifenil-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (Ejemplo CX), sustituyendo el *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(4-cloro-2-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico por *terc*-butil éster del ácido 2-(4'-cloro-bifenil-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico.

Acido 3-ciano-4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenilborónico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar terc-butil éster del ácido 2-{5-[2'-ciano-4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (Ejemplo CZ), sustituyendo el metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-cloro-2-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico por *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(4'-cloro-2'-ciano-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico.

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(3-ciano-4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (Ejemplo AZ), sustituyendo ácido 3-ciano-4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenilborónico por metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-

propil]-carbámico. ^{1}H-NMR: 400 MHz, (DMSO-d_6) δ 12.13 (s, 1H), 8.13 – 8.04 (m, 2H), 7.85 – 7.75 (m, 4H), 7.57 (s, 1H), 7.31 (dd, J= 3.6 Hz, 8.4 Hz, 1H), 5.13 – 5.10 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 764 $[M + H]^+$.

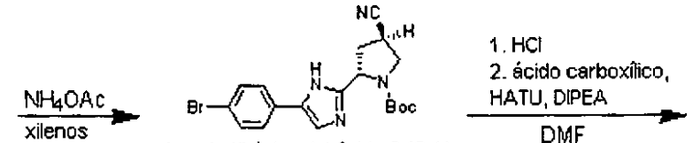
Ejemplo FE



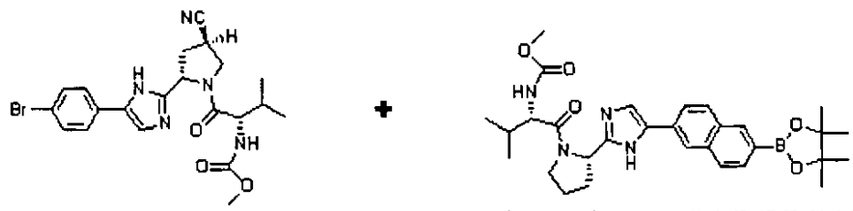
clorhidrato de 2-amino-1-(4-bromo-fenil)-etanona

1-terc-butil éster del ácido 4-ciano- pirrolidin-1,2-dicarboxílico

terc-butil éster del ácido 2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-4-ciano-pirrolidin-1-carboxílico

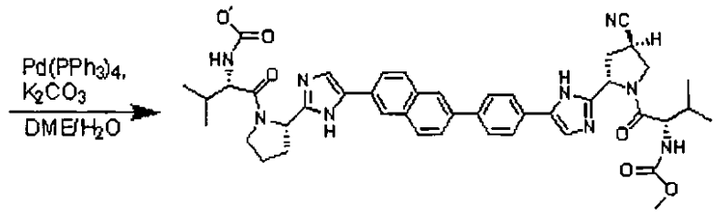


terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carboxílico



metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico



metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-ciano-1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

***terc*-butil éster del ácido 2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-4-ciano-pirrolidin-1-carboxílico:** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar *terc*-butil éster del ácido 3-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (Ejemplo AE), sustituyendo el 1-*terc*-butil éster del ácido 4-ciano-pirrolidin-1,2-dicarboxílico por 2-*terc*-butil éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico.

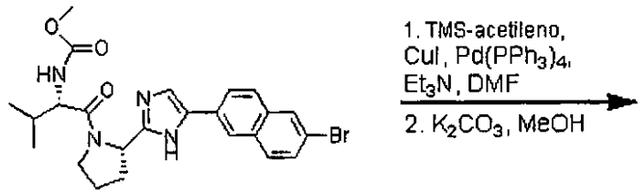
***terc*-butil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carboxílico:** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar *terc*-butil éster del ácido 3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (Ejemplo AS), *terc*-butil éster del ácido 2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-4-ciano-pirrolidin-1-carboxílico por *terc*-butil éster del ácido 3-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico.

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar metil éster del ácido {1-[2-(4'-cloro-bifenil-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (Ejemplo CX), sustituyendo el *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carboxílico por *terc*-butil éster del ácido 2-(4'-cloro-bifenil-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico.

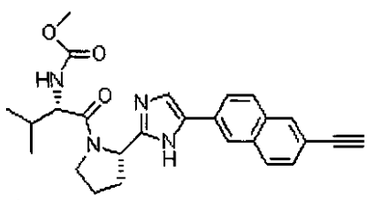
Metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-ciano-1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (Ejemplo AZ), sustituyendo el

metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico por metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico. ^{1}H-NMR: 400 MHz, (DMSO-d_6) δ 11.98 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.92 – 7.77 (m, 6H), 7.62 (m, 2H), 7.44 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J= 8.0, 1H), 5.24 (t, J= 5.2 Hz, 1H), 5.12 (d, J= 4.0, 1H), 4.22 – 4.19 (m, 1H), 4.09 – 4.0 (m, 4H), 3.89 – 3.83 (m, 4H), 3.56 (d, J= 5.6 Hz, 6H), 2.17 (brs, 2H), 2.06 – 1.90 (m, 4H), 0.95 – 0.84 (m, 14H); MS (ESI) *m/z* 814 $[M + H]^+$.

Ejemplo FF

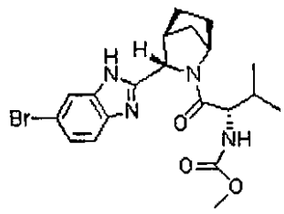


metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

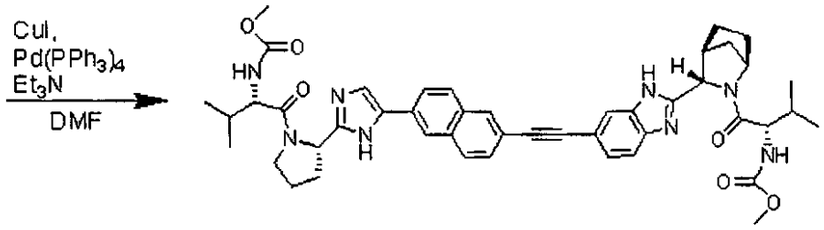


metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-etinil-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

+



metil éster del ácido (1-[3-(6-bromo-1H-benzolmidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1] heptano-2-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico



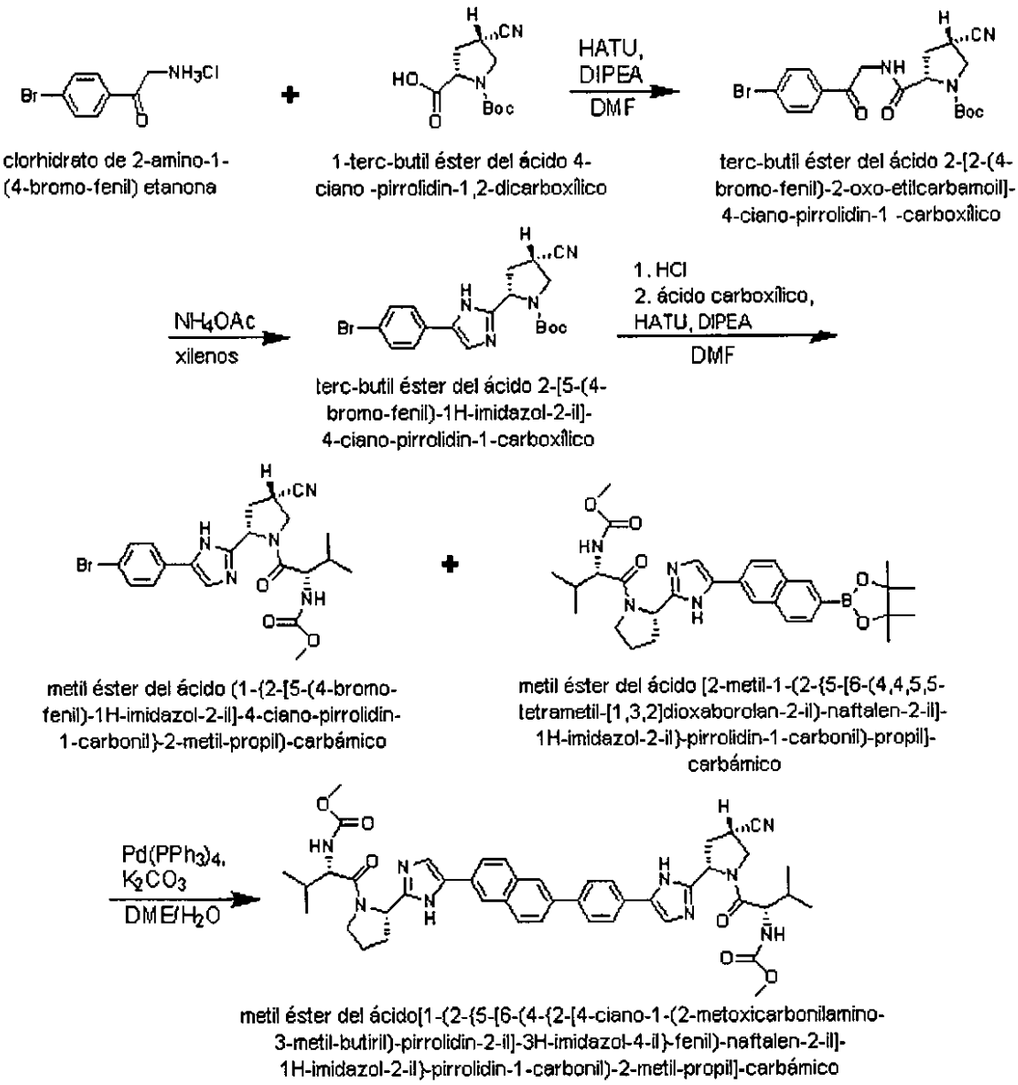
metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza- biciclo[2.2.1] hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-iletinil}-naftalen-2-il)-1H-imidazol -2-il]-pirrolidin-1- carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-etinil-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-etinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico a partir de metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (Ejemplo AY), sustituyendo el metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico por metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico.

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-iletinil}-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar metil éster del ácido metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-iletinil}-feniletinil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (Ejemplo CT), sustituyendo el metil éster del ácido {1-[3-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico por metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-feniletinil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico y metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-etinil-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico por metil éster del ácido {1-[2-(5-etinil-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico. NMR (MeOH-d4, 400 MHz) δ: 8.19-8.11 (m, 1H), 8.01-7.99 (m, 1H), 7.86-7.71 (m, 3H), 7.57-7.39 (m, 3H), 7.02-6.99 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 813 $[M + H]^+$.

1001

Ejemplo FG



***terc*-butil éster del ácido 2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-4-ciano-pirrolidin-1-carboxílico:** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar *terc*-butil éster del ácido 3-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (Ejemplo AE), sustituyendo el 1-*terc*-butil éster del ácido 4-ciano-pirrolidin-1,2-dicarboxílico por 2-*terc*-butil éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico.

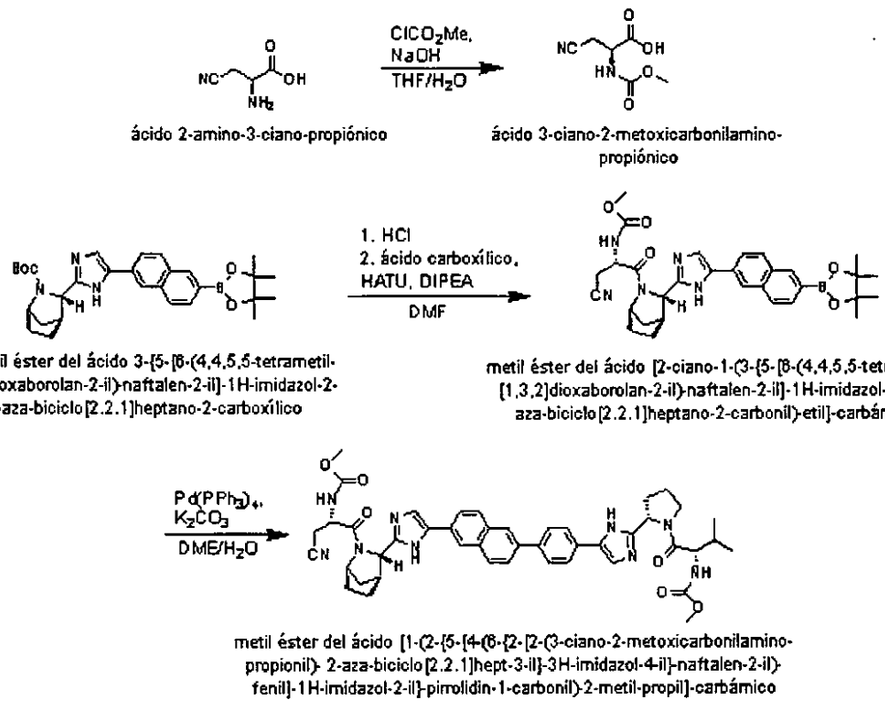
***terc*-butil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carboxílico:** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar *terc*-butil éster del ácido 3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (Ejemplo AS), y sustituyendo el *terc*-butil éster del ácido 2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-4-ciano-pirrolidin-1-carboxílico por *terc*-butil éster del ácido 3-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico.

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar metil éster del ácido {1-[2-(4'-cloro-bifenil-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (Ejemplo CX), sustituyendo el *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carboxílico por *terc*-butil éster del ácido 2-(4'-cloro-bifenil-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico.

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-ciano-1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (Ejemplo AZ), sustituyendo el metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico por metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico. NMR (MeOH-d4, 400 MHz) δ: 8.12-8.03 (m, 2H), 7.89-7.74 (m, 6H), 7.48-7.36 (m, 2H), 5.20 (m, 2H), 4.60 (m, 1H),

4.28-3.88 (m, 6H), 3.66 (s, 6H), 2.86 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.40-2.19 (m, 3H), 2.11-1.97 (m, 3H), 1.00-0.88 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 814 $[M + H]^+$.

Ejemplo FH



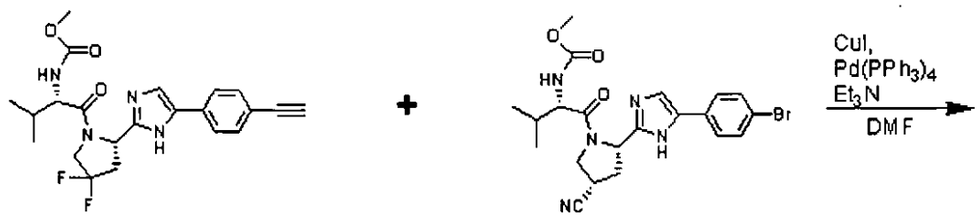
Acido 3-ciano-2-metoxicarbonilamino-propiónico: Se adicionó cloroformoato de metilo (0.81 mL, 10.51 mmol) gota a gota a una suspension agitada de ácido 2-amino-3-ciano-propiónico (1.00g, 8.76 mmol) y NaOH (5 N en H_2O, 4.2 mL, 21.0 mmol) en THF (20 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 7h, la mezcla de reacción se vertió en HCl 10% y la fase acuosa se extrajo 3x con dietil éter. Los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 3-ciano- 2-metoxicarbonilamino-propiónico (295 mg, 20%).

Metil éster del ácido [2-ciano-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-etil]-carbámico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar metil éster del ácido {1-[2-(4'-cloro-bifenil-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (Ejemplo CX), sustituyendo el *terc*-butil éster del ácido 3-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico por terc-butil éster del ácido 2-(4'-cloro-bifenil-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico y ácido 3-ciano-2-metoxicarbonilamino-propiónico por ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico .

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(6-{2-[2-(3-ciano-2-metoxicarbonilamino-propionil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (Ejemplo AZ), sustituyendo el metil éster del ácido [2-ciano-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-etil]-carbámico por metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico. ^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ: 8.24-8.18 (m, 2H), 7.99-7.79 (m, 6H), 7.63-7.54 (m, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H), 2.16-1.42 (m, 9H), 0.91-0.87 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 812 $[M + H]^+$.

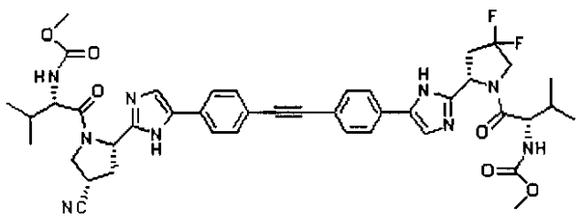
1005

Ejemplo FI



metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-etinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4,4-difluoro-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

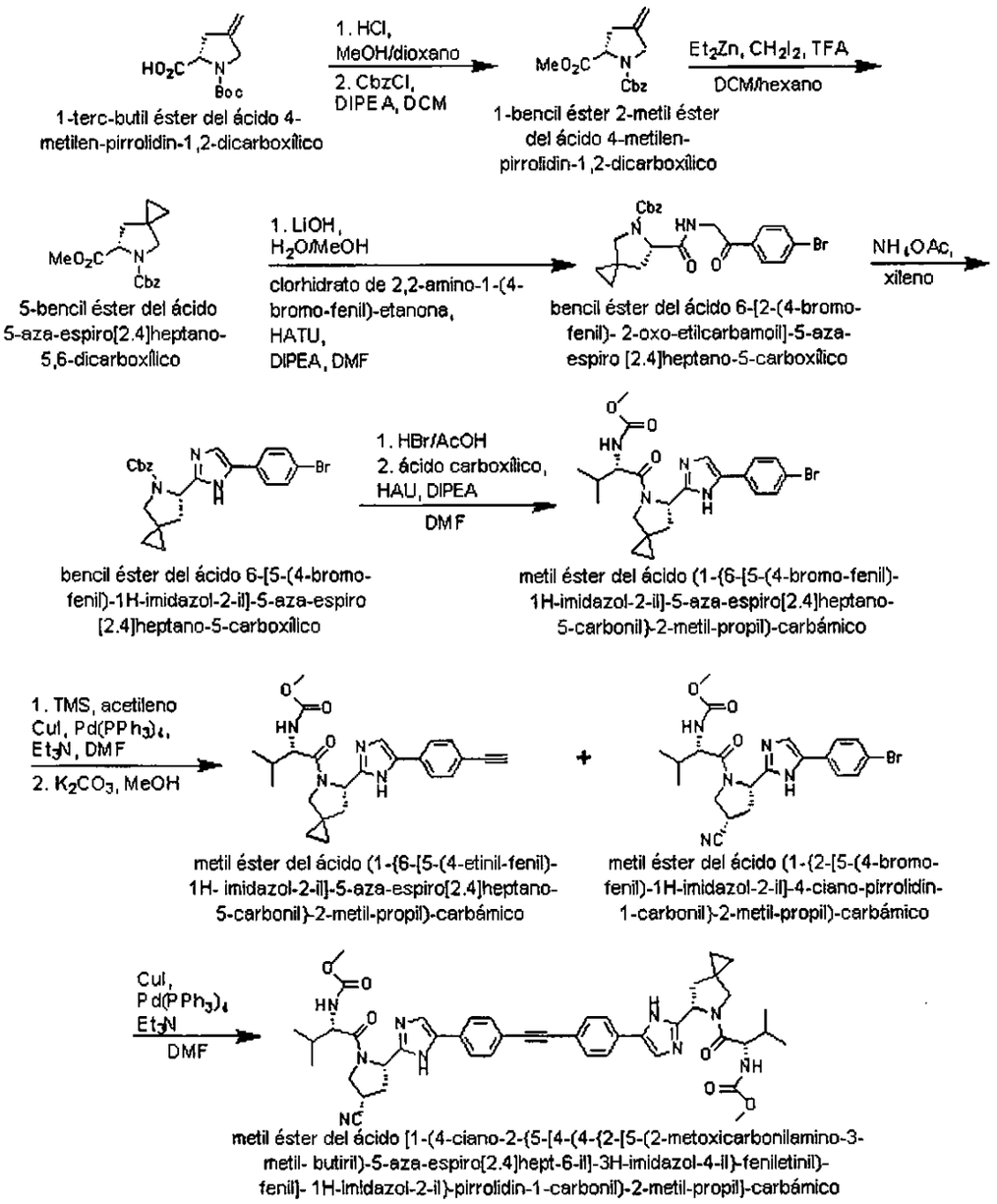


metil éster del ácido [1-(4-ciano-2-{5-[4-(4-{2-[4,4-difluoro-1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

Metil éster del ácido [1-(4-ciano-2-{5-[4-(4-{2-[4,4-difluoro-1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4,4-difluoro-1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (Ejemplo AB1) sustituyendo el metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico por metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (400 mg, 0.89 mmol), y metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-etinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4,4-difluoro-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico por metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-etinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico. ^{1}H NMR (MeOH-d4, 400 MHz) δ: 7.71-7.61 (m, 4H) 7.46-7.34 (m, 4H), 5.30 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.55-4.45

(m, 2H), 4.20-3.94 (m, 5H), 3.61 (s, 6H), 3.47-3.40 (m, 2H), 2.84-2.76 (m, 3H), 2.52 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 2H), 0.96-0.83 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 824 [M + H]$^+$.

Ejemplo FJ



1-bencil éster 2-metil éster del ácido 4-metilen-pirrolidin-1,2-dicarboxílico: Se disolvió 1-*terc*-butil éster del ácido 4-metilen-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (12.00 g, 52.80 mmol) en MeOH (200 mL) y se trató con HCl 4.0 M/dioxano (50 mL). Después de agitar durante 3.5 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se disolvió en DCM (200 mL) y se trató con DIPEA (22 mL, 127 mmol) y BnOCOCl (9.64 mL, 63.4 mmol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en H_2O. La capa acuosa se extrajo 3x con DCM. Los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (10% a 25% EtOAc/Hexano) para proporcionar 1-bencil éster 2-metil éster del ácido 4-metilen-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (8.20 g, 56%).

5-bencil éster del ácido 5-aza-espiro[2.4]heptano-5,6-dicarboxílico: Se adicionó dietil zinc (1.0 M en hexano (118 mL, 118 mmol) a un frasco de fondo redondo de 3 cuellos que contiene una barra de agitación, DCM (120 mL) y se equipó con un embudo de adición y un adaptador de entrada de argón. La solución se enfrió hasta 0 °C antes de la adición de TFA (9.5 mL, 118 mmol) en DCM (40 mL) gota a gota por medio del embudo de adición durante 22 minutos. 20 minutos después de completar la adición, se adicionó CH_2I_2 lentamente durante 4 minutos. 20 minutos después de completar la adición, se adicionó 1-bencil éster 2-metil éster 4-metilen-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ácido (8.10 g, 29.4 mmol) en DCM (30 mL) mediante una cánula seguido por un enjuague con DCM (10 mL). 10 minutos más tarde, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 110 horas. La reacción se extinguió mediante la adición de 100 mL de NH_4Cl saturado acuoso. Los contenidos completos del frasco se vertieron en $NaHCO_3$ acuoso saturado y la fase acuosa se extrajo 3x con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en THF

(100 mL), se adicionaron acetona (33 mL) y H_2O (33 mL) y *N-óxido de N-metilmorfolina* (3.45 g, 29.41 mmol) y tetraóxido de osmio (4 p% en H_2O, 5 mL, 0.818 mmol) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó 7 horas a temperatura ambiente posteriormente se extinguió con 100 mL $Na_2S_2O_3$ saturado acuoso. Los contenidos completos del frasco se vertieron en H_2O y la capa acuosa se extrajo 3x con DCM. Los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (10% a 25% EtOAc/Hexano) para proporcionar 5-bencil éster del ácido 5-aza-espiro[2.4]heptano-5,6-dicarboxílico (5.54 g, 65%).

Bencil éster del ácido 6-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico: Se disolvió 5-bencil éster del ácido 5-aza-espiro[2.4]heptano-5,6-dicarboxílico (361 mg, 1.25 mmol) en MeOH (10 mL) y se adicionó LiOH (1 M en H_2O, 5 mL, 5 mmol). Después de agitar durante 15 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en HCl 10% y la fase acuosa se extrajo 3x con DCM. Los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se trató con clorhidrato de 2-amino-1-(4-bromo-fenil)-etanona (344 mg, 1.38 mmol), HATU (525 mg, 1.38 mmol) y DMF (14 mL). La suspensión se agitó a 0 °C durante 21 minutos antes de la adición gota a gota de DIPEA (0.72 mL, 4.1 mmol). Inmediatamente después de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. 40 minutos más tarde la mezcla se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con acuoso saturado $NaHCO_3$ y salmuera, posteriormente se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (30% a 50% EtOAc/Hexano) para proporcionar bencil éster del ácido 6-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico (589 mg, 100%).

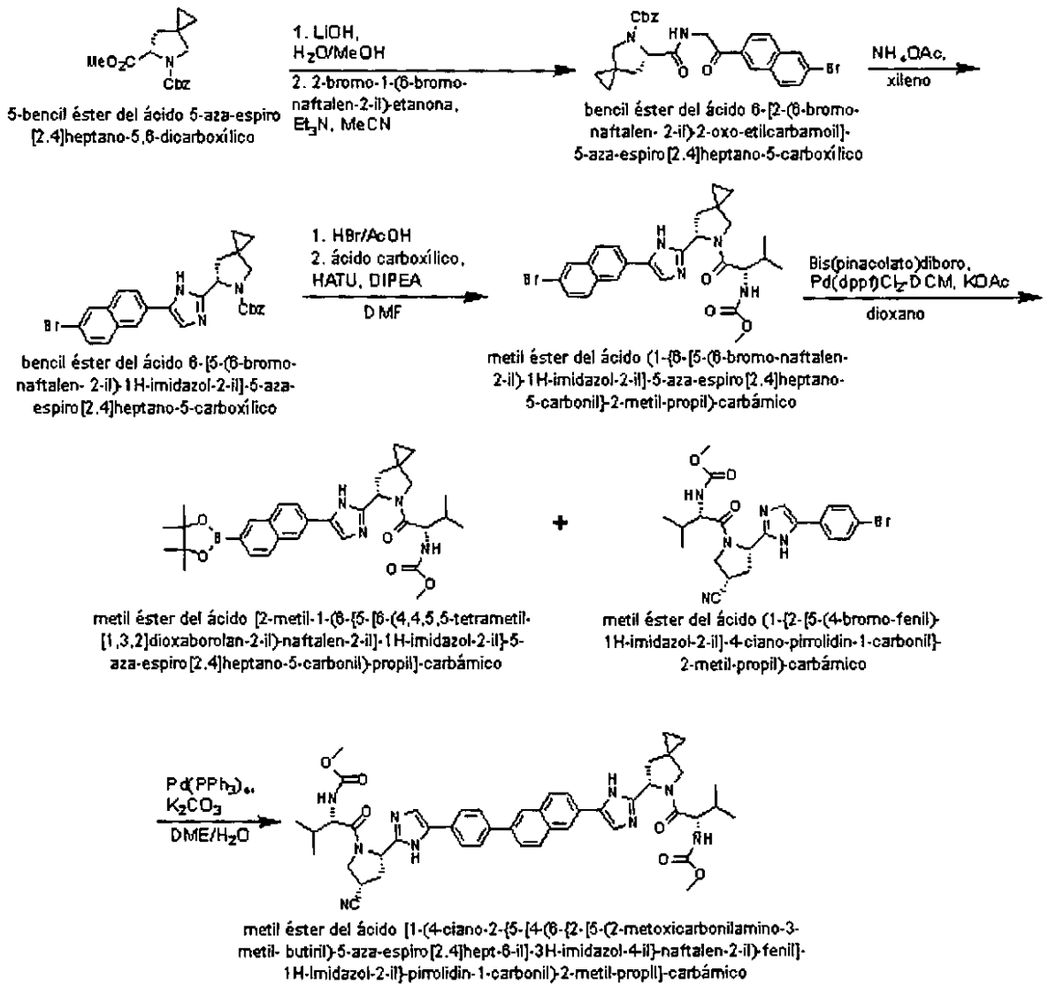
Bencil éster del ácido 6-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar *terc*-butil éster del ácido 3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (Ejemplo AS), sustituyendo bencil éster del ácido 6-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico por *terc*-butil éster del ácido 3-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico.

Metil éster del ácido (1-{6-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Se trató bencil éster del ácido 6-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico (478 mg, 1.04 mmol) con DCM (5 mL) posteriormente HBr (33 %p en AcOH, 5 mL). La mezcla se agitó durante 160 minutos a temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida posteriormente se coevaporó 2x con tolueno para remover el exceso de AcOH. El residuo crudo se trató con ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (274 mg, 1.56 mmol), HATU (435 mg, 1.14 mmol) y DMF (10 mL). La mezcla agitada se enfrió hasta 0 °C y DIPEA (0.91 mL, 5.2 mmol) se adicionó antes de calentar hasta temperatura ambiente. Después de 1h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (75% a 100% EtOAc/Hexano) para producir metil éster del ácido (1-{6-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (297 mg, 60%).

Metil éster del ácido (1-{6-[5-(4-etinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-etinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico a partir de metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (Ejemplo AY), sustituyendo el metil éster del ácido (1-{6-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico por metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico.

Metil éster del ácido [1-(4-ciano-2-{5-[4-(4-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4,4-difluoro-1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-feniletinil)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (Ejemplo AB1) , sustituyendo el metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico por metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (400 mg, 0.89 mmol), y metil éster del ácido (1-{6-[5-(4-etinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico por metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-etinil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4,4-difluoro-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico. ^{1}H NMR (MeOH-d4, 400 MHz) δ: 7.78-7.66 (m, 4H), 7.52-7.37 (m, 4H), 5.29 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.17-4.09 (m, 3H), 4.01 (m, 1H), 3.93-3.80 (m, 2H), 3.65 (s, 6H), 3.50-3.42 (m, 2H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.36-2.31 (m, 1H), 2.18-2.13 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 3H), 1.01-0.87 (m, 12H), 0.82-0.63 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 814 $[M + H]^+$.

Ejemplo FK



5-bencil éster del ácido 5-aza-espiro [2.4]heptano-5,6-dicarboxílico

bencil éster del ácido 6-[2-(6-bromo-naftalen- 2-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico

bencil éster del ácido 6-[5-(6-bromo-naftalen- 2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico

metil éster del ácido (1-{6-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

metil éster del ácido [2-metil-1-(6-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-propil]-carbámico

+

metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

metil éster del ácido [1-(4-ciano-2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil- butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

Bencil éster del ácido 6-[2-(6-bromo-naftalen-2-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico: Se disolvió 5-bencil éster del ácido 5-aza-espiro[2.4]heptano-5,6-dicarboxílico (2.217 g, 7.66 mmol) en MeOH (30 mL) y se adicionó LiOH (1 M en H_2O, 15 mL, 15 mmol). Después de agitar durante 15 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en HCl 10% y la fase acuosa se extrajo 3x con DCM. Los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se trató con MeCN (40 mL), Et_3N (1.2 mL, 8.4 mmol) y 2-bromo-1-(6-bromo-naftalen-2-il)-

etanona y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas antes de ser filtrada a través de CELITE y se concentró. El aceite resultante se disolvió en la cantidad mínima de DCM y EtOAc (30 mL) se adicionó causando que el producto precipite. La mezcla se enfrió hasta 0 °C posteriormente se filtró el sólido y se enjuagó con EtOAc dando el producto limpio (4.00g, 100%).

Bencil éster del ácido 6-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar *terc*-butil éster del ácido 3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (Ejemplo AS), sustituyendo el bencil éster del ácido 6-[2-(6-bromo-naftalen-2-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico por *terc*-butil éster del ácido 3-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico terc-butil éster del ácido.

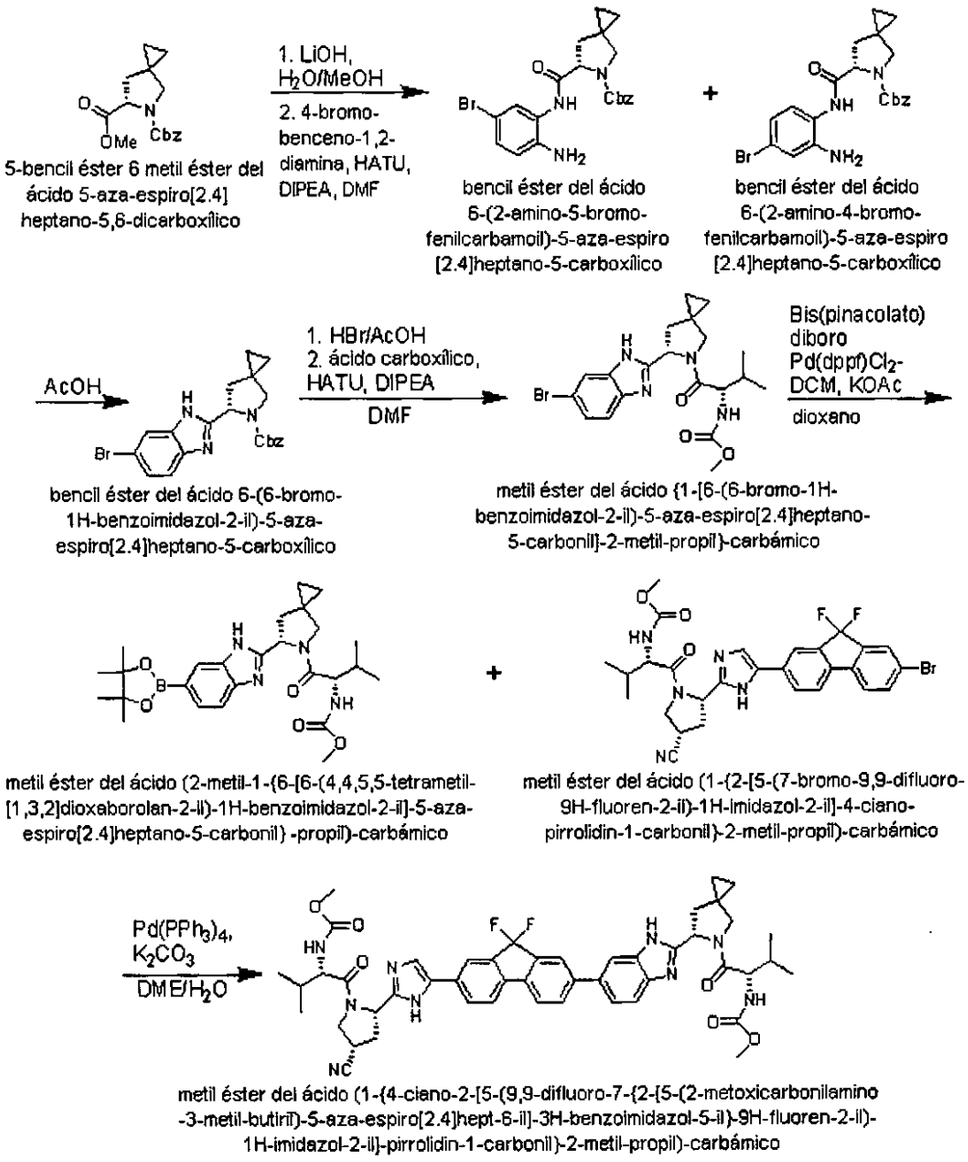
Metil éster del ácido (1-{6-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar metil éster del ácido (1-{6-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico, sustituyendo bencil éster del ácido 6-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico por bencil éster del ácido 6-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico de acuerdo con el ejemplo FJ.

Metil éster del ácido [2-metil-1-(6-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-propil]-carbámico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar metil éster del ácido metil-1-{2-[4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bifenil-4-ilcarbamoil]-pirrolidin-1-carbonil}-propil)-carbámico (Ejemplo CY), sustituyendo

el metil éster del ácido (1-{6-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico por metil éster del ácido {1-[2-(4'-bromo-bifenil-4-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico.

Metil éster del ácido [1-(4-ciano-2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (Ejemplo AZ), sustituyendo metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico por metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico y metil éster del ácido [2-metil-1-(6-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-propil]-carbámico por metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico. ^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ: 8.20-8.10 (m, 2H), 7.90-7.68 (m, 6H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 5.18 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.04-3.69 (m, 6H), 3.40-3.38 (m, 1H), 3.30 (s, 6H), 2.71 (m, 1H), 2.40-1.90 (m, 5H), 0.90-0.79 (m, 12H), 0.70-0.54 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 841 [M + H]$^+$.

Ejemplo DL



5-bencil éster 6 metil éster del ácido 5-aza-espiro[2.4] heptano-5,6-dicarboxílico

bencil éster del ácido 6-(2-amino-5-bromo-fenilcarbamoil)-5-aza-espiro [2.4]heptano-5-carboxílico

bencil éster del ácido 6-(2-amino-4-bromo-fenilcarbamoil)-5-aza-espiro [2.4]heptano-5-carboxílico

bencil éster del ácido 6-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico

metil éster del ácido {1-[6-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

metil éster del ácido (2-metil-1-{6-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil} -propil)-carbámico

metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

metil éster del ácido (1-{4-ciano-2-[5-(9,9-difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Bencil éster del ácido 6-(2-amino-5-bromo-fenilcarbamoil)-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico y bencil éster del ácido 6-(2-amino-4-bromo-fenilcarbamoil)-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico: Se disolvió 5-bencil éster 6 metil éster del ácido 5-aza-espiro[2.4]heptano-5,6-dicarboxílico

(987 mg, 3.41 mmol) en EtOH (10 mL) y se adicionó LiOH (1 M en H_2O, 5 mL, 5 mmol). Después de agitar durante 2 horas a 50 °C, la mezcla de reacción se vertió en HCl 10% y la fase acuosa se extrajo 3x con DCM. Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El residuo se trató con 4-bromo-benceno-1,2-diamina (1.60 g, 8.53 mmol), HATU (1.43 g, 3.75 mmol) y DMF (17 mL) se enfrió posteriormente hasta 0 °C. Se adicionó DIPEA (0.712 mL, 4.09 mmol) y se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente lentamente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con EtOAc y se lavó la capa orgánica con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera posteriormente se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice para proporcionar una mezcla de bencil éster del ácido 6-(2-amino-5-bromo-fenilcarbamoil)-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico y bencil éster del ácido 6-(2-amino-4-bromo-fenilcarbamoil)-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico (1.47 g, 97%).

Bencil éster del ácido 6-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico: Se disolvió una mezcla de bencil éster del ácido 6-(2-amino-5-bromo-fenilcarbamoil)-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico y bencil éster del ácido 6-(2-amino-4-bromo-fenilcarbamoil)-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico (1.446 g, 3.25 mmol) en AcOH (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 18 horas posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ saturado acuoso. La capa acuosa se extrajo 2x con EtOAc y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron para proporcionar bencil éster del ácido 6-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico (1.385 g, 100%).

Metil éster del ácido {1-[6-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: Se disolvió bencil

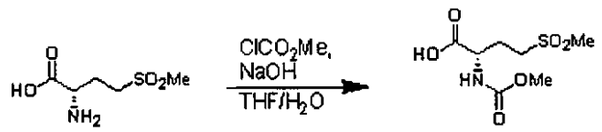
éster del ácido 6-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico (301 mg, 0.706 mmol) en DCM (10 mL) y se adicionó HBr (33 %p en AcOH, 5 mL). Después de 2h la mezcla de reacción se concentró y se colocó bajo alto vacío. El residuo se coevaporó con PhMe, MeOH, posteriormente nuevamente con PhMe y MeOH y se colocó bajo alto vacío. El residuo se trató con ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (130 mg, 0.741 mmol, HATU (282 mg, 0.741 mmol) y DMF (7 mL). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C posteriormente se adicionó DIPEA (0.615 mL, 3.53 mmol) antes de calentar hasta temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, posteriormente se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (50% a 80% EtOAc/Hexano) para proporcionar metil éster del ácido {1-[6-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (238 mg, 75%).

Metil éster del ácido (2-metil-1-{6-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-propil)-carbámico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar metil éster del ácido metil-1-{2-[4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bifenil-4-ilcarbamoil]-pirrolidin-1-carbonil}-propil)-carbámico (Ejemplo CY), sustituyendo el metil éster del ácido {1-[6-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico por metil éster del ácido {1-[2-(4'-bromo-bifenil-4-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico.

Metil éster del ácido (1-{4-ciano-2-[5-(9,9-difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con

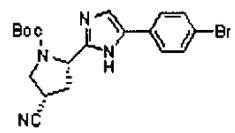
el método empleado para preparar metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (Ejemplo AZ), sustituyendo el metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico por metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico y metil éster del ácido (2-metil-1-{6-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-propil)-carbámico por metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico. ^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ: 8.07-7.55 (m, 9H), 7.34 (m, 2H), 5.31 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.08-3.87 (m, 6H), 3.63-3.54 (m, 9H), 3.41-3.28 (m, 4H), 2.73 (m, 1H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.15-2.13 (m, 1H), 1.95 (m, 3H), 0.93-0.83 (m, 12H), 0.74-0.57 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 889 $[M + H]^+$.

Ejemplo FM



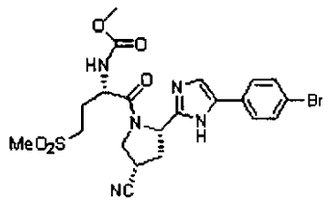
ácido 2-amino-4-metanosulfonil-butírico

ácido 4-metanosulfonil-2-metoxicarbonilamino-butírico



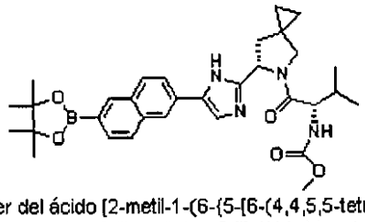
terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carboxílico

1. HCl, dioxano
2. ácido 4-metanosulfonil-2-metoxicarbonilamino-butírico, HATU, DIPEA

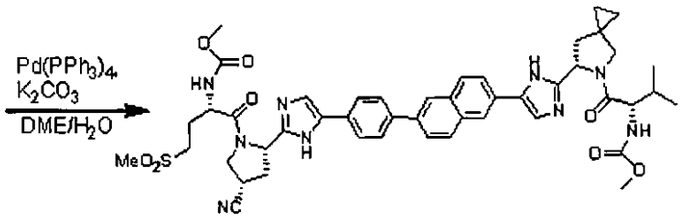


metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carbonil}-3-metanosulfonil-propil)-carbámico

+



metil éster del ácido [2-metil-1-(6-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-propil] -carbámico



metil éster del ácido [1-(6-{5-[6-(4-{2-[4-ciano-1-(4-metanosulfonil-2-metoxicarbonilamino- butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5 -aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil) -2-metil-propil]-carbámico

Acido 4-metanosulfonil-2-metoxicarbonilamino-butírico: Se adicionó cloroformiato de metilo (2.6 mL, 33 mmol) gota a gota a una suspensión agitada de ácido 2-amino-4-metanosulfonil-butírico (5.03 g, 27.8 mmol) y NaOH (5 N en H_2O, 13.3 mL, 66.6 mmol) en THF (50 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 9h, se adicionaron cloroformiato de metilo (5.2 mL, 66.6 mmol) y NaOH (5 N en H_2O, 30 mL, 150 mmol) adicionales. Después

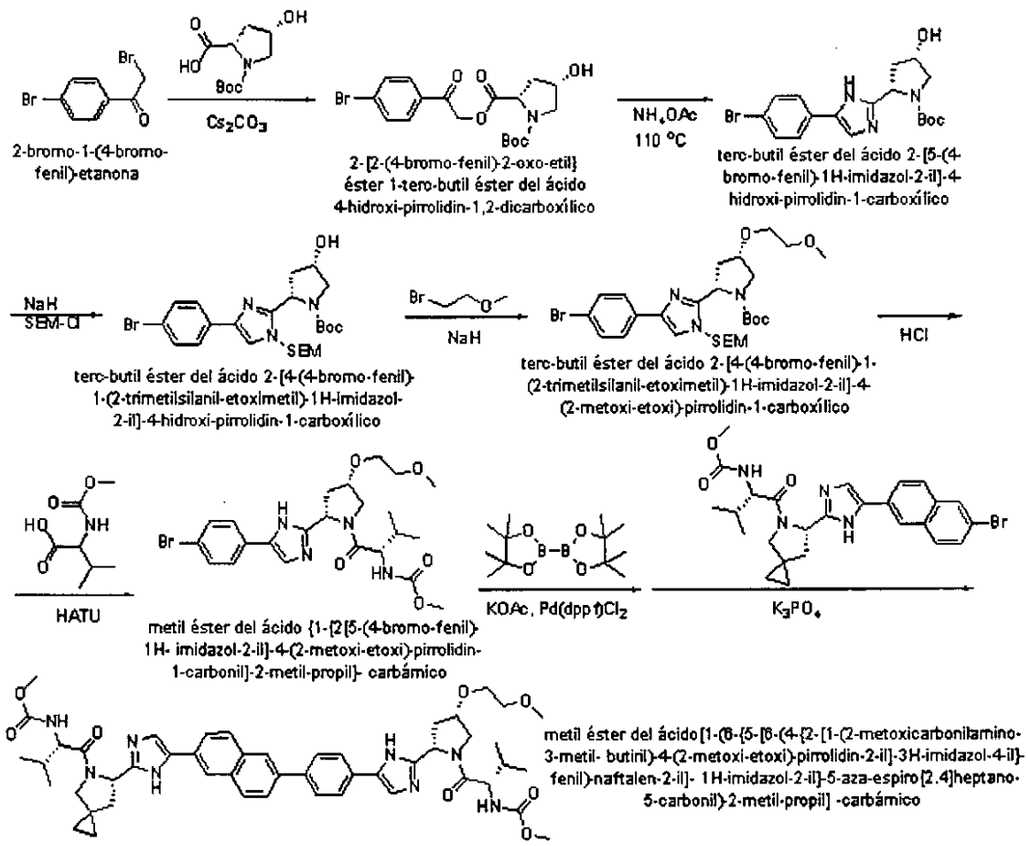
de otras 14 h, la mezcla de reacción se vertió en H_2O. La fase acuosa se lavó con DCM 2x posteriormente se acidificó hasta pH 1 con HCl10%. La fase acuosa acidificada se extrajo 3x con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 4-metanosulfonil-2-metoxicarbonilamino-butírico (970 mg, 15%).

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carbonil}-3-metanosulfonil-propil)-carbámico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar metil éster del ácido {1-[2-(4'-cloro-bifenil-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (Ejemplo CX), sustituyendo el *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carboxílico por *terc*-butil éster del ácido 2-(4'-cloro-bifenil-3-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico y ácido 4-metanosulfonil-2-metoxicarbonilamino-butírico por ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico.

Metil éster del ácido [1-(6-{5-[6-(4-{2-[4-ciano-1-(4-metanosulfonil-2-metoxicarbonilamino-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (Ejemplo AZ), sustituyendo el metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carbonil}-3-metanosulfonil-propil)-carbámico por metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico y metil éster del ácido [2-metil-1-(6-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-propil]-carbámico por metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-

imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico. ^{1}H NMR (MeOH-d4, 400 MHz) δ: 8.09-8.07 (m, 2H), 7.92-7.22 (m, 8H), 7.42-7.38 (m, 2H), 5.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.17-4.11 (m, 2H), 3.95 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 6H), 3.55-3.49 (m, 3H), 3.19-3.15 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.89-2.03 (m, 10 H), 1.03-0.64 (m, 14H); MS (ESI) *m/z* 904 $[M + H]^+$.

Ejemplo FN



2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil] éster 1-*terc*-butil éster del ácido 4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico: Se disolvió 4-hidroxi-1-*terc*-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (5.0 g) en metanol (87 mL), y se adicionó Cs_2CO_3 (3.5 g) en agua (56 mL). Se agitó la mezcla durante 10 min. y se evaporó bajo

vacío. El sólido se disolvió en DMF (100 mL), y se adicionó 2-bromo-1-(4-bromo-fenil)-etanona (6.0 g). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y se evaporó bajo vacío. El sólido crudo se utilizó para el siguiente paso.

***terc*-butil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico:** Se suspendieron el 2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil] éster 1-terc-butil éster del ácido 4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (10.8 g) crudo y acetato de amonio (13.3 g) en tolueno (80 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 80 min. y se evaporó bajo presión reducida y el residuo resultante se mantuvo en acetato de etilo (200 mL). La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado (1 x 150 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. Después de remover el solvente, se sometió el aceite resultante a cromatografía en gel de sílice utilizando efluente de 50 -90 % acetato de etilo y hexanos. Se combinaron las fracciones que contienen el producto y se removió el solvente bajo presión reducida para proporcionar *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (2.3 g, 32 % durante 2 pasos) como un sólido blanco apagado.

***terc*-butil éster del ácido 2-[4-(4-bromo-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico:** Se disolvió *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (500 mg) en DMF (8 mL), y se adicionó NaH (54 mg). Se agitó la mezcla durante 10 min. y SEM-Cl se adicionó lentamente, y posteriormente se agitó durante 2 horas. La mezcla se extinguió con 3 mL de NH_4Cl sat.y se mantuvo en acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado (1 x 100 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. Después de remover el solvente, se sometió el aceite resultante a cromatografía en gel de sílice utilizando efluente de 20 -50 % acetato de etilo y hexanos. Se combinaron las fracciones que contienen el producto y se removió el solvente bajo presión reducida para proporcionar *terc*-butil éster del ácido 2-[4-(4-bromo-

fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (648 mg, 98 %) como un sólido blanco apagado.

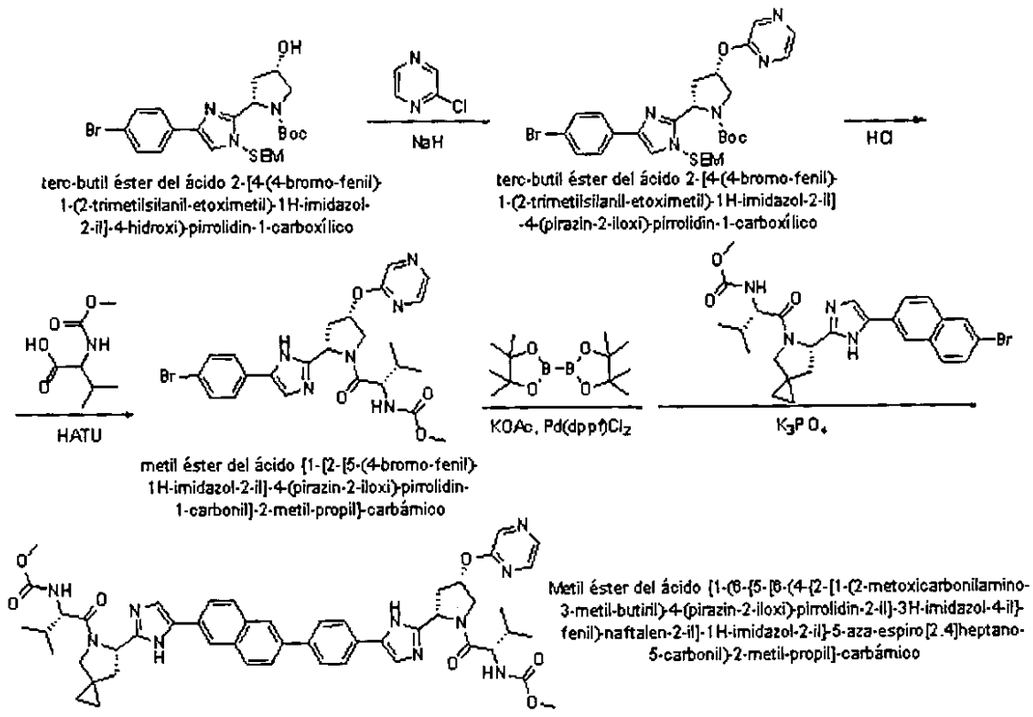
***terc*-butil éster del ácido 2-[4-(4-bromo-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-4-(2-metoxi-etoxi)-pirrolidin-1-carboxílico:** Se disolvió *terc*-butil éster del ácido 2-[4-(4-bromo-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (222 mg) en DMF (4 mL), y se adicionó NaH (25 mg). Se agitó la mezcla durante 20 min. y se adicionó 1-bromo-2-metoxi-etano lentamente, y se agitó posteriormente durante 2.5 horas. La mezcla se extinguió con 3 mL de NH_4Cl sat. y se mantuvo en acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado (1 x 50 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. Después de remover el solvente, se sometió el aceite resultante a cromatografía en gel de sílice utilizando efluente de 20 -60 % acetato de etilo y hexanos. Se combinaron las fracciones que contienen el producto y se removió el solvente bajo presión reducida para proporcionar *terc*-butil éster del ácido 2-[4-(4-bromo-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-4-(2-metoxi-etoxi)-pirrolidin-1- *terc*-butil éster del ácido (209 mg, 85 %) como un aceite claro.

Metil éster del ácido {1-[2[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-(2-metoxi-etoxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: A *terc*-butil éster del ácido 2-[4-(4-bromo-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-4-(2-metoxi-etoxi)-pirrolidin-1-carboxílico (209 mg) en DCM (3 mL) se adicionó HCl 4N en dioxano (2.6 mL). La suspensión se agitó durante 16 horas posteriormente se concentró para proporcionar la sal HCl de la amina cruda. A la amina cruda en DMF (3 mL) se adicionó *N-metilmorfolina* (193 µL). Después de que todo el material se disolvió, se adicionaron ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (123 mg) y HATU (267 mg). Después de agitar durante 30 min. la reacción se purificó mediante una HPLC preparativa

(10-60% MeCN-H_2O; 0.1% modificador de ácido fórmico) para proporcionar el producto del título (169 mg, 92%).

Metil éster del ácido [1-(6-{5-[6-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-(2-metoxi-etoxi)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Se calentó una mezcla metil éster del ácido de {1-[2[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-(2-metoxi-etoxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (169 mg), bis(pinacolato)diboro (107 mg), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) (24 mg) y acetato de potasio (95 mg) en 1.6 mL de dioxano a 90 ^{0}C durante 1.5 hora. Se adicionaron metil éster del ácido (1-{6-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (170 mg) en 1mL de dioxano y fosfato de tripotasio 2M (565 µl) y se agitó a 90 ^{0}C durante la noche. La mezcla se purificó mediante una HPLC preparativa (10-60% MeCN-H_2O; 0.1% modificador de ácido fórmico) para proporcionar el producto del título (119 mg, 41%). ^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ: 8.20-8.10 (m, 2H), 7.90-7.68 (m, 6H), 7.60-7.55 (m. 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 5.18 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.04-3.69 (m, 6H), 3.80-3.38 (m, 5H), 3.30 (m, 9H), 2.71 (m, 1H), 2.40-1.90 (m, 5H), 0.90-0.79 (m, 12H), 0.70-0.54 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 889.5 $[M + H]^+$.

Ejemplo FO



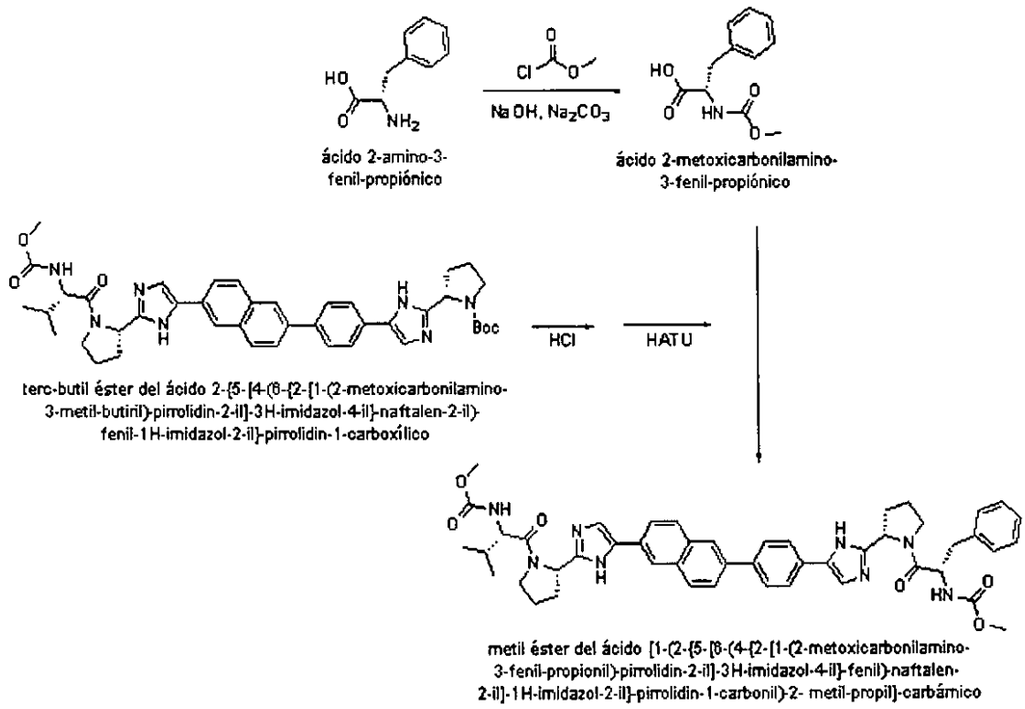
***terc*-butil éster del ácido 2-[4-(4-bromo-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-4-(pirazin-2-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico:** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar *terc*-butil éster del ácido 2-[4-(4-bromo-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-4-(2-metoxi-etoxi)-pirrolidin-1-carboxílico (Ejemplo 1), sustituyendo 2-cloro-pirazina (50 µl) por 1-bromo-2-metoxi-etano (94 mg, 40%).

metil éster del ácido {1-[2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-(pirazin-2-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar metil éster del ácido {1-[2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-(2-metoxi-etoxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (Ejemplo 1), sustituyendo *terc*-butil éster del ácido 2-[4-(4-bromo-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-4-

(pirazin-2-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (94 mg) por *terc*-butil éster del ácido 2-[4-(4-bromo-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-4-(2-metoxi-etoxi)-pirrolidin-1-carboxílico (88 mg, 99%).

Metil éster del ácido [1-(6-{5-[6-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-(pirazin-2-iloxi)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar metil éster del ácido [1-(6-{5-[6-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-(2-metoxi-etoxi)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (Ejemplo 1), sustituyendo metil éster del ácido {1-[2[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-(pirazin-2-iloxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (88 mg) por metil éster del ácido {1-[2[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-(2-metoxi-etoxi)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (38 mg, 26 %). ^{1}H NMR (MeOH-d4, 400 MHz) δ: 8.20-8.10 (m, 3H), 7.90-7.68 (m, 8H), 7.60-7.55 (m. 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 5.68 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.04-3.69 (m, 6H), 3.80-3.38 (m, 1H), 3.30 (m, 6H), 2.71 (m, 1H), 2.40-1.90 (m, 5H), 0.90-0.79 (m, 12H), 0.70-0.54 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 910.5 $[M + H]^+$.

Ejemplo FP

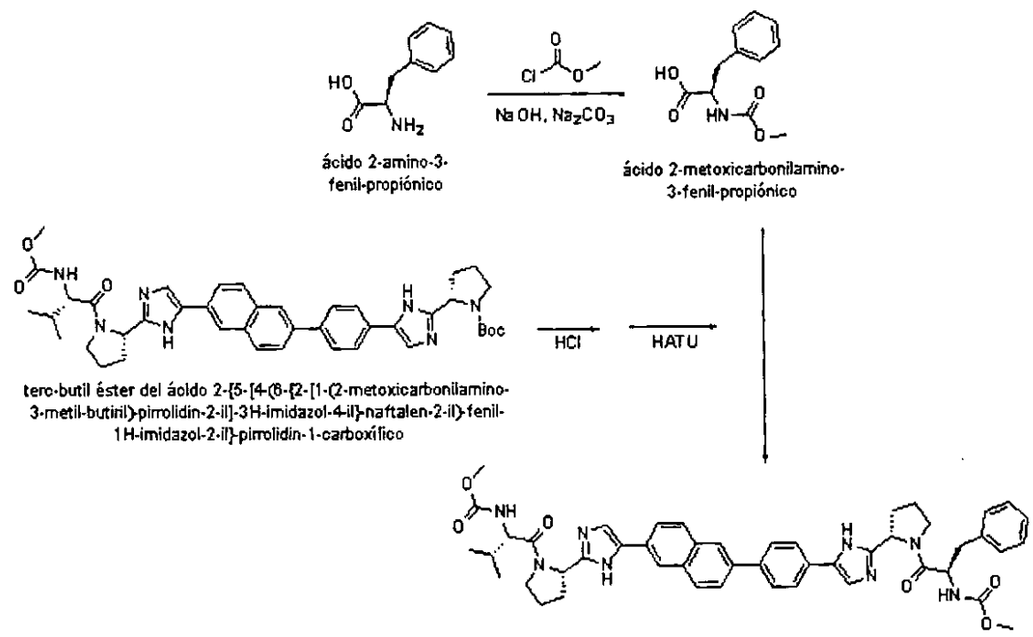


Acido 2-metoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico: Se disolvió ácido 2-amino-3-fenil-propiónico (1.65 g) en NaOH 1 N (10 mL), y se adicionó Na_2CO_3 (530 mg). La mezcla se enfrió hasta 0°C y se adicionó cloroformiato de metilo lentamente, y se agitó posteriormente durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con DCM y se acidificó con 3 mL de HCl 2N, y se mantuvo posteriormente en éter (200 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Se removió el solvente para dar ácido 2-metoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico (1.95 g, 87 %) como un sólido blanco apagado.

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-fenil-propionil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico:

A *terc*-butil éster del ácido 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (40 mg) en metanol (0.5 mL) se adicionó HCl 4N en dioxanos (0.5 mL). La mezcla se agitó durante 1.5 horas se concentró posteriormente para proporcionar la sal HCl de la amina cruda. A la amina cruda en DMF (2 mL) se adicionó *N-metilmorfolina* (30 µL). Después de que todo el material se disolvió, se adicionaron ácido 2-metoxi carbonilamino-3-fenil-propiónico (24 mg) y HATU (42 mg). Después de agitar durante 30 min. la reacción se purificó mediante una HPLC preparativa (10-60% MeCN-H_2O; 0.1% modificador de ácido fórmico) para proporcionar el producto del título (34 mg, 37%). ^{1}H NMR (MeOH-d4, 400 MHz) δ: 8.22-8.03 (m, 4H), 7.89-7.74 (m, 8H), 7.54-7.05 (m, 5H), 5.20 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 4.48(m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.15-3.88 (m, 4H), 3.69-3.51 (m, 8H), 3.45-3.15 (m, 4H) 3.10 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.45-2.04 (m, 7H), 1.00-0.88 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 837.4 $[M + H]^+$.

Ejemplo FQ

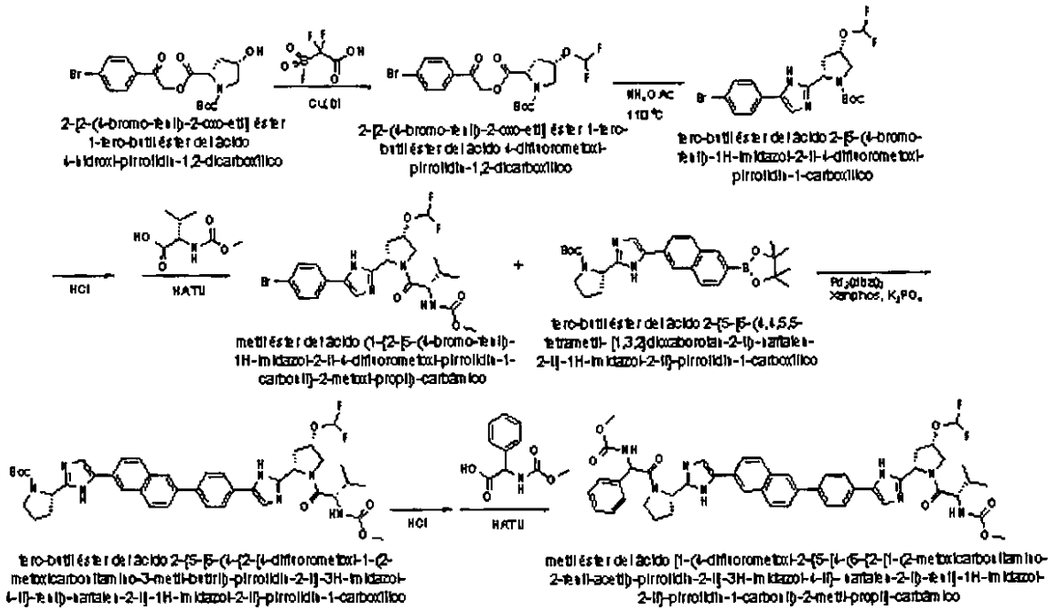


terc-butil éster del ácido 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico

metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-fenil- propionil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H- imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]- carbámico

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-fenil-propionil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-fenil-propionil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (Ejemplo 3), (33 mg, 36%). ^{1}H NMR (MeOH-d4, 400 MHz) δ: 8.22-8.03 (m, 4H), 7.89-7.74 (m, 9H), 7.54-7.05 (m, 4H), 5.20 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 4.48(m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.15-3.88 (m, 4H), 3.69-3.51 (m, 8H), 3.45-3.15 (m, 4H) 3.10 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.45-1.97 (m, 5H), 1.80 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.00-0.88 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 837.4 $[M + H]^+$.

Ejemplo FR



2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil] éster 1-*terc*-butil éster del ácido 4-difluorometoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico: A 2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil] éster 1-terc-butil éster del ácido 4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (500 mg) y

Cu(I)I (45 mg) en MeCN (8 mL) a 45 ^{0}C se adicionó 242 µl de ácido difluoro-fluorosulfonil-acético en 2 mL de MeCN gota a gota durante 60 min. La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 60 min. y se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se mantuvo en acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (1 x 100 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. Después de remover el solvente, se sometió el aceite resultante a cromatografía en gel de sílice utilizando efluente de 10 -50 % acetato de etilo y hexanos. Se combinaron las fracciones que contienen el producto y se removió el solvente bajo presión reducida para proporcionar 2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil] éster 1-*terc*-butil éster del ácido 4-difluorometoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (339 mg, 61 %) como un aceite claro.

***terc*-butil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il-4-difluorometoxi-pirrolidin-1-carboxílico:** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (Ejemplo 1), sustituyendo el 2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil] éster 1-terc-butil éster del ácido 4-difluorometoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (305 mg) por 2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil] éster 1-terc-butil éster del ácido 4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (244 mg, 83 %).

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il-4-difluorometoxi-pirrolidin-1-carbonil}-2-metoxi-propil)-carbámico: A *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il-4-difluorometoxi-pirrolidin-1-carboxílico (244 mg) en DCM (4 mL) se adicionó HCl 4N en dioxanos (1.3 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora se concentró posteriormente para proporcionar la sal HCl de la amina cruda. A la amina cruda en DMF (2.7 mL) se adicionó *N-metilmorfolina* (234 µL). Después de que todo el material se disolvió, se adicionaron ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (103 mg) y HATU (263 mg). Después de agitar durante 60 min.

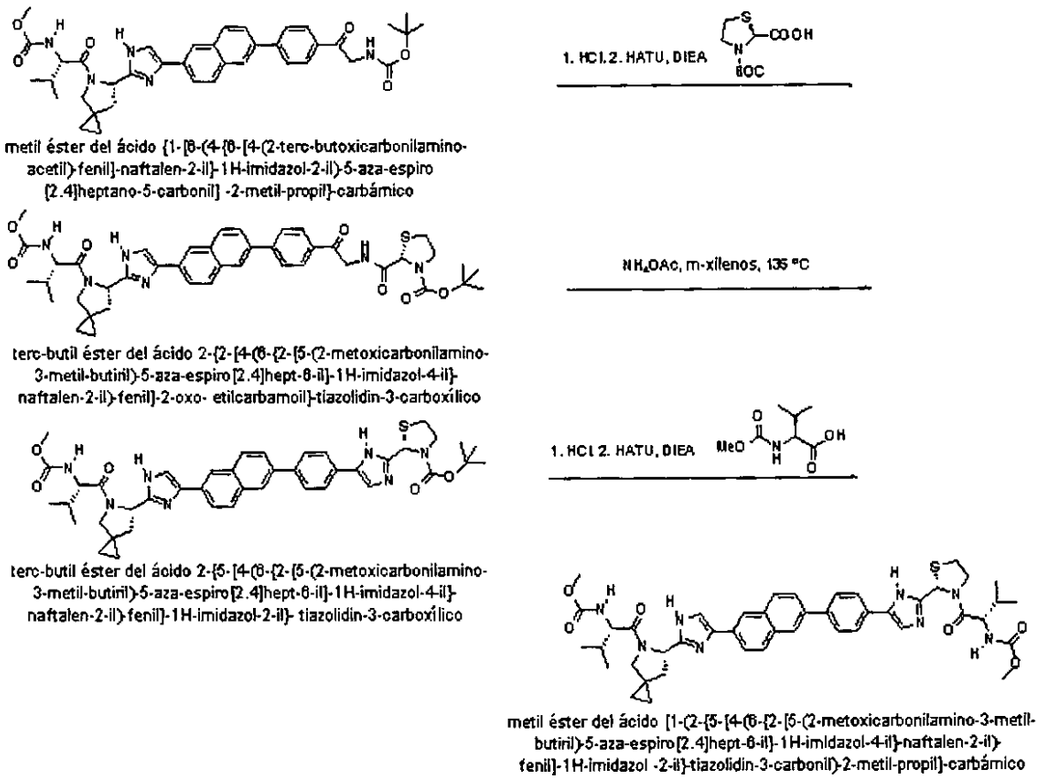
la reacción se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se mantuvo en acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado (1 x 100 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. Después de remover el solvente, se sometió el aceite resultante a cromatografía en gel de sílice utilizando efluente de 80 -100 % acetato de etilo y hexanos. Se combinaron las fracciones que contienen el producto y se removió el solvente bajo presión reducida para proporcionar metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il-4-difluorometoxi-pirrolidin-1-carbonil}-2-metoxi-propil)-carbámico (166 mg, 61 %) como un aceite claro.

***terc*-butil éster del ácido 2-{5-[6-(4-{2-[4-difluorometoxi-1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico:** Al metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il-4-difluorometoxi-pirrolidin-1-carbonil}-2-metoxi-propil)-carbámico (166 mg) y *terc*-butil éster del ácido 2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (237 mg) en DME (1.6 mL) se adicionaron $Pd_2(dba)_3$ (15 mg), Xanphos (19 mg), y K_3PO_4 2M (483 µl). Después de agitación durante la noche a 80°C, la mezcla se filtró y se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía en gel de sílice utilizando efluente de 10 -15 % MeOH y DCM. Se combinaron las fracciones que contienen el producto y se removió el solvente bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (30 mg, 12 %) como una película clara.

Metil éster del ácido [1-(4-difluorometoxi-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il-4-difluorometoxi-pirrolidin-1-carbonil}-2-metoxi-propil)-carbámico

(Ejemplo 5), sustituyendo el ácido metoxicarbonilamino-fenil-acético (30 mg) por ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (22 mg, 58 %). ^{1}H NMR (MeOH-d4, 400 MHz) δ: 8.20-8.05 (m, 3H), 7.95-7.72 (m, 5H), 7.56-7.35 (m. 8H), 7.15 (m, 1H), 6.71-6.35 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.30-5.20 (m, 3H), 5.05-4.90 (m, 3H), 4.36 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.12-3.82 (m, 2H), 3.65 (m, 6H), 3.50 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.35-1.90 (m, 2H), 0.98-0.85 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 889.3 $[M + H]^+$.

Ejemplo FS



metil éster del ácido {1-[6-(4-{6-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-acetil)-fenil]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil] -2-metil-propil}-carbámico

terc-butil éster del ácido 2-{2-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-1H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-2-oxo- etilcarbamoil}-tiazolidin-3-carboxílico

terc-butil éster del ácido 2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-1H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}- tiazolidin-3-carboxílico

metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-1H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol -2-il}-tiazolidin-3-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

terc-butil éster del ácido 2-{2-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-1H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-2-oxo-etilcarbamoil}-tiazolidin-3-carboxílico:

Se disolvió metil éster del ácido {1-[6-(4-{6-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-acetil)-fenil]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (395.0 mg, 0.581 mmol) en DCM (4 mL) y se adicionó HCl en dioxano (4M, 4 mL) y se continuó la agitación a temperatura ambiente. Después de 60 minutos, todos los volátiles se removieron mediante vacío. El material crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. El material crudo se disolvió en DMF (2.0 mL) y se adicionó DIEA (110.8 mg, 0.860 mmol). Se adicionó una solución de ácido N-Boc (*S*) tiazolidin-2-carboxílico (100.0 mg, 0.430 mmol), HATU (163.0 mg, 0.430 mmol) y DIEA (55.4 mg, 0.430 mmol) en DMF (1 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, solución de hidroxilo de sodio (1M), salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y remoción de los solventes al vacío proporcionó el material crudo (350 mg), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{43}H_{50}N_6O_7S$: 794.9 (M^+); Encontrado: 795.8 ($M+H^+$).

***terc*-butil éster del ácido 2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-1H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-tiazolidin-3-carboxílico:**

Se disolvió *terc*-butil éster del ácido 2-{2-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-1H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-2-oxo-etilcarbamoil}-tiazolidin-3-carboxílico (350 mg, 0.44 mmol) en m-xilenos (3.0 mL) y se calentó a 135 °C. se adicionó acetato de amonio sólido (400 mg, 9.07 mmol) y la reacción se agitó a 135 °C. Después de 45 minutos, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se removieron los volátiles al vacío. El producto crudo de la reacción se repartió entre cloroformo y agua. La capa orgánica se recolectó y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y evaporación de los solventes proporcionó el producto crudo. El material crudo

se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexanos) para producir el producto (151.3 mg, 0.195 mmol).

LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{43}H_{49}N_7O_5S$: 775.9 (M $^+$); Encontrado: 776.8 ($M+H^+$).

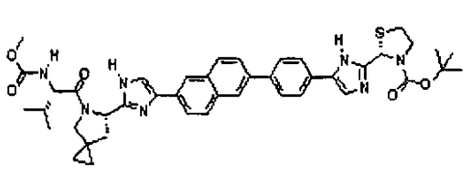
Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-1H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-tiazolidin-3-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico:

Se disolvió *terc*-butil éster del ácido 2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-1H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-tiazolidin-3-carboxílico (49.9 mg, 0.064 mmol) en DCM (0.33 mL) y se adicionó HCl en dioxano (4M, 0.33 mL) y se continuó la agitación a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, todos los volátiles se removieron mediante vacío. El material crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. El material crudo se disolvió en DMF (0.5 mL) y se adicionó DIEA (24.6 mg, 0.191 mmol). Se adicionó una solución de ácido 2-(L) metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (11.2 mg, 0.064 mmol), HATU (24.1 mg, 0.064 mmol) y DIEA (8.2 mg, 0.064 mmol) en DMF (0.5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 hrs todos los volátiles se removieron mediante vacío. El material crudo, el cual se purificó mediante RP-HPLC (eluyente: agua / MeCN p/ 0.1% TFA) para producir el producto (8.5 mg) como la sal de TFA.

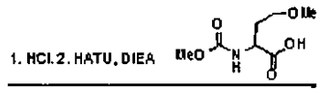
LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{45}H_{52}N_8O_6S$: 833.0 (M $^+$); Encontrado: 833.7 ($M+H^+$).

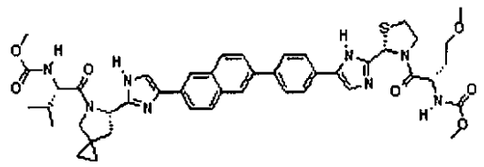
^{1}H-NMR: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 8.35-7.88 (m, 14H), 7.36 – 7.33 (m, 2H), 6.36 (m, 1H), 5.28 (dd, J = 7.2 Hz, 1H), 4.24 (m, 1H) 4.16 (m, 1H), 4.03 - 3.74 (m, 6H), 3.55 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 0.90 - 0.76 (m, 12H) 0.65 (m, 4H) ppm.

Ejemplo FT



terc-butil éster del ácido 2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-1H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-tiazolidin- 3-carboxílico





metil éster del ácido [1-(6-{4-[6-(4-{2-[3-(4-metoxi-2-metoxicarbonilamino-butiril)-tiazolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

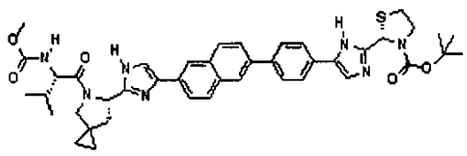
Metil éster del ácido [1-(6-{4-[6-(4-{2-[3-(4-metoxi-2-metoxicarbonilamino-butiril)-tiazolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico:

Se disolvió *terc*-butil éster del ácido 2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-1H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-tiazolidin-3-carboxílico (49.9 mg, 0.064 mmol) en DCM (0.33 mL) y se adicionó HCl en dioxano (4M, 0.33 mL) y se continuó la agitación a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, todos los volátiles se removieron mediante vacío. El material crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. El material crudo se disolvió en DMF (0.5 mL) y se adicionó DIEA (24.6 mg, 0.191 mmol). Se adicionó una solución de ácido (*L*) 4-metoxi-2-metoxicarbonilamino-butírico (12.1 mg, 0.064 mmol), HATU (24.1 mg, 0.064 mmol) y DIEA (8.2 mg, 0.064 mmol) en DMF (0.5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 hrs todos los volátiles se removieron mediante vacío. El material crudo, el cual se purificó mediante RP-HPLC (eluyente: agua / MeCN p/ 0.1% TFA) para producir el producto (21.3 mg) como la sal de TFA.

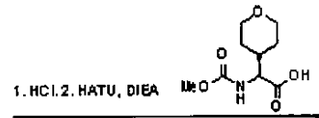
LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{45}H_{52}N_8O_7S$: 849.0 (M^+); Encontrado: 849.7 ($M+H^+$).

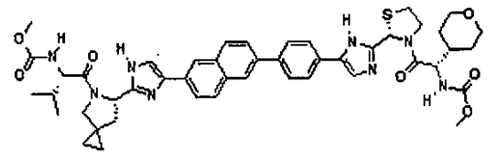
^{1}H-NMR: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 8.37 (m, 2H), 8.20 – 8.14 (m, 2H), 8.06 - 7.88 (m, 10H), 7.36 – 7.33 (m, 2H), 6.36 (m, 1H), 5.30 (dd, J = 7.2 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H) 4.06 (m, 1H), 4.06 - 3.69 (m, 6H), 3.55 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.36 (m,2H), 3.25 (m, 3H), 2.26 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.81 (m,1H), 0.90 - 0.76 (m, 6H) 0.65 (m, 4H) ppm.

Ejemplo FU



terc-butil éster del ácido 2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-1H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-tiazolidin-3-carboxílico





metil éster del ácido {1-[6-(4-{6-[4-(2-{3-[2-metoxicarbonilamino-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetil]-tiazolidin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-fenil]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

Metil éster del ácido {1-[6-(4-{6-[4-(2-{3-[2-metoxicarbonilamino-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetil]-tiazolidin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-fenil]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico:

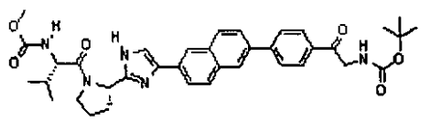
Se disolvió *terc*-butil éster del ácido 2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-1H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-tiazolidin-3-carboxílico (49.9 mg, 0.064 mmol) en DCM (0.33 mL) y se adicionó HCl en dioxano (4M, 0.33 mL) y se continuó la agitación a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, todos los volátiles se removieron mediante vacío. El material crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. El material crudo se disolvió en DMF (0.5 mL) y se adicionó DIEA (24.6 mg, 0.191 mmol). Se adicionó una solución de ácido 2-(*L*) metoxicarbonilamino-(tetrahidro-piran-4-il)-acético (13.8 mg, 0.064 mmol),

HATU (24.1 mg, 0.064 mmol) y DIEA (8.2 mg, 0.064 mmol) en DMF (0.5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 hrs todos los volátiles se removieron mediante vacío. El material crudo, el cual se purificó mediante RP-HPLC (eluyente: agua / MeCN p/ 0.1% TFA) para producir el producto (6.2 mg) como la sal de TFA.

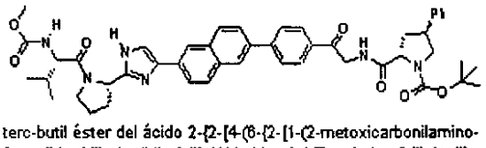
LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{47}H_{52}N_8O_7S$: 875.0 (M $^+$); Encontrado: 875.7 (M+H$^+$).

^{1}H-NMR: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: ^{1}H-NMR: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 8.31 - 7.89 (m, 14H), 7.36 – 7.33 (m, 2H), 6.34 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.30 (m, 1H) 4.03 (m, 1H), 4.06 - 3.69 (m, 6H), 3.57 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.28 – 2.95 (m, 4H), 2.26 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.50-1.32 (m,4H), 0.85 - 0.73 (m, 6H) 0.65 (m, 4H) ppm.

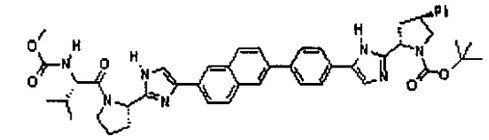
Ejemplo FV



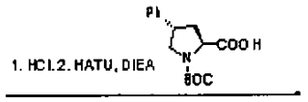
metil éster del ácido {1-[2-(4-{6-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-acetil)-fenil]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

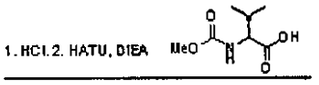


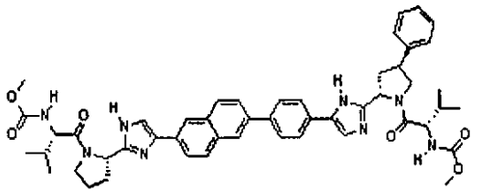
terc-butil éster del ácido 2-{2-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-2-oxo-etilcarbamoil}-4-fenil- pirrolidin-1-carboxílico



terc-butil éster del ácido 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-4- fenil-pirrolidin-1-carboxílico







metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol- 2-il}-4-fenil-pirrolidin- 1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

terc-butil éster del ácido 2-{2-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-2-oxo-etilcarbamoil}-4-fenil-pirrolidin-1-carboxílico:

Se disolvió metil éster del ácido {1-[2-(4-{6-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-acetil)-fenil]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (61.0 mg, 0.095 mmol) en DCM (1 mL) y se adicionó HCl en dioxano (4M, 1 mL) y se continuó la agitación a temperatura ambiente. Después de 90 minutos, todos los volátiles se removieron mediante vacío. El material crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. El material crudo se disolvió en DMF (1.0 mL) y se adicionó DIEA (23.7 mg, 0.183 mmol). Se adicionó una solución de 1-terc-butil éster del ácido 4-fenil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (17.8 mg, 0.061 mmol), HATU (23.3 mg, 0.061 mmol) y DIEA (7.9 mg, 0.061 mmol) en DMF (0.5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, solución de bicarbonato de sodio saturado, salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y remoción de los solventes al vacío proporcionó el material crudo (88 mg), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{48}H_{54}N_6O_7$: 826.9 (M^+); Encontrado: 827.7 ($M+H^+$).

terc-butil éster del ácido 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-4-fenil-pirrolidin-1-carboxílico:

Se disolvió _terc_-butil éster del ácido 2-{2-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-2-oxo-etilcarbamoil}-4-fenil-pirrolidin-1-carboxílico (88 mg) en m-xilenos (1.0 mL) y se calentó a 135 °C. Se adicionó acetato de amonio sólido (100 mg, 1.2 mmol) y se agitó la reacción a 135 °C. Después de 180 minutos, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se removieron los volátiles al vacío. El producto

de la reacción crudo se repartió entre cloroformo y agua. La capa orgánica se recolectó y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y evaporación de los solventes proporcionó el producto crudo. El material crudo use purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexanos) para producir el producto (51.0 mg, 0.195 mmol).

LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{48}H_{53}N_7O_5$: 807.9 (M $^+$); Encontrado: 808.4 (M+H$^+$).

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-4-fenil-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico:

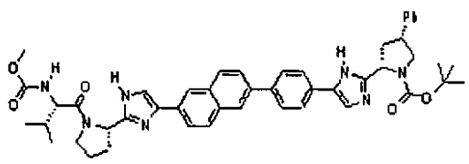
Se disolvió *terc*-butil éster del ácido 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-4-fenil-pirrolidin-1-carboxílico (51.0 mg, 0.063 mmol) en DCM (1.0 mL) y se adicionó HCl en dioxano (4M, 1.0 mL) y se continuó la agitación a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, todos los volátiles se removieron mediante vacío. El material crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. El material crudo se disolvió en DMF (0.5 mL) y se adicionó DIEA (24.3 mg, 0.190 mmol). Se adicionó una solución de ácido 2-(L) metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (11.1 mg, 0.063 mmol), HATU (24.0 mg, 0.063 mmol) y DIEA (8.1 mg, 0.063 mmol) en DMF (0.5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 60 minutos, se extinguió la reacción cruda con ácido clorhídrico acuoso (0.1 mL, 2 M) y se purificó mediante RP-HPLC (eluyente: agua / MeCN p/ 0.1% TFA) para producir el producto (12.1 mg) como la sal de TFA.

LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{50}H_{56}N_8O_6$: 865.0 (M $^+$); Encontrado: 865.4 (M+H$^+$).

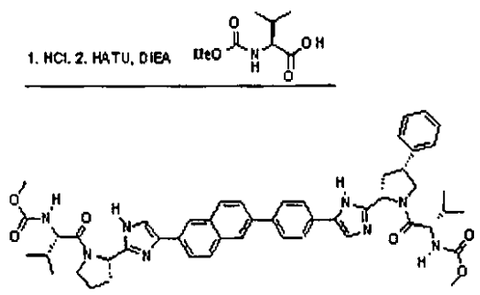
^{1}H-NMR: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 8.31 – 8.30 (d, J = 3 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 6.6 Hz, 2h), 7.98 – 7.86 (m, 10H), 7.34 – 7.21 (m, 7H), 5.28 (dd, J = 6.0 / 2.7 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 6.0 / 5.7 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H) 4.11 (m, 1H), 4.06 (m, 1H)

3.85 - 3.73 (m, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 2.14 – 2.09 (m, 7H), 0.89 - 0.72 (m, 12H) ppm.

Ejemplo FW



terc-butil éster del ácido 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-4-fenil-pirrolidin-1-carboxílico



metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-4-fenil- pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-4-fenil-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico:

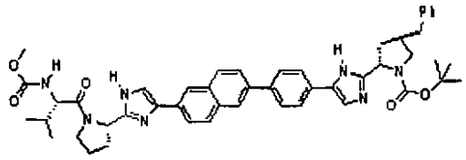
Se disolvió *terc*-butil éster del ácido 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-4-fenil-pirrolidin-1-carboxílico (88.mg, 0.107 mmol) en DCM (1.0 mL) y se adicionó HCl en dioxano (4M, 1.0 mL) y se continuó la agitación a temperatura ambiente. Después de 40 minutos, todos los volátiles se removieron mediante vacío. El material crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. El material crudo se disolvió en DMF (0.4 mL) y se adicionó DIEA (40.8 mg, 0.321 mmol). Se adicionó una solución de ácido 2-(L) metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (18.7 mg, 0.107 mmol), HATU (40.6 mg, 0.107 mmol) y DIEA (13.6 mg, 0.107 mmol) en DMF (0.4 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, se extinguió la reacción cruda con ácido clorhídrico acuoso (0.1 mL, 2 M) y se purificó mediante RP-HPLC (eluyente:

agua / MeCN p/ 0.1% TFA) para producir el producto (38.7 mg) como la sal de TFA.

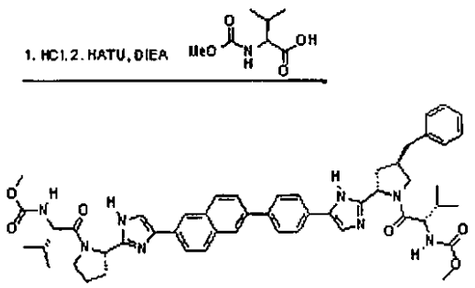
LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{50}H_{56}N_8O_6$: 865.0 (M $^+$); Encontrado: 865.4 (M+H$^+$).

^{1}H-NMR: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 8.37 – 8.35 (m, 2H), 8.16 – 7.91 (m, 12H), 7.47 – 7.28 (m, 7H), 5.24 (dd, J = 7.8 / 5.4 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 4.8 / 4..8 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 6.3 / 6.3 Hz, 1H) 4.16 - 4.09 (m, 2H) 3.85 - 3.80 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.30 – 1.96 (m, 8H), 0.90 - 0.75 (m, 12H) ppm.

Ejemplo FX



terc-butil éster del ácido 4-bencil-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico



metil éster del ácido [1-(4-bencil-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol- 2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

Metil éster del ácido [1-(4-bencil-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico:

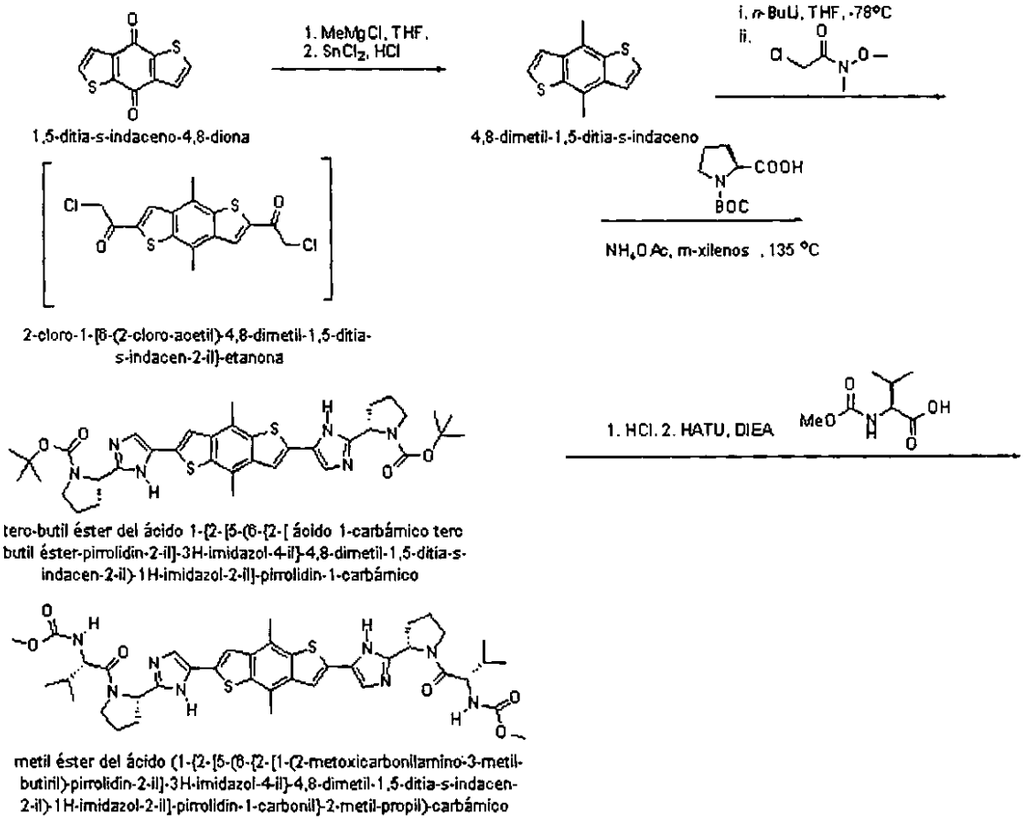
Se disolvió *terc*-butil éster del ácido 4-bencil-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (58.0 mg, 0.071 mmol) en DCM (1.0 mL) y se adicionó HCl en dioxano (4M, 1.0 mL) y se continuó la agitación a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, todos los volátiles se removieron mediante vacío. El material crudo se utilizó en el siguiente paso sin

purificación adicional. El material crudo se disolvió en DMF (0.5 mL) y se adicionó DIEA (27.3 mg, 0.211 mmol). Se adicionó una solución de ácido 2-(L) metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (12.3 mg, 0.071 mmol), HATU (26.8 mg, 0.071 mmol) y DIEA (9.1 mg, 0.071 mmol) en DMF (0.5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se extinguió la reacción cruda con ácido clorhídrico acuoso (0.1 mL, 2 M) y se purificó mediante RP-HPLC (eluyente: agua / MeCN p/ 0.1% TFA) para producir el producto (25.1 mg) como la sal de TFA.

LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{51}H_{57}N_8O_6$: 878.0 (M^+); Encontrado: 879.6 ($M+H^+$).

^{1}H-NMR: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 8.36 (s, 2H), 8.16 – 7.89 (m, 12H), 7.38 – 7.19 (m, 7H), 5.29 (dd, J = 5.7 / 3.9 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 5.1 / 5.1 Hz, 1H), 4.18 - 4.05 (m, 2H), 3.93 - 3.86 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.18 – 2.01 (m, 7H), 0.91 - 0.77 (m, 12H) ppm.

Ejemplo FY



4,8-dimetil-1,5-ditia-s-indaceno:

Se adicionó 1,5-ditia-s-indaceno-4,8-diona (2.0 g, 9.17 mmol) a una solución de cloruro de metil magnesio (60 mmol) en THF (80 mL) [Org. Lett., 2008, 10:4421-4424]. La mezcla de reacción se calentó a 55° C (baño de aceite). Después de 14 hrs, se adicionó cuidadosamente una solución de cloruro de estaño(II) (10 g) en HCl acuoso (2M, 50 mL) y se continúo con el calentamiento durante 4 horas adicionales. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se removió el THF al vacío. La mezcla cruda se repartió entre cloroformo y salmuera. La suspensión espesa resultante se filtró y el sólido se descartó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y remoción de los solventes al vacío proporcionó el material crudo, que fue a través de

cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexanos) para producir el producto (355.0 mg, 1.63 mmol).

^{1}H-NMR: 300 MHz, ($CDCl_3$) δ: 7.49 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 2.81 (s, 6H)ppm.

2-cloro-1-[6-(2-cloro-acetil)-4,8-dimetil-1,5-ditia-s-indacen-2-il]-etanona:

4,8-dimetil-1,5-ditia-s-indaceno (61.0 mg, 0.095 mmol) se disolvió en THF (9 mL) y se enfrió hasta -78° C. Se adicionó una solución de *n*-BuLi (1.6 M hexanos, 0.946 mL) y se agito a -78° C se continuó durante 90 minutos. A la suspensión resultante se adicionó una solución de *N*-Metil, *N*-metoxi-2-cloroacetato (209 mg, 1.51 mmol) en THF (1 mL). Se continuó la agitación a -78° C durante 45 minutos. La reacción se extinguió con solución de cloruro de amonio y metanol y se calentó hasta temperatura ambiente. El sólido amarillo brillante se recolectó y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

***terc*-butil éster del ácido 1-{2-[5-(6-{2-[ácido 1-carbámico *terc* butil éster-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-4,8-dimetil-1,5-ditia-s-indacen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbámico**

Se combinó 2-cloro-1-[6-(2-cloro-acetil)-4,8-dimetil-1,5-ditia-s-indacen-2-il]-etanona (sólido crudo del paso previo)) y con ácido (*L*)-*N*-Boc prolincarboxílico (324 mg, 1.51 mmol), carbonato de potasio (304 mg, 2.2 mmol), yoduro de sodio (21.6 mg) y se calentó en acetona (10 mL) a -78° C. Después de 120 minutos, todos los volátiles se removieron mediante vacío. La reacción se diluyó con cloroformo y se lavó con salmuera, solución saturada de bicarbonato de sodio, salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y remoción de los solventes al vacío proporcionó el material crudo (580 mg, 0.797 mmol), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

El producto crudo del paso previo (580.1 mg, 0.797 mol) se disolvió en *m*-xilenos (7.0 mL) y se calentó a 140 °C. Se adicionó acetato de amonio sólido (500 mg, 6.41 mmol) y la reacción se agitó a 140 °C. Después de 240 minutos,

se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se removieron los volátiles al vacío. El producto de la reacción crudo se repartió entre cloroformo y solución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se recolectó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y evaporación de los solventes proporcionó el producto crudo (303.0 mg, 0.440 mmol).

LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{36}H_{44}N_6O_4S_2$: 688.9 (M^+); Encontrado: 688.3 ($M+H^+$).

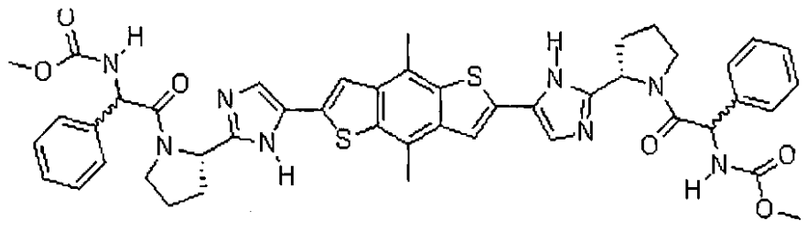
Metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-4,8-dimetil-1,5-ditia-s-indacen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico:

Se disolvió *terc*-butil éster del ácido 1-{2-[5-(6-{2-[ácido 1-carbámico *terc*-butil éster-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-4,8-dimetil-1,5-ditia-s-indacen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbámico (51.0 mg, 0.073 mmol) en DCM (0.67 mL) y se adicionó HCl en dioxano (4M, 0.67 mL) y se continuó la agitación a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, todos los volátiles se removieron mediante vacío. El material crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. El material crudo se disolvió en DMF (0.8 mL) y se adicionó DIEA (37.6 mg, 0.292 mmol). Se adicionó una solución de ácido 2-(L) metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (25.5 mg, 0.146 mmol), HATU (55.5 mg, 0.146 mmol) y DIEA (18.8 mg, 0.146 mmol) en DMF (0.5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la reacción se extinguió con ácido clorhídrico acuoso (0.2 mL, 2 M) y se purificó mediante RP-HPLC (eluyente: agua / MeCN p/ 0.1% TFA) para producir el producto (5.1 mg) como la sal de TFA.

LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{40}H_{50}N_8O_6S_2$: 803.0 (M^+); Encontrado: 803.2 ($M+H^+$).

^{1}H-NMR: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 7.88 (s, 4H), 7.30 (m, 2H), 5.10 (m, 2H), 4.12 (dd, J = 8.1 / 8.1 Hz, 2H), 3.83 (m, 4H) 3.53 (s, 6H), 2.73 (s, 6H), 2.27 (m, 2H), 2.14 – 1.98 (m, 8H), 0.89 - 0.80 (m, 12H) ppm.

Ejemplo FZ



metil éster del ácido (2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-4,8-dimetil-1,5-ditia-s-indacen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-1-fenil-etil)-carbámico

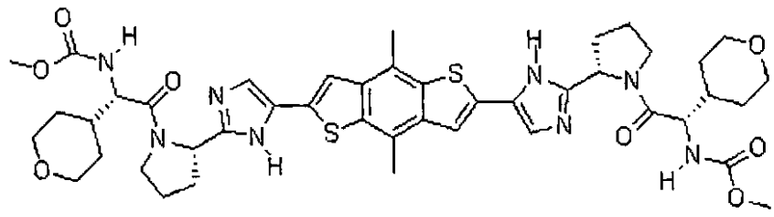
Metil éster del ácido (2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-4,8-dimetil-1,5-ditia-s-indacen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-1-fenil-etil)-carbámico

Se disolvió *terc*-butil éster del ácido 1-{2-[5-(6-{2-[ácido 1-carbámico *terc*-butil éster-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-4,8-dimetil-1,5-ditia-s-indacen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbámico (51.0 mg, 0.073 mmol) en DCM (0.67 mL) y se adicionó HCl en dioxano (4M, 0.67 mL) y se continuó la agitación a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, todos los volátiles se removieron mediante vacío. El material crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. El material crudo se disolvió en DMF (0.8 mL) y se adicionó DIEA (37.6 mg, 0.292 mmol). Se adicionó una solución de ácido 2-(*D*) metoxicarbonilamino-2-fenil-acético (30.5 mg, 0.146 mmol), HATU (55.5 mg, 0.146 mmol) y DIEA (18.8 mg, 0.146 mmol) en DMF (0.5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la reacción se extinguió con ácido clorhídrico acuoso (0.2 mL, 2 M) y se purificó mediante RP-HPLC (eluyente: agua / MeCN p/ 0.1% TFA) para producir el producto (6.7 mg) como una mezcla de isómeros y en la forma de la sal de TFA.

LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{40}H_{50}N_8O_6S_2$: 871.0 (M^+); Encontrado: 871.7 ($M+H^+$).

^{1}H-NMR: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 7.95 – 7.66 (m, 6H), 7.40 – 7.34 (m, 8H), 7.06 (m, 2H), 5.51 (m, 2H), 5.13 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.54 y 3.52 (2x s, 6H), 3.16 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.19 – 1.98 (m, 8H) ppm.

Ejemplo GA



metil éster del ácido (2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-2-tetrahidropiranil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-4,8-dimetil-1,5-ditia-s-indacen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-1-tetrahidropiranil-etil)-carbámico

Metil éster del ácido (2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-2-tetrahidropiranil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-4,8-dimetil-1,5-ditia-s-indacen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-1-tetrahidropiranil-etil)-carbámico:

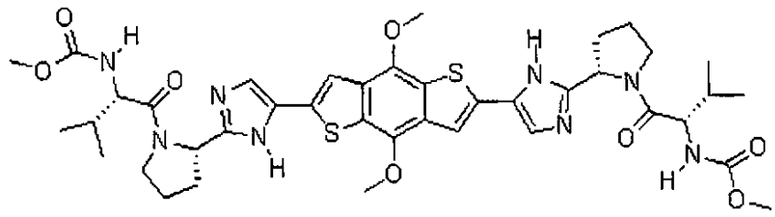
Se disolvió *terc*-butil éster del ácido 1-{2-[5-(6-{2-[ácido 1-carbámico *terc*-butil éster-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-4,8-dimetil-1,5-ditia-s-indacen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbámico (51.0 mg, 0.073 mmol) en DCM (0.67 mL) y se adicionó HCl en dioxano (4M, 0.67 mL) y se continuó la agitación a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, todos los volátiles se removieron mediante vacío. El material crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. El material crudo se disolvió en DMF (0.8 mL) y se adicionó DIEA (37.6 mg, 0.292 mmol). Se adicionó una solución de ácido 2-(*L*) metoxicarbonilamino-2-(4-tetrahidropiranil)-acético (31.6 mg, 0.146 mmol), HATU (55.5 mg, 0.146 mmol) y DIEA (18.8 mg, 0.146 mmol) en DMF (0.5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la reacción se extinguió con ácido clorhídrico acuoso (0.2 mL, 2 M) y se purificó

mediante RP-HPLC (eluyente: agua / MeCN p/ 0.1% TFA) para producir el producto (8.1 mg) como la sal de TFA.

LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{44}H_{54}N_8O_8S_2$: 887.0 (M^+); Encontrado: 887.9 ($M+H^+$).

^{1}H-NMR: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 7.81 (s, 4H), 7.39 (m, 2H), 5.08 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.85 (m, 8H) 3.53 (s, 6H), 3.22 (m, 4H), 2.72 (s, 6H), 2.27 (m, 2H), 2.14 – 1.98 (m, 8H), 1.58 - 1.25 (m, 8H) ppm.

Ejemplo GB



metil éster del ácido (1-{2-[5-(4,8-dimetoxi-6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-1,5-ditia-s-indacen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4,8-dimetoxi-6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-1,5-ditia-s-indacen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico:

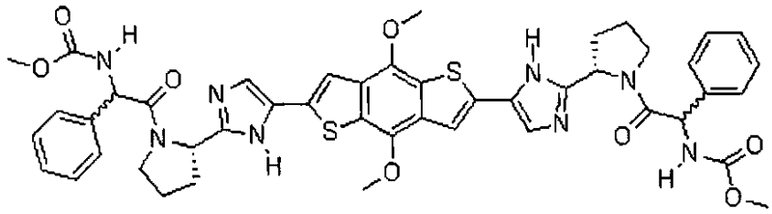
Se disolvió *terc*-butil éster del ácido 1-{2-[5-(6-{2-[ácido 1-carbámico *terc*-butil éster-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-4,8-dimetoxi-1,5-ditia-s-indacen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbámico (49.3 mg, 0.070 mmol) en DCM (0.67 mL) y se adicionó HCl en dioxano (4M, 0.67 mL) y se continuó la agitación a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, todos los volátiles se removieron mediante vacío. El material crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. El material crudo se disolvió en DMF (0.8 mL) y se adicionó DIEA (36.0 mg, 0.280 mmol). Se adicionó una solución de ácido 2-(L) metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (24.5 mg, 0.140 mmol), HATU (53.2 mg,

0.140 mmol) y DIEA (18.0 mg, 0.140 mmol) en DMF (0.5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, se extinguió la reacción cruda con ácido clorhídrico acuoso (0.2 mL, 2 M) y se purificó mediante RP-HPLC (eluyente: agua / MeCN p/ 0.1% TFA) para producir el producto (5.1 mg) como la sal de TFA. [El material de partida requerido para la secuencia modificada se describió en Org. Lett., 2008, 10:4421-4424.]

LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{40}H_{50}N_8O_8S_2$: 835.0 (M $^+$); Encontrado: 835.2 (M+H$^+$).

^{1}H-NMR: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 7.95 (s, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.09 (dd, J = 4.8 / 4.8 Hz, 2H), 4.10 – 4.07 (m, 8H), 3.82 (m, 4H) 3.57 (s, 6H), 2.30 (m, 2H), 2.15 – 1.96 (m, 8H), 0.87 - 0.80 (m, 12H) ppm.

Ejemplo GC



metil éster del ácido (2-{2-[5-(4,8-dimetoxi-6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-1,5-ditia-s-indacen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-1-fenil-etil)-carbámico

Metil éster del ácido (2-{2-[5-(4,8-dimetoxi-6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-1,5-ditia-s-indacen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-1-fenil-etil)-carbámico:

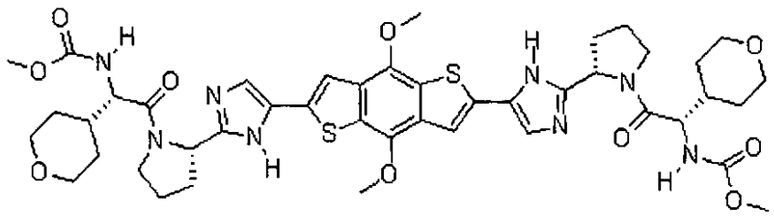
Se disolvió *terc*-butil éster del ácido 1-{2-[5-(6-{2-[ácido 1-carbámico *terc*-butil éster-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-4,8-dimetoxi-1,5-ditia-s-indacen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbámico (49.3 mg, 0.070 mmol) en DCM (0.67 mL) y se adicionó HCl en dioxano (4M, 0.67 mL) y se continuó la agitación a

temperatura ambiente. Después de 45 minutos, todos los volátiles se removieron mediante vacío. El material crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. El material crudo se disolvió en DMF (0.8 mL) y se adicionó DIEA (36.0 mg, 0.280 mmol). Se adicionó una solución de ácido 2-(*D*) metoxicarbonilamino-2-fenil-acético (29.3 mg, 0.140 mmol), HATU (53.2 mg, 0.140 mmol) y DIEA (18.0 mg, 0.140 mmol) en DMF (0.5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, se extinguió la reacción cruda con ácido clorhídrico acuoso (0.2 mL, 2 M) y se purificó mediante RP-HPLC (eluyente: agua / MeCN p/ 0.1% TFA) para producir el producto (6.7 mg) como una mezcla de isómeros y en la forma de la sal de TFA.

LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{40}H_{50}N_8O_6S_2$: 871.0 (M $^+$); Encontrado: 871.7 ($M+H^+$).

^{1}H-NMR: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 8.01 – 7.67 (m, 6H), 7.39 – 7.35 (m, 8H), 7.06 (m, 2H), 5.51 (m, 2H), 5.13 (m, 2H), 4.13 (s, 6H), 3.91 (m, 2H), 3.54 y 3.52 (2x s, 6H), 3.16 (m, 2H), 2.19 – 1.87 (m, 8H) ppm.

Ejemplo GD



metil éster del ácido (2-{2-[5-(4,8-dimetoxi-6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-2-tetrahidropiranil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-1,5-ditia-s-indacen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-1-tetrahidropiranil-etil)-carbámico

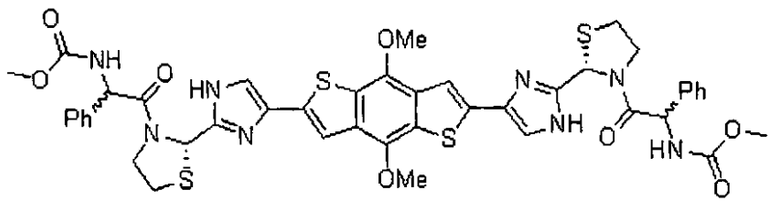
Metil éster del ácido (2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-2-tetrahidropiranil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-4,8-dimetil-1,5-ditia-s-indacen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-1-tetrahidropiranil-etil)-carbámico:

Se disolvió *terc*-butil éster del ácido 1-{2-[5-(6-{2-[ácido1-carbámico *terc*-butil éster-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-4,8-dimetoxi-1,5-ditia-s-indacen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbámico (49.3 mg, 0.070 mmol) en DCM (0.67 mL) y se adicionó HCl en dioxano (4M, 0.67 mL) y se continuó la agitación a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, todos los volátiles se removieron mediante vacío. El material crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. El material crudo se disolvió en DMF (0.8 mL) y se adicionó DIEA (36.0 mg, 0.280 mmol). Se adicionó una solución de ácido 2-(*L*) metoxicarbonilamino-2-(4-tetrahidropiranil)-acético (30.4 mg, 0.140 mmol), HATU (53.2 mg, 0.140 mmol) y DIEA (18.0 mg, 0.140 mmol) en DMF (0.5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la reacción se extinguió con ácido clorhídrico acuoso (0.2 mL, 2 M) y se purificó mediante RP-HPLC (eluyente: agua / MeCN p/ 0.1% TFA) para producir el producto (8.1 mg) como la sal de TFA.

LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{44}H_{54}N_8O_8S_2$: 919.0 (M^+); Encontrado: 919.6 ($M+H^+$).

^{1}H-NMR: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 7.86 (s, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.39 (m, 2H), 5.07 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.08 (s, 6H), 3.84 (m, 8H), 3.53 (s, 6H), 3.21 (m, 4H), 2.26 (m, 2H), 2.15 – 1.92 (m, 8H), 1.64 - 1.27 (m, 8H) ppm.

Ejemplo GE



metil éster del ácido (2-{2-[4-(4,8-dimetoxi-(6-{2-[3-(2-metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-tiazolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-1,5-ditia-s-indacen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-tiazolidin-3-il}-2-oxo-1-fenil-etil)-carbámico

Metil éster del ácido (2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3*H*-imidazol-4-il}-4,8-dimetil-1,5-ditia-s-indacen-2-il)-1*H*-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-1-fenil-etil)-carbámico

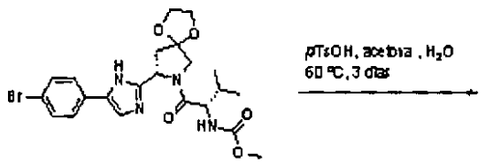
Se preparó metil éster del ácido (2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3*H*-imidazol-4-il}-4,8-dimetil-1,5-ditia-s-indacen-2-il)-1*H*-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-1-fenil-etil)-carbámico siguiendo el método utilizado para el metil éster del ácido (2-{2-[5-(4,8-dimetoxi-6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3*H*-imidazol-4-il}-1,5-ditia-s-indacen-2-il)-1*H*-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-1-fenil-etil)-carbámico sustituyendo el 3-*terc*-butil éster del ácido *L*-tiazolidin-2,3-dicarboxílico por *L*-1-*terc*-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{44}H_{42}N_8O_8S_4$: 938.2 (M^+) Encontrado: 939.1 ($M + H^+$)

^{1}H-NMR: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 7.85 - 7.63 (m 2H), 7.46 -7.29 (m10H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 6.31 (m, 2H), 5.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.24 (m 2H), 4.13 (s, 6H), 4.06 - 3.76 (m 2H), 3.54 (m, 6H), 3.28 (m, 2H), 3.15 (m, 2H).

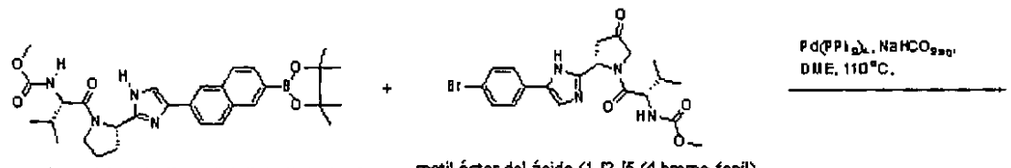
1052

Ejemplo GF



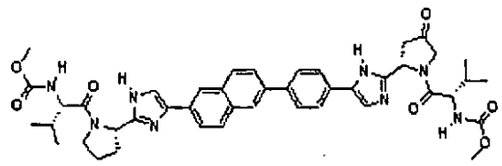
metil éster del ácido (1-{8-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-1,4-dioxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-oxo-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico



metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{4-[8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico

metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-oxo-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico



metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(8-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-4-oxo-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-oxo-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico:

Se disolvió metil éster del ácido (1-{8-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-1,4-dioxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (230.0 mg, 0.453 mmol) en acetona (10 mL) y se adicionaron agua (0.2 mL) y p-TsOH ◦ H2O (53 mg, 0.278 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 20 horas, después de las cuales se adicionó p-TsOH ◦ H_2O (53 mg, 0.278 mmol) adicional se continuó calentando a 60 °C. Después de tres días, todos los volátiles se removieron mediante vacío. El material crudo se mantuvo en EtOAc y se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y evaporación de los solventes al vacío proporciona el

producto crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc que contiene 10%MeOH / hexanos) para producir el producto (93.9 mg, 0.202 mmol).

LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{20}H_{23}BrN_4O_4$: 463.3 (M^+); Encontrado: 463.6 ($M+H^+$).

^{1}H-NMR: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 7.92 (m, 1H), 7.64 (m, 5H), 7.49 (d, J = 6.5Hz, 1H), 5.56 (dd, J = 7.5 / 3.6 Hz, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.91 (dd, J = 6.3 / 6.3 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 14.4 / 7.8 Hz, 1H), 2.82 (br-d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.87 (m, 1H), 0.78 (d, J= 5.1 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 4.8 Hz, 3H) ppm.

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-4-oxo-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico:

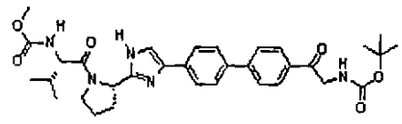
Se disolvieron metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-oxo-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (46.0 mg, 0.1 mmol), metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{4-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico (54 mg, 0.1 mmol), y $Pd[PPh_3]_4$ (11.5 mg, 0.01 mmol) en DME (2 mL) bajo una atmósfera de argón. Se adicionó solución acuosa de bicarbonato de sodio saturada (0.3 mL) y la reacción se calentó bajo condiciones de microondas a 120 °C durante 20 minutos. Los sólidos se descartaron y se removieron los volátiles al vacío. La mezcla cruda de reacción se purificó mediante RP-HPLC (eluyente: agua / MeCN p/ 0.1% TFA) para producir el producto (4.0 mg) como la sal de TFA.

LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{44}H_{50}N_8O_7$: 802.9 (M^+); Encontrado: 803.4 ($M+H^+$).

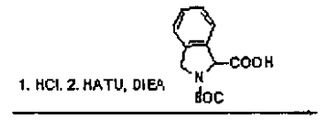
^{1}H-NMR: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 8.32 (m, 2H), 8.12 – 7.84 (m, 10H), 7.52 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4Hz, 1H), 5.61 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.12 (dd, J = 7.5 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 8.4 / 8.4 Hz, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.54 (2x

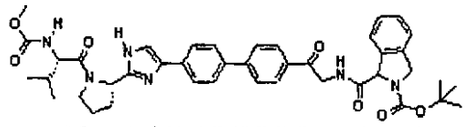
s, 6H), 3.26 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.13 – 1.90 (m, 6H), 0.86 - 0.74 (m, 12H) ppm.

Ejemplo GG

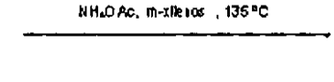


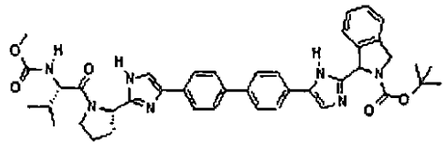
metil éster del ácido [1-(2-{4-[4'-(2-terc-butoxicarbonilamino-acetil)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico



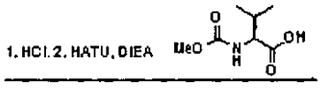


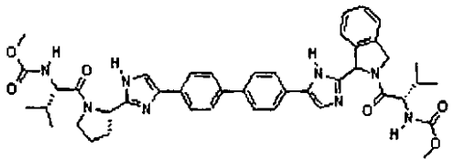
terc-butil éster del ácido 1-[2-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico





terc-butil éster del ácido 1-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico





metil éster del ácido (1-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

terc-butil éster del ácido 1-[2-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico:

Se disolvió metil éster del ácido [1-(2-{4-[4'-(2-terc-butoxicarbonilamino-acetil)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (107.0 mg, 0.177 mmol) en DCM (1 mL) y se adicionó HCl en dioxano (4M, 1 mL) y se continuó la agitación a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, todos los volátiles se removieron mediante vacío. El material crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. El material crudo se

disolvió en DMF (0.6 mL) y se adicionó DIEA (68.4 mg, 0.531 mmol). Se adicionó una solución de 2-*terc*-butil éster del ácido 1,3-dihidro-isoindol-1,2-dicarboxílico racémico (46.6 mg, 0.177 mmol), HATU (67.3 mg, 0.177 mmol) y DIEA (22.8 mg, 0.177 mmol) en DMF (0.4 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, solución saturada de bicarbonato de sodio, salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y remoción de los solventes al vacío proporcionó el material crudo (147.8 mg), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{42}H_{48}N_6O_7$: 748.8 (M $^+$); Encontrado: 749.2 ($M+H^+$).

terc-butil éster del ácido 1-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico:

Se llevó el *terc*-butil éster del ácido 1-[2-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (147.8 mg) a m-xilenos (2.0 mL) y se calentó a 135 °C. Se adicionó acetato de amonio sólido (120 mg, 1.5 mmol) y se agitó la reacción a 135 °C. Después de 180 minutos, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se removieron los volátiles al vacío. El producto crudo de la reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se recolectó y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y evaporación de los solventes proporcionó el producto crudo (142 mg).

LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{42}H_{47}N_7O_5$: 729.8 (M $^+$); Encontrado: 730.4 ($M+H^+$).

^{1}H-NMR: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 8.07 (m, 2H), 7.90 – 7.85 (m, 8H), 7.49 – 7.27 (m, 5H), 6.31 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 6.9 / 6.9 Hz, 1H), 4.95 – 4.70 (m, 2H), 4.11 (dd, J = 7.5 / 7.5 Hz, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.13 – 1.95 (m, 4H), 1.45 y 1.22 (2 x s, 9H), 0.88 - 0.78 (m, 6H) ppm.

Metil éster del ácido (1-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico:

Se disolvió *terc*-butil éster del ácido 1-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (71.0 mg, 0.086 mmol) en DCM (1.0 mL) y se adicionó HCl en dioxano (4M, 0.5 mL) y se continuó la agitación a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, todos los volátiles se removieron mediante vacío. El material crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. El material crudo se disolvió en DMF (0.5 mL) y se adicionó DIEA (30.9 mg, 0.24 mmol). Se adicionó una solución de ácido 2-(L) metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (14.0 mg, 0.080 mmol), HATU (30.4 mg, 0.08 mmol) y DIEA (10.3 mg, 0.08 mmol) en DMF (0.4 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 120 minutos, se extinguió la reacción cruda con ácido clorhídrico acuoso (0.1 mL, 2 M) y se purificó mediante RP-HPLC (eluyente: agua / MeCN p/ 0.1% TFA) para producir los dos productos diastereoméricos (1.5 mg y 2.4 mg) como la sal TFAs.

Compuesto A (material que eluye más rápido en RP-HPLC)

LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{44}H_{50}N_8O_6$: 786.9 (M $^+$); Encontrado: 787.4 ($M+H^+$).

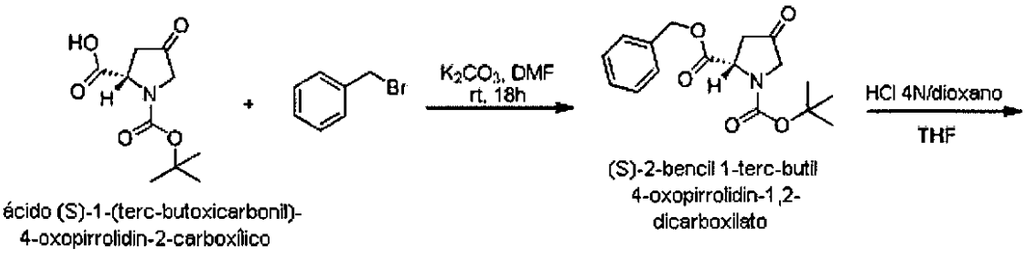
^{1}H-NMR: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 7.90 – 7.75 (m, 10H), 7.50 – 7.27 (m, 6H), 6.42 (m, 1H), 5.39 – 5.21 (m, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.16 – 4.08 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.52 (s, 6H), 2.41 (m, 1H), 2.13 – 1.95 (m, 5H), 0.91 - 0.79 (m, 12H) ppm.

Compuesto B (material que eluye más tarde en RP-HPLC)

LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{44}H_{50}N_8O_6$: 786.9 (M $^+$); Encontrado: 787.4 ($M+H^+$).

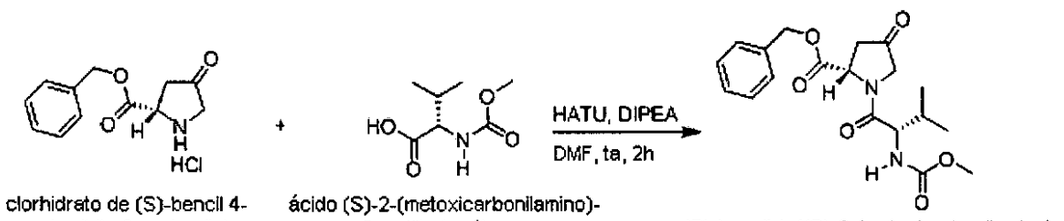
^{1}H-NMR: 300 MHz, (dmso-d_6) δ: 7.80 – 7.58 (m, 10H), 7.40 – 7.13 (m, 6H), 6.29 (m, 1H), 5.09 – 4.70 (m, 3H), 4.06 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.98 – 1.82 (m, 5H), 0.75 - 0.59 (m, 12H) ppm.

Ejemplo GH



ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-oxopirrolidin-2-carboxílico

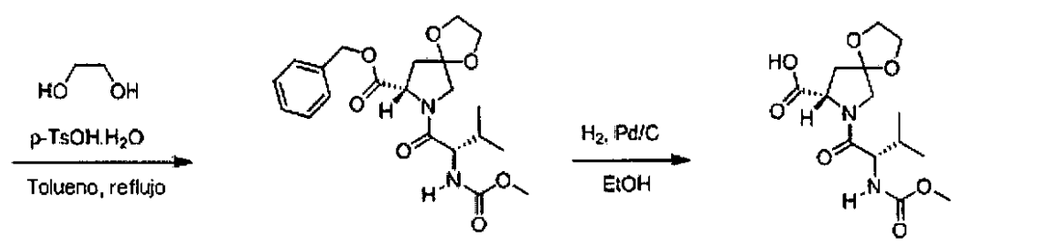
(S)-2-bencil 1-terc-butil 4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato



clorhidrato de (S)-bencil 4-oxopirrolidin-2-carboxilato

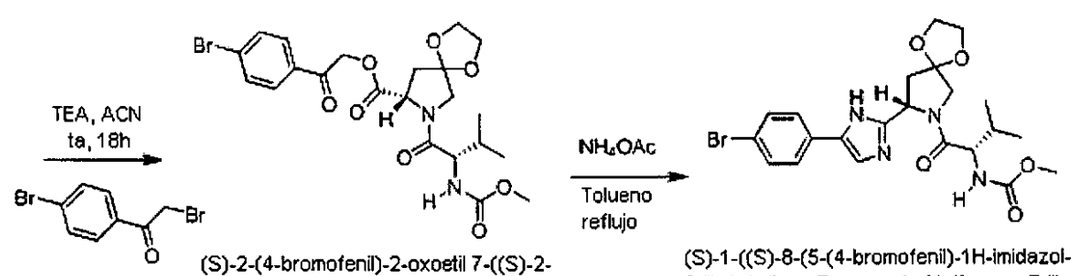
ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico

(S)-bencil 1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-4-oxopirrolidin-2-carboxilato



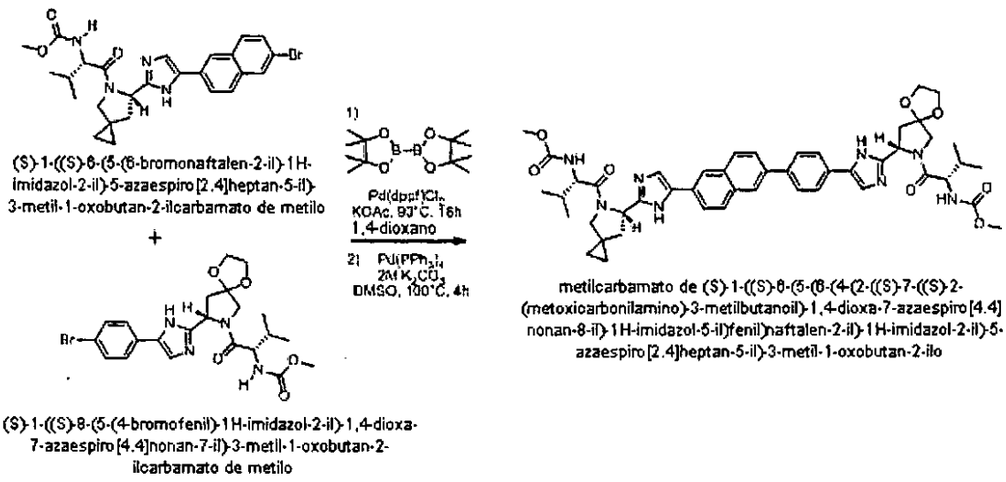
(S)-bencil 7-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]nonano-8-carboxilato

ácido (S)-7-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]nonano-8-carboxílico



(S)-2-(4-bromofenil)-2-oxoetil 7-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]nonano-8-carboxilato

(S)-1-((S)-8-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)-1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]nonan-7-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo



(S)-2-bencil 1-*terc*-butil 4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato

A una solución agitada de una mezcla de ácido (S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-oxopirrolidin-2-carboxílico (2.85 g, 12.43 mmol) y carbonato de potasio (4.33 g, 24.87 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (60 mL) se adicionó bromuro de bencilo (4.25 g, 24.87 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche.

La mezcla cruda resultante se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con carbonato de sodio 10% y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y los volátiles se removieron al vacío. El residuo se purificó en una columna de fase normal para producir 2.82 g (71%) del producto deseado.

Clorhidrato de (S)-bencil 4-oxopirrolidin-2-carboxilato

A una solución agitada de (S)-2-bencil 1-*terc*-butil 4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato (2.82 g, 8.8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (44 mL) se adicionó HCl 4N en 1,4-dioxano (9.3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Posteriormente el producto se tres veces con tolueno en un rotovap hasta sequedad para remover todo el exceso

de ácido y se secó adicionalmente a alto vacío durante la noche y se utilizó como es en el siguiente paso. Rendimiento cuantitativo.

(S)-bencil 1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-4-oxopirrolidin-2-carboxilato

Siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el compuesto (S)-bencil 1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-4-oxopirrolidin-2-carboxilato, excepto que se utilizaron (S)-bencil 4-oxopirrolidin-2-carboxilato y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico en lugar de *terc*-butil éster del ácido 2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico y *terc*-butil éster del ácido 3-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico.

(S)-bencil 7-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]nonano-8-carboxilato

Se disolvió (S)-bencil 1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-4-oxopirrolidin-2-carboxilato (2.45 g, 6.51 mmol) en un frasco de fondo redondo en tolueno anhidro (200 mL) y se adicionaron monohidrato de ácido p-toluensulfónico (124 mg, 0.1 mmol) y etilen glicol (808 mg, 13.02 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 18 horas, removiendo el subproducto agua generado con un aparato Dean-Stark. La mezcla cruda se diluyó posteriormente con acetato de etilo y se lavó, respectivamente, con ácido cítrico 10%, cloruro de amonio saturado, carbonato de sodio 10% y finalmente con salmuera. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró mediante rotovap. El residuo crudo se purificó posteriormente mediante cromatografía en columna de fase normal con 5% MeOH/DCM. (2.3 g, 84%)

Acido (S)-7-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]nonano-8-carboxílico

Se disolvió (S)-bencil 7-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]nonano-8-carboxilato (2.3 g, 5.47 mmol) en alcohol etílico (55 mL) y se cargó bajo argón con 10% Pd/C en un frasco de fondo redondo. El frasco se selló con un tabique de caucho y se removió el aire mediante vacío y se reemplazó con H2 a partir de un balón. Este proceso se repitió tres veces y se agitó la mezcla bajo atmósfera de H2 durante 18 horas. La mezcla resultante se pasó posteriormente a través de un tapón de celite y se concentró mediante rotovap para producir 1.76 g, 98% del producto deseado.

(S)-2-(4-bromofenil)-2-oxoetil 7-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]nonano-8-carboxilato

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar (S)-2-(4-bromofenil)-2-oxoetil 5-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxilato (2.07g, 74%)

(S)-1-((S)-8-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)-1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]nonan-7-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar (S)-1-((S)-6-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (1.64 g, 82.2%)

Metil éster del ácido (S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((S)-7-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]nonan-8-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il-carbámico:

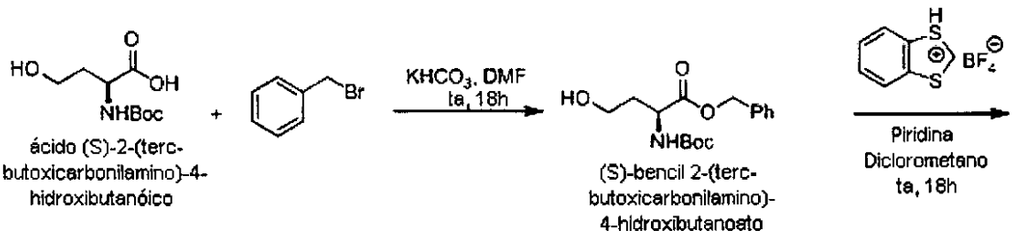
Se pesaron (S)-1-((S)-8-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)-1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]nonan-7-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (200 mg,

0.39 mmol), bis(pinacolato)diboro (130 mg, 0.51 mmol), acetato de potasio (116 mg, 1.18 mmol), y $Pd(dppf)Cl_2$ (29 mg, 0.039 mmol) todos en un recipiente a presión de vidrio y se adicionó 1,4-dioxano (2 mL) anhidro. Se burbujeó la mezcla con nitrógeno gas durante aproximadamente 5 min. Posteriormente se tapó y selló el recipiente y se calentó en un baño de aceite a 90°C durante la noche con agitación continua.

El recipiente de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se adicionaron (S)-1-((S)-6-(5-(6-bromonaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (215 mg, 0.41 mmol), K_2CO_3 2M, y Pd(PPh3)4 (46 mg, 0.04 mmol) junto con 2 mL of DMSO y se burbujeó la mezcla con nitrógeno gas durante 5 minutos. El recipiente, nuevamente, se tapó, selló y colocó en un baño de aceite a 100°C durante 4 horas.

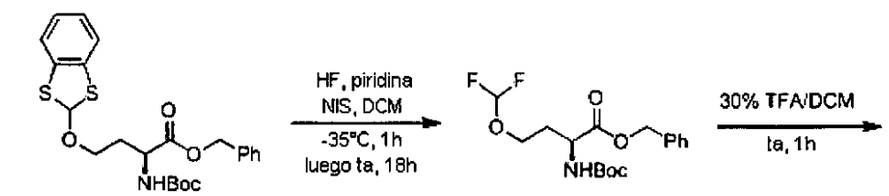
La mezcla cruda resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó, respectivamente, con salmuera, Na_2CO_3 10%, ácido cítrico 10%, solución saturada de NH_4Cl, y salmuera. La capa orgánica se secó posteriormente sobre Na_2SO_4 y se removieron los volátiles en un rotovap. El residuo se purificó primero en cromatografía en fase normal y posteriormente en HPLC prep. Rendimiento= 205 mg (60%). ^{1}H-NMR: 400 MHz, ($CDCl_3$) δ 8.18 – 7.97 (m, 1H), 7.83 – 7.6 (m, 8H), 7.82 – 7.22 (m, 3H), 5.47 – 5.34 (m, 4H),4.33 – 4.26 (m, 1H), 4.08 – 4.03 (m, 4H), 3.94 – 3.89 (m, 1H), 3.78 – 3.69 (m, 8H), 3.22 (brs, 1H), 2.96 – 2.94 (m, 1H), 2.49 – 2.46 (m, 1H), 2.22 – 2.17 (m, 1H), 1.99 (brs, 1H), 1.08 – 1.04 (m, 2H), 0.94 – 0.79 (m, 12H), 0.71 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 873.79 $[M + H]^+$.

Ejemplo GI



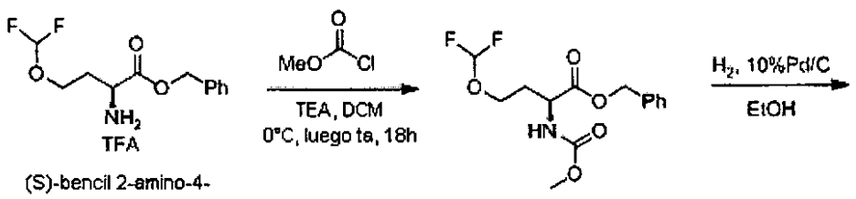
ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-hidroxibutanóico

(S)-bencil 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-hidroxibutanoato



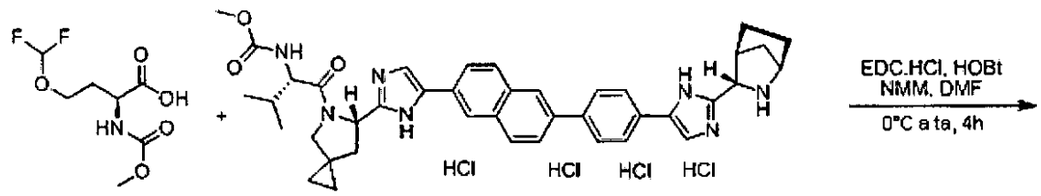
(S)-bencil 4-(benzo[d][1,3]ditiol-2-iloxi)-2-(terc-butoxicarbonil amino) butanoato

(S)-Bencil 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(difluorometoxi)butanoato



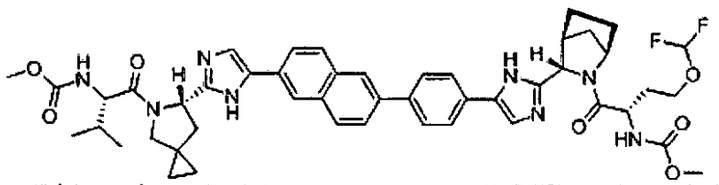
(S)-bencil 2-amino-4-(difluorometoxi)butanoato

(S)-bencil 4-(difluorometoxi)-2-(metoxicarbonilamino)butanoato



ácido (S)-4-(difluorometoxi)-2-(metoxicarbonilamino) butanóico

tetraclorhidrato de metil (S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato



metil éster del ácido (S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-4-(difluorometoxi)-2-(metoxicarbonilamino)butanoil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico

(S)-bencil 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-hidroxibutanoato:

Se pesaron N-t-Boc-L-homoserina (5.14 g, 23.45 mmol) y bicarbonato de potasio (2.46g, 24.6 mmol) en un frasco de fondo redondo y a éste se adicionó N,N-dimetilformamida anhidra (100 mL) y bromuro de bencilo (4.2 g, 24.6 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla cruda se diluyó posteriormente con acetato de etilo y se lavó, respectivamente, con salmuera, $NaHCO_3$ saturado y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. La capa orgánica se concentró posteriormente en un rotovap y se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal. Rendimiento= 7.27 g (100%).

(S)-bencil 4-(benzo[d][1,3]ditiol-2-iloxi)-2-(*terc*-butoxicarbonil amino) butanoato:

Se disolvieron (S)-bencil 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-hidroxibutanoato (5.76 g, 18.62 mmol) y tetrafluoroborato de 1,3-benzoditiol-2-ilio (4.69 g, 19.55 mmol) en diclorometano (186 mL) y se adicionó piridina (4.42 g, 55.86 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante la noche. Al término de la reacción, se extinguió con trietilamina (11.5 g, 113.5 mmol) y se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó posteriormente con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó posteriormente en una columna en fase normal para obtener un aceite claro. 7.6 g (88%).

(S)-Bencil 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-(difluorometoxi)butanoato:

Se suspendió N-yodosuccinimida (783 mg, 3.48 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) y lentamente se adicionó HF.piridina (70% HF)(50 µl, 1.91 mmol) a -35°C y se agitó la mezcla durante 5 – 10 min. A esta temperatura se adicionó posteriormente gota a gota una solución de (S)-bencil 4-(benzo[d][1,3]ditiol-2-iloxi)-2-(*terc*-butoxicarbonil amino) butanoato (400 mg, 0.87 mmol) en diclorometano (3 mL). El contenido de la reacción se agitó posteriormente durante 1 hora a - 35°C y 1 hora a temperatura ambiente.

A la mezcla de reacción se adicionó $NaHCO_3$ saturado enfriado con hielo y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con a solución saturada de tiosulfato de sodio y se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se removieron los volátiles al vacío y el residuo se purificó en una columna en fase normal. 161 mg (52%).

(S)-bencil 2-amino-4-(difluorometoxi)butanoato:

Se agitó (S)-bencil 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-(difluorometoxi)butanoato (161 mg, 0.448 mmol) en TFA 30% en diclorometano (5 mL) durante 1h. La mezcla resultante se concentró en un rotovap y se redisolvió y se concentró con tolueno tres veces, y finalmente se secó el residuo con una bomba de alto vacío. El producto deseado se utilizó tal como es en el siguiente paso.

(S)-bencil 4-(difluorometoxi)-2-(metoxicarbonilamino)butanoato:

Se disolvió (S)-bencil 2-amino-4-(difluorometoxi)butanoato (116 mg, 0.448 mmol) en diclorometano anhdro (2.5 mL) y se enfrió hasta 0°C y se adicionaron TEA (181 mg, 1.79 mmol) y metilcloroformiato (51 mg, 0.538 mmol) respectivamente. La mezcla se agitó durante 30 minutos y posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se extinguió la mezcla del producto resultante con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución saturada de NH_4Cl y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. Se removieron los volátiles al vacío para proporcionar 56 mg (40%) del producto deseado después de purificación por columna.

Acido (S)-4-(difluorometoxi)-2-(metoxicarbonilamino) butanóico:

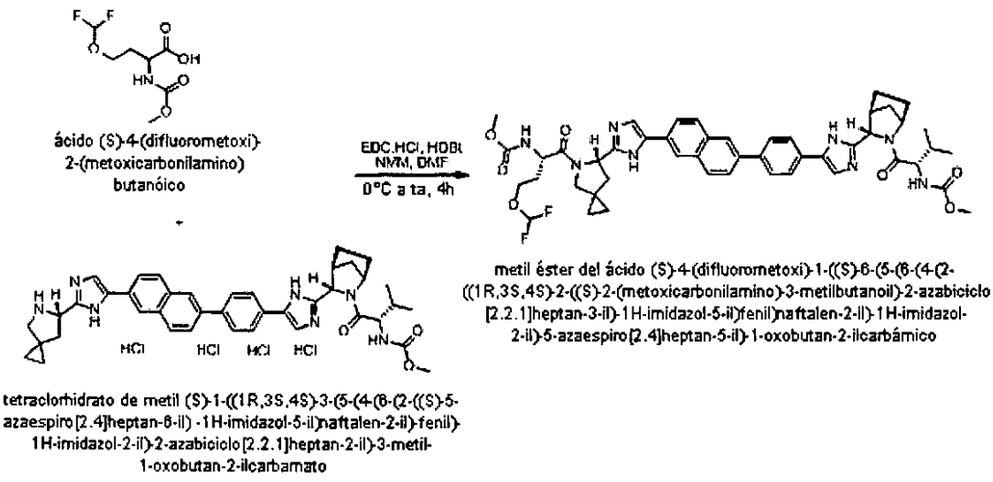
Se disolvió (S)-bencil 4-(difluorometoxi)-2-(metoxicarbonilamino)butanoato (56 mg, 0.176 mmol) en alcohol etílico (3.5 mL) y se cargó bajo argón con 10% Pd/C (19 mg). El frasco se selló con un tabique de caucho y se reemplazó la atmósfera de aire con H_2 a partir de un balón mediante la aplicación de vacío y posterior liberación del H_2 y repitiendo esto tres veces. La mezcla se agitó

durante 4 horas a temperatura ambiente. Al término, la mezcla cruda se pasó a través de un tapón de Elite, se concentró en un rotovap y se utilizó tal como es en el siguiente paso. 40 mg (100%).

Metil éster del ácido (S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-4-(difluorometoxi)-2-(metoxicarbonilamino)butanoil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico:

Se pesaron tetraclorhidrato de metil (S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato (66 mg, 0.096 mmol), ácido (S)-4-(difluorometoxi)-2-(metoxicarbonilamino) butanóico (20 mg, 0.088 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (24 mg, e hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt)(17 mg, 0.125 mmol) todos en un frasco y se adicionó N,N-dimetilformamida anhidra (1 mL). La mezcla se enfrió en un baño de hielo hasta 0°C y se adicionó N-metilmorfolina (NMM) (58 mg, 0.576 mmol) a la mezcla desde una jeringa. El contenido de la reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se purificó la mezcla resultante directamente en HPLC prep. en fase reversa. 37 mg, (43%). ^{1}H-NMR: 400 MHz, (CD_3OD) δ 8.08 (s, 1H), 8.01 (d, *J*= 16 Hz, 1H), 7.86 – 7.66 (m, 10H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.03 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.58 (t, J= 75.6 Hz, 1H), 5.32 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 6.66 – 6.25 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.98 – 3.78 (m, 4H), 3.63 (s, 6H), 3.50 – 3.46 (m, 1H), 2.70 (brs, 1H), 2.39 – 1.78 (m, 7H), 1.71 – 1.40 (m, 2H), 0.99 – 0.90 (m, 5H), 0.82 – 0.60 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 894.16 $[M + H]^+$.

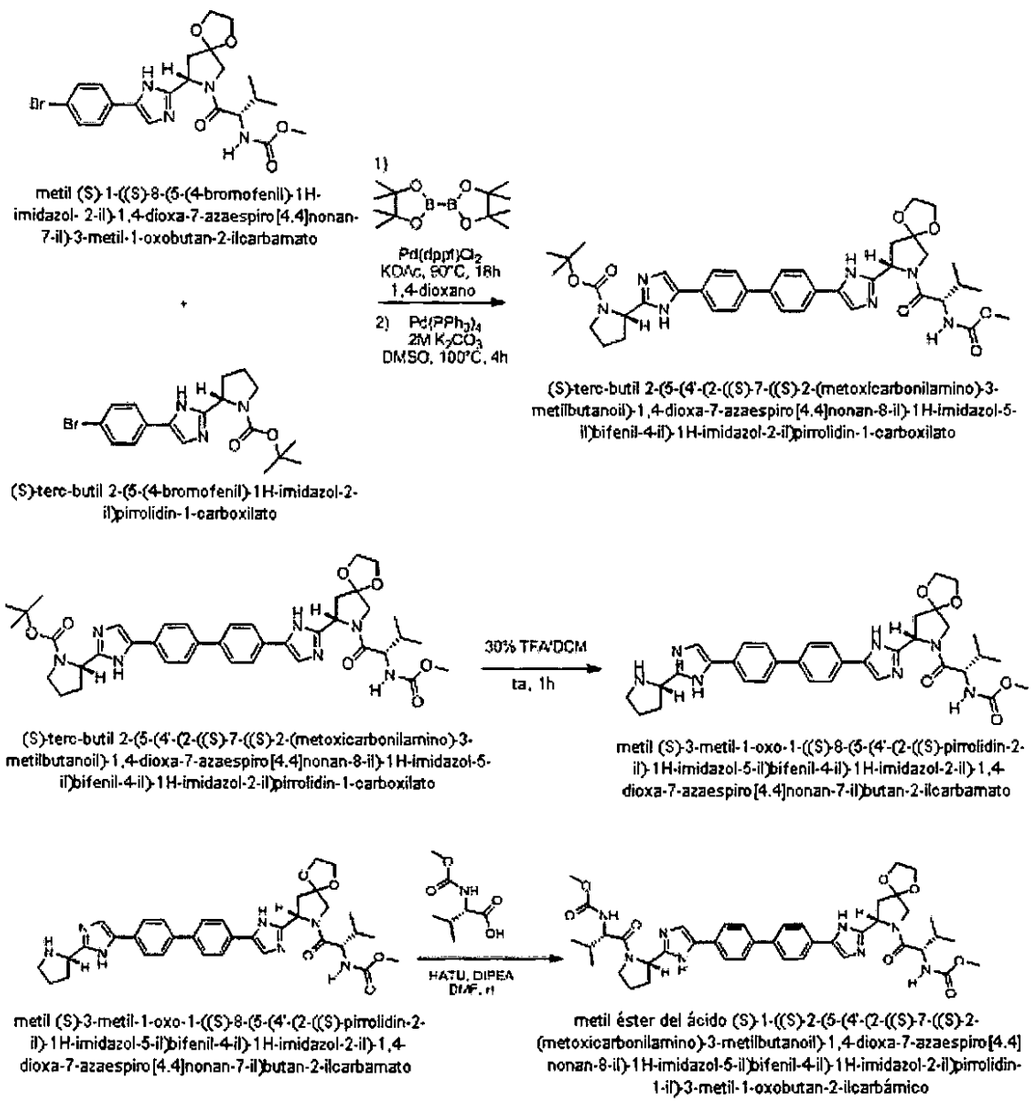
Ejemplo GJ



Metil éster del ácido (S)-4-(difluorometoxi)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-1-oxobutan-2-ilcarbámico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar el metil éster del ácido (S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-4-(difluorometoxi)-2-(metoxicarbonilamino)butanoil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico. ^{1}H-NMR: 400 MHz, (CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 8.03 (m,1H), 7.91 – 7.85 (m, 2H), 7.80 – 7.71 (m, 6H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.56 (t, J= 76 Hz, 1H), 5.40 – 5.35 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.44 – 4.33 (m, 1H), 3.93 (brs, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.76 – 3.66 (m, 5H), 3.51 – 3.42 (m, 1H), 2.80 – 2.64 (m, 1H), 2.32 – 2.25 (m, 1H), 2.17 – 2.12 (m, 2H), 2.07 – 1.86 (m, 5H), 1.73 – 1.57 (m, 2H), 1.03 – 0.9 (m, 4H), 0.77 – 0.57 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 894.00 $[M + H]^+$.

Ejemplo GK



(S)-*terc*-butil 2-(5-(4'-(2-((S)-7-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]nonan-8-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato:

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar el metil éster del ácido (S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((S)-7-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]nonan-8-il)-

1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il-carbámico, excepto en lugar de metil (S)-1-((S)-6-(5-(6-bromonaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato y metil (S)-1-((S)-8-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)-1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]nonan-7-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato, metil (S)-1-((S)-8-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)-1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]nonan-7-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato (600 mg, 1.182 mmol) y (S)-*terc*-butil 2-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato (510 mg, 1.3 mmol). Las cantidades para todos los demás reactivos se ajustaron de conformidad. 489 mg (56%).

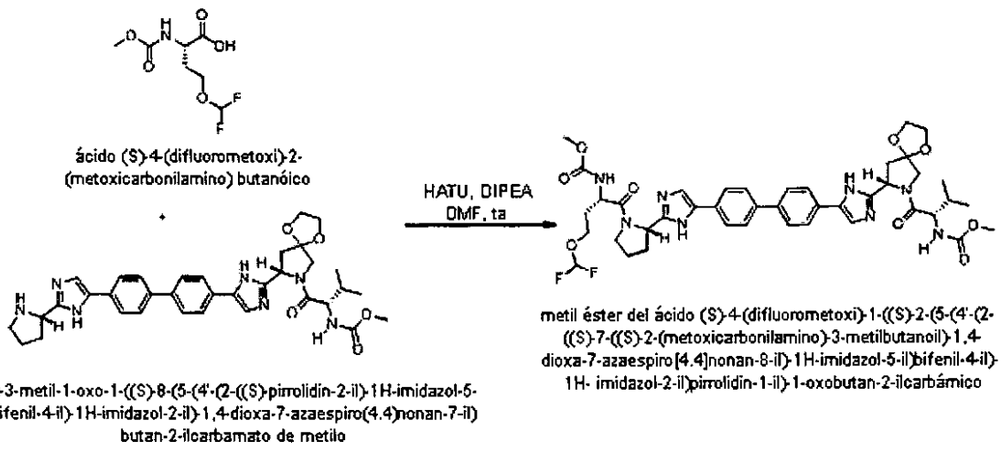
Metil (S)-3-metil-1-oxo-1-((S)-8-(5-(4'-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)-1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]nonan-7-il)butan-2-ilcarbamato:

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar (S)-bencil 2-amino-4-(difluorometoxi)butanoato, excepto que se obtuvo como una base libre tal como sigue: Se removieron los volátiles y el residuo se mantuvo en EtOAc y se lavó con agua para tener el producto deseado en la capa acuosa. La capa orgánica se lavó nuevamente con algo más de agua y las capas acuosas se combinaron y basificaron con solución de NaOH 50% hasta ajustar el pH a 9. Posteriormente el producto deseado se retro-extrajo hacia la capa de EtOAc y la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en un rotovap para proporcionar 290 mg (69%) del compuesto deseado as como la base libre.

Metil éster del ácido (S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-7-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]nonan-8-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico:

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar el metil éster del ácido 1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-6-metil-6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico. ^{1}H-NMR: 400 MHz, (CD_3OD) δ 7.80 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.74 – 7.70 (m, 4H), 7.66 – 7.62 (m, 5H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.02 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.24 (m, 2H), 4.25 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 4.17 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 4.11 – 3.85 (m, 8H), 3.66 (s, 5H), 3.50 – 3.45 (m, 1H), 2.56 – 2.44 (m, 2H), 2.36 – 2.17 (m, 3H), 2.09 – 1.99 (m, 3H), 1.01 – 0.86 (m, 12H). MS (ESI) *m/z* 797.84 $[M + H]^+$.

Ejemplo GL



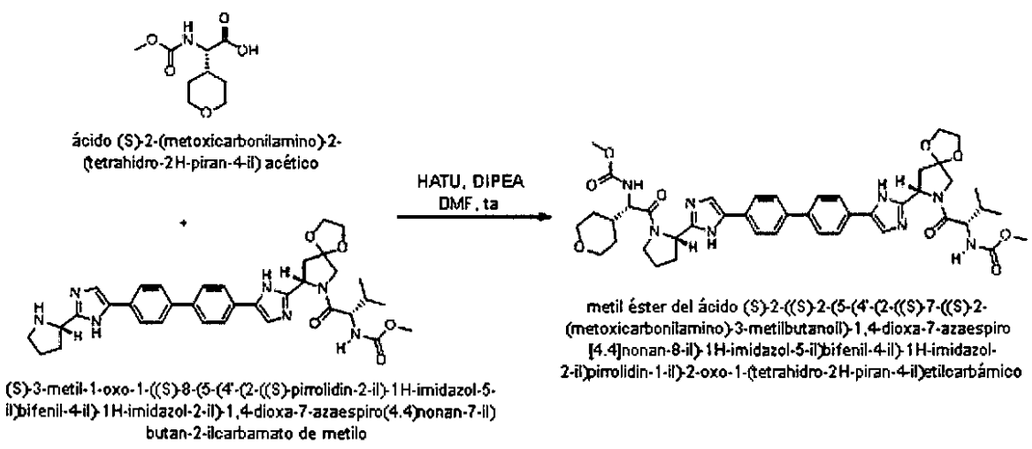
Metil éster del ácido (S)-4-(difluorometoxi)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-7-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]nonan-8-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-1-oxobutan-2-ilcarbámico:

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar el metil éster del ácido 1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-6-metil-6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico.

^{1}H-NMR: 400 MHz, (CD_3OD) δ 7.69 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.61 – 7.57 (m, 4H), 7.56 – 7.52 (m, 5H), 7.28 – 7.24 (m, 2H), 6.46 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.14 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.24(m, 11H), 3.64 (s, 5H), 2.54 – 2.43 (m, 2H), 2.36 – 1.81 (m, 8H), 099 – 0.84 (m, 6H). MS (ESI) *m/z* 849.76 $[M + H]^+$.

Ejemplo GM

:

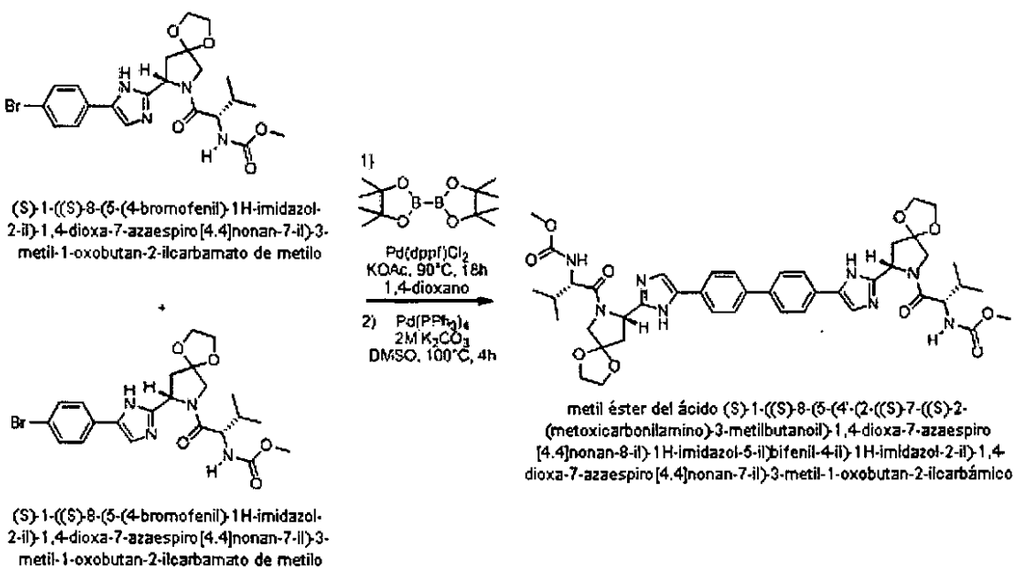


Metil éster del ácido (S)-2-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-7-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]nonan-8-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbámico:

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar el metil éster del ácido 1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-6-metil-6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico. ^{1}H-NMR: 400 MHz, (CD_3OD) δ 7.68 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 8H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 5.13 – 5.05 (m, 2H), 4.22 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 4.07 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 4.01 – 3.80 (m, 10H), 3.56 (s, 5H), 3.36 (s, 1H), 3.29 – 3.18 (m, 3H), 2.46 –

2.34 (m, 2H), 2.27 – 2.07 (m, 3H), 1.99 – 1.87 (m, 4H), 1.54 – 1.19 (m, 5H), 0.85 – 0.76 (m, 6H). MS (ESI) *m/z* 839.84 $[M + H]^+$.

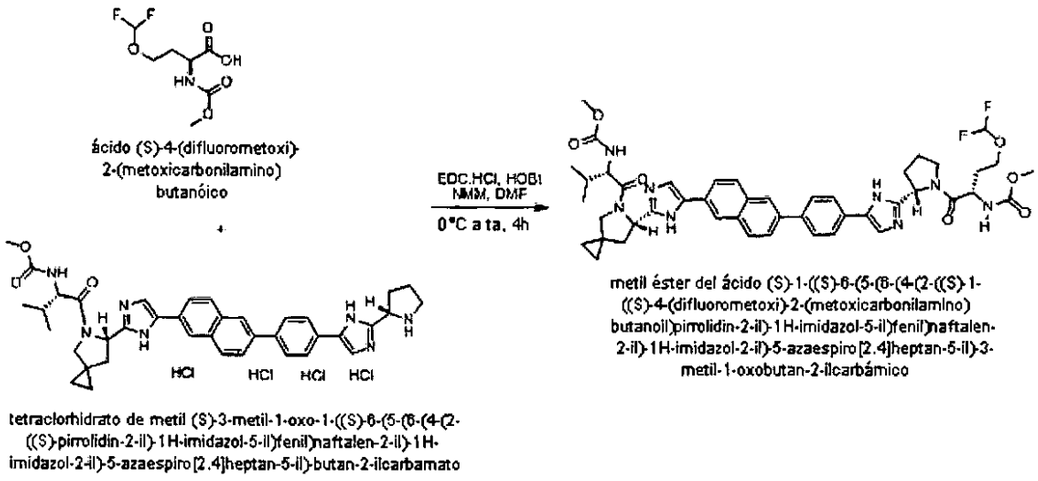
Ejemplo GN



Metil éster del ácido (S)-1-((S)-8-(5-(4'-(2-((S)-7-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]nonan-8-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)-1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]nonan-7-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico:

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar (S)-*terc*-butil 2-(5-(4'-(2-((S)-7-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]nonan-8-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato. ^{1}H-NMR: 400 MHz, (CD_3OD) δ 7.78 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.69 (m, 4H), 7.65 – 7.61 (m, 5H), 5.23 (t, J= 8.4 Hz, 2H), 4.17 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 4.10 (m, 14H), 3.65 (s, 5H), 3.46 (s, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.55 – 2.44 (m, 4H), 2.04 – 1.96 (m, 2H), 1.00 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 0.95 – 0.85 (m, 12H). MS (ESI) *m/z* 855.80 $[M + H]^+$.

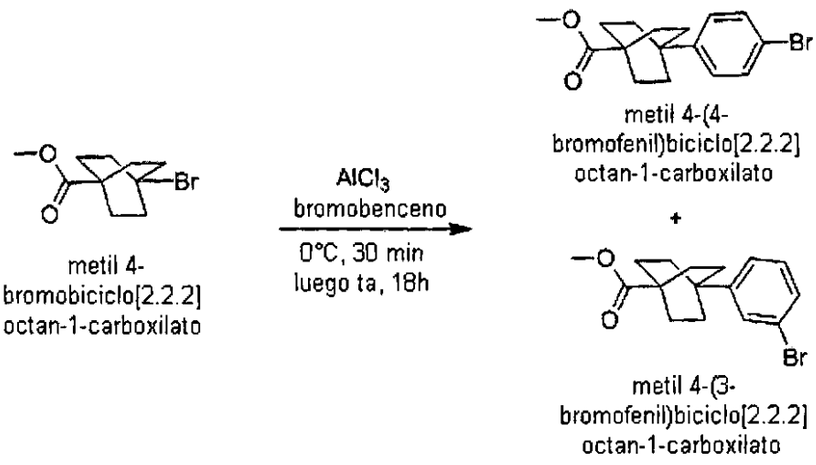
Ejemplo GO



Metil éster del ácido (S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-4-(difluorometoxi)-2-(metoxicarbonilamino)butanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico:

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar el metil éster del ácido (S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-4-(difluorometoxi)-2-(metoxicarbonilamino)butanoil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico. ^{1}H-NMR: 400 MHz, (CD_3OD) δ 8.00 – 7.98 (m, 1H), 7.91 – 7.84 (m, 1H), 7.78 – 7.55 (m, 8H), 7.37 – 7.20 (m, 2H), 6.49 (t, J= 75.6 Hz, 1H), 5.25 – 5.20 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.12 – 4.01 (m, 1H), 3.89 – 3.81 (m, 4H), 3.75 – 3.66 (m, 1H), 3.58 (s, 5H), 3.42 – 3.39 (m, 1H), 2.33 – 1.77 (m, 9H), 0.94 – 0.83 (m, 6H), 0.72 – 0.52 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 867.86 $[M + H]^+$.

Ejemplo GP y GQ



metil 4-bromobiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato

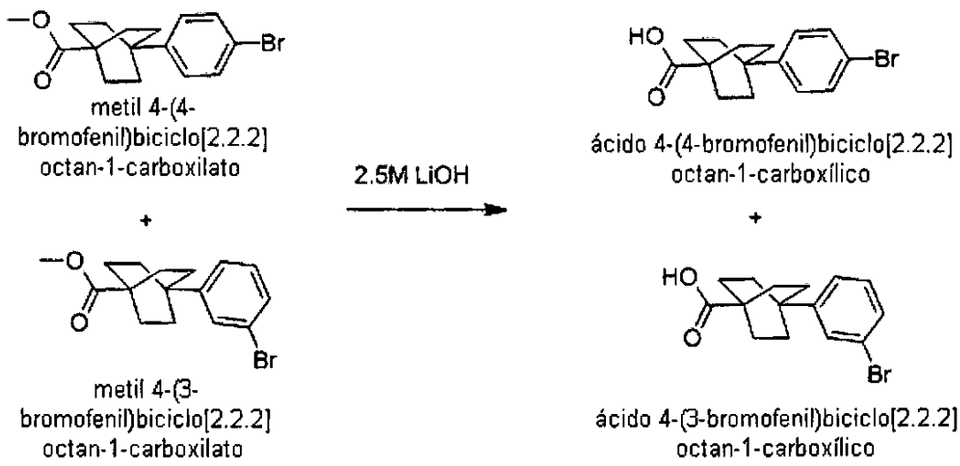
metil 4-(4-bromofenil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato

+

metil 4-(3-bromofenil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato

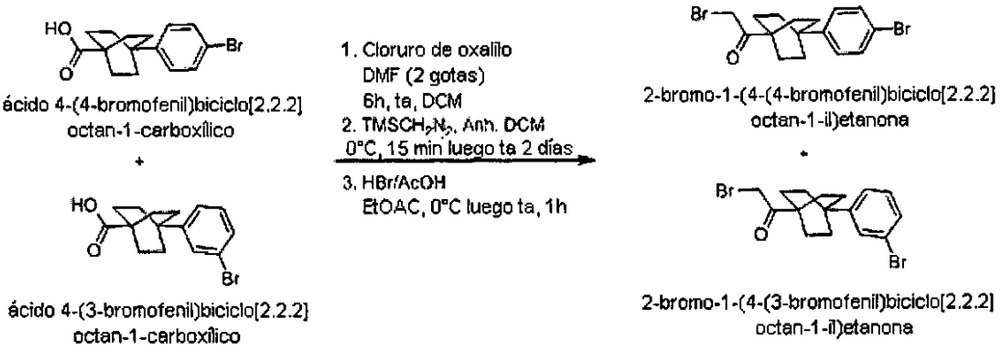
La mezcla de metil 4-(4-bromofenil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato y metil 4-(3-bromofenil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato:

Se adicionó una solución de metil 4-bromobiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato (1 g, 4.05 mmol) en bromobenceno anhidro (6.75 mL) gota a gota a una suspensión enfriada en hielo-agua de cloruro de aluminio (2.16 g, 16.2 mmol) en bromobenceno (3.25 mL) bajo nitrógeno. Se permitió la agitación de la mezcla de reacción resultante en el baño de hielo durante 30 min y posteriormente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió cautelosamente sobre hielo (100 g) y HCl concentrado (3.3 mL) y se extrajo la mezcla con éter (4 × 100 mL). Los extractos de éter se combinaron, se lavaron con salmuera (100 mL), se separaron, y se secaron sobre MgSO4 hasta dejar un sólido marrón. La purificación mediante cromatografía en sílice (5% acetato de etilo / Hexano) produjo una mezcla de los derivados para- y meta sustituidos. (970 mg, 74%). (Para un procedimiento más detallado ver *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 6, 1563).



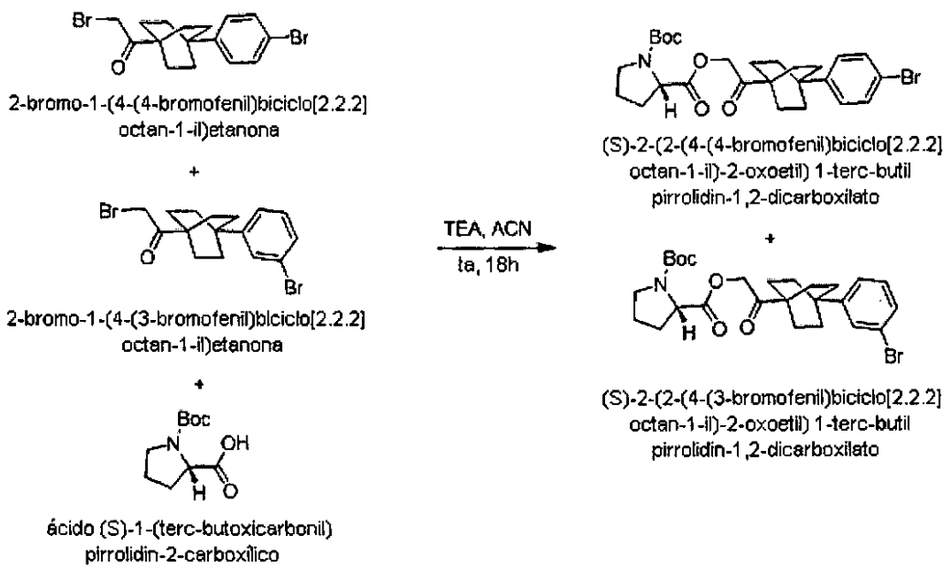
La mezcla de ácido 4-(4-bromofenil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico y ácido 4-(3-bromofenil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico:

Se preparó una mezcla de los compuestos del título de acuerdo con el método empleado para preparar el metil éster del ácido (1-{3-acetil-5-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-imidazolidine-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico. (638 mg, 94%)



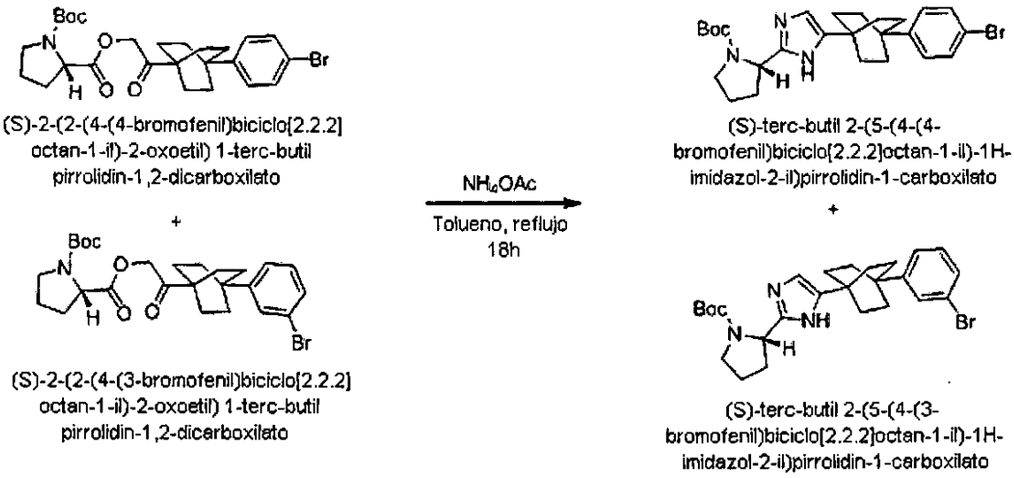
La mezcla de 2-bromo-1-(4-(4-bromofenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etanona y 2-bromo-1-(4-(3-bromofenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etanona:

Se preparó una mezcla de los compuestos del título de acuerdo con el método empleado para preparar 2-bromo-1-{4-[3-(2-bromo-acetil)-fenoxi]-fenil}-etanona.(290 mg, 43%)



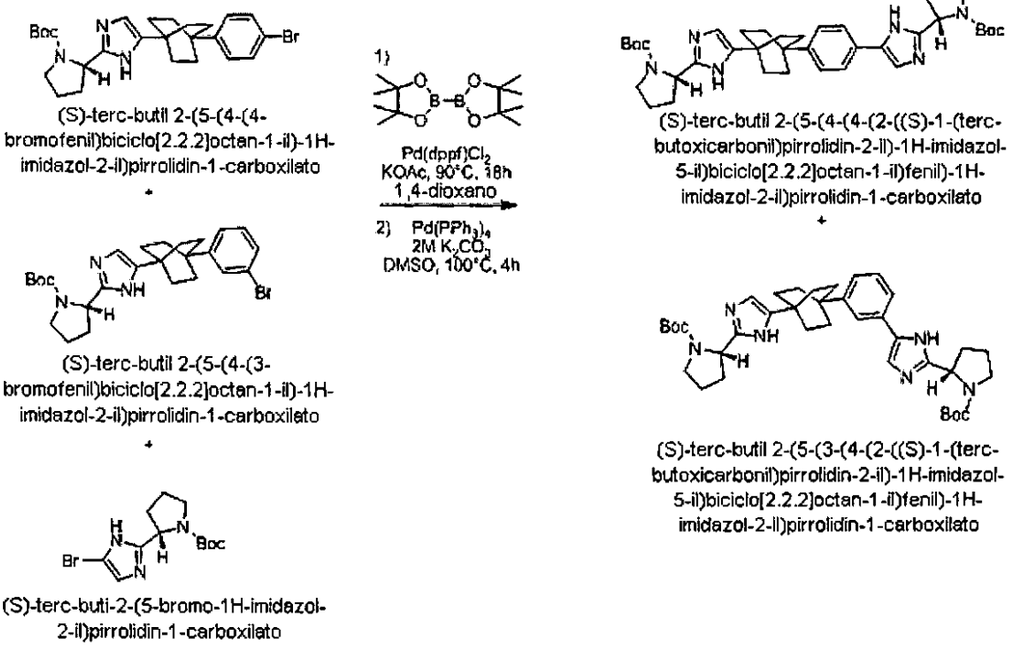
La mezcla de (S)-2-(2-(4-(4-bromofenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-oxoetil) 1-*terc*-butil pirrolidin-1,2-dicarboxilato y (S)-2-(2-(4-(3-bromofenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-oxoetil) 1-*terc*-butil pirrolidin-1,2-dicarboxilato:

Se preparó una mezcla de los compuestos del título de acuerdo con el método empleado para preparar 3-(2-{9-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-carboniloxi)-acetil]-5,7-dihidro-dibenzo[c,e]oxepin-3-il}-2-oxo-etil) éster 2-*terc*-butil éster del ácido 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico. (365 mg, 94%).



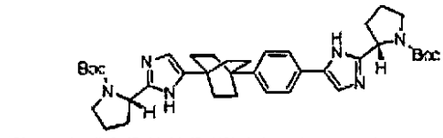
La mezcla de (S)-*terc*-butil 2-(5-(4-(4-bromofenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato y (S)-*terc*-butil 2-(5-(4-(3-bromofenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato:

Se preparó una mezcla de los compuestos del título de acuerdo con el método empleado para preparar metil (S)-1-((S)-6-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato. (298 mg, 85%).



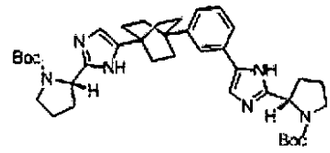
La mezcla de (S)-*terc*-butil 2-(5-(4-(4-(2-((S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato y (S)-*terc*-butil 2-(5-(3-(4-(2-((S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato

Se preparó una mezcla de los compuestos del título de acuerdo con el método empleado para preparar (S)-*terc*-butil 2-(5-(4'-(2-((S)-7-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]nonan-8-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato. (287 mg, 73%).



(S)-terc-butil 2-(5-(4-(4-(2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato

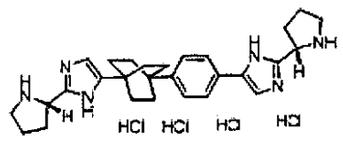
+



(S)-terc-butil 2-(5-(3-(4-(2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato

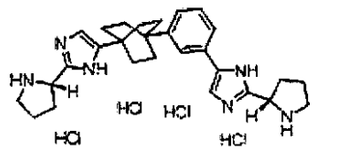
HCl 4N/dioxano

THF



tetraclorhidrato de 2-((S)-pirrolidin-2-il)-5-(4-(4-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)fenil)-1H-imidazol

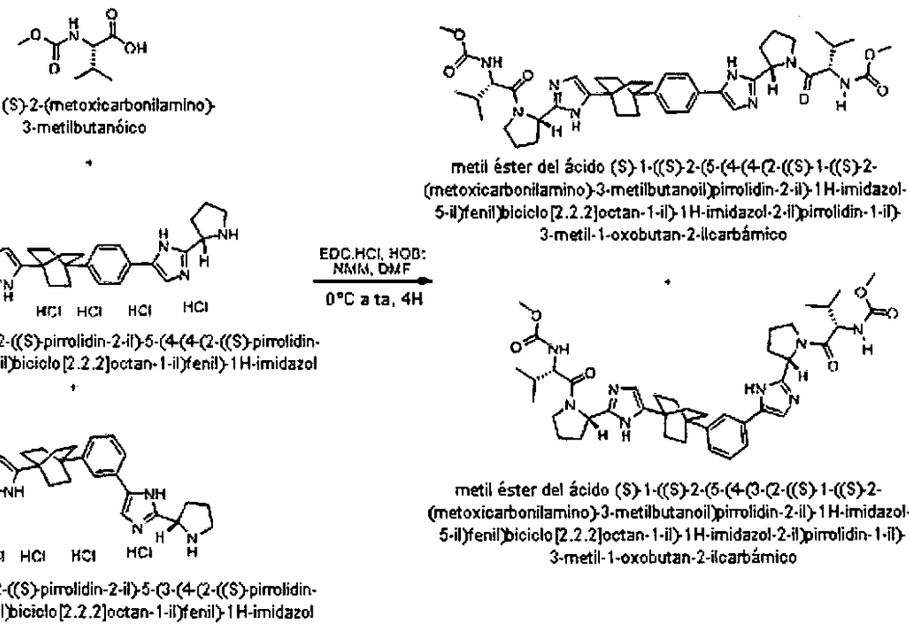
+



tetraclorhidrato de 2-((S)-pirrolidin-2-il)-5-(3-(4-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)fenil)-1H-imidazol

La mezcla de tetraclorhidrato de 2-((S)-pirrolidin-2-il)-5-(4-(4-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)fenil)-1H-imidazol y tetraclorhidrato de 2-((S)-pirrolidin-2-il)-5-(3-(4-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)fenil)-1H-imidazol

Se preparó una mezcla de los compuestos del título de acuerdo con el método empleado para preparar clorhidrato de (S)-bencil 4-oxopirrolidin-2-carboxilato.



Metil éster del ácido (S)-1-((S)-2-(5-(4-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico:

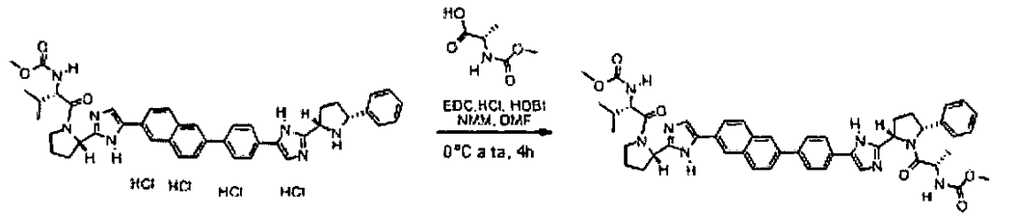
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar el metil éster del ácido (S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-4-(difluorometoxi)-2-(metoxicarbonilamino)butanoil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico y se separó del metil éster del ácido (S)-1-((S)-2-(5-(4-(3-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico por medio de HPLC prep. (41 mg, 23%) ^{1}H-NMR: 400 MHz, (CD_3OD) δ 7.63 (d, J= 8 Hz, 1H), 7.55 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.01 – 6.95 (m, 1H), 5.17 – 5.11 (m, 2H), 4.24 – 4.19 (m, 2H), 4.00 – 3.96 (m, 2H),

3.88 – 3.81 (m, 2H), 3.64 (s, 5H), 3.54 – 3.48 (m, 1H), 2.34 – 1.96 (m, 10H), 1.91 (brs, 12H), 1.01 – 0.88 (m, 12H). MS (ESI) *m/z* 772.56 $[M + H]^+$.

Metil éster del ácido (S)-1-((S)-2-(5-(4-(3-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico:

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar el metil éster del ácido (S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-4-(difluorometoxi)-2-(metoxicarbonilamino)butanoil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico y se separó del metil éster del ácido (S)-1-((S)-2-(5-(4-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico por medio de HPLC prep. (54 mg, 30%). ^{1}H-NMR: 400 MHz, (CD_3OD) δ 7.66 (s, 1H), 7.43 (d, J= 8 Hz, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 3H), 7.01 – 6.95 (m, 1H), 5.17 – 5.11 (m, 2H), 4.25 – 4.20 (m, 2H), 3.99 – 3.94 (m, 2H), 3.89 – 3.81 (m, 2H), 3.64 (s, 5H), 3.57 – 3.45 (m, 1H), 2.34 – 1.88 (m, 22H), 1.02 – 0.89 (m, 12H). MS (ESI) *m/z* 772.96 $[M + H]^+$.

Ejemplo GR



tetraclorhidrato de metil (S)-3-metil-1-oxo-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S,5R)-5-fenilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-il)butan-2-ilcarbamato

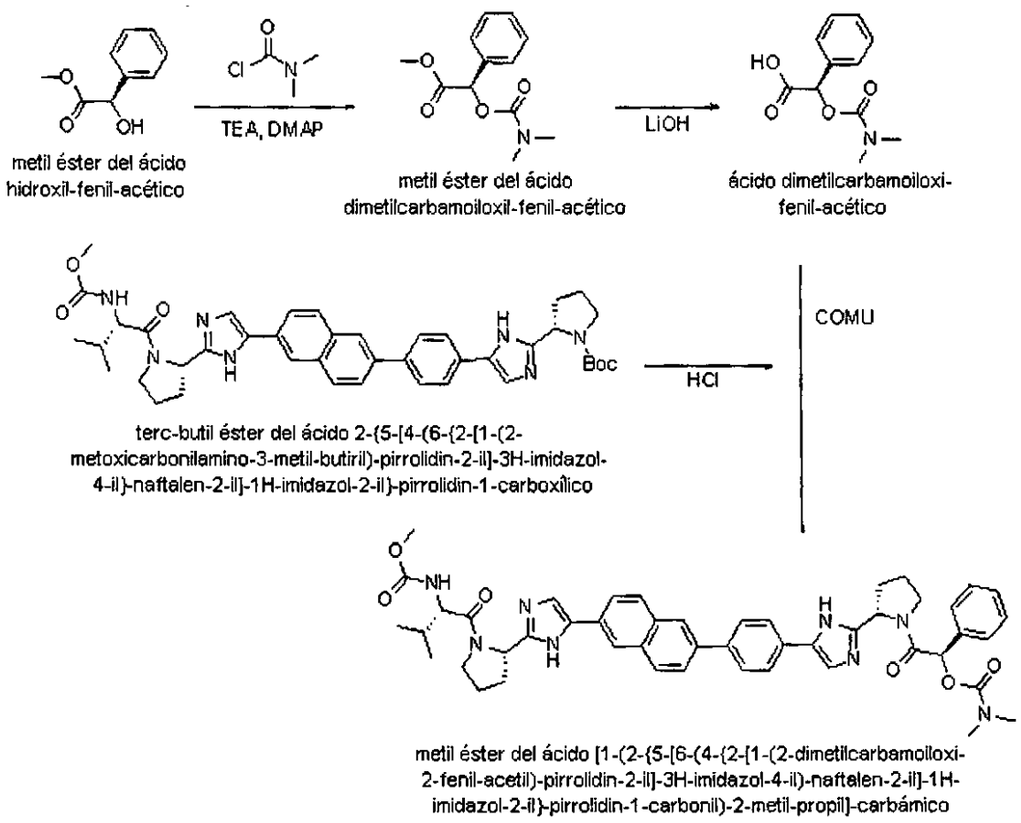
metil éster del ácido (S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S,5R)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)propanoil)-5-fenilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico

Metil éster del ácido (S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S,5R)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)propanoil)-5-fenilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar el metil éster del ácido (S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-4-(difluorometoxi)-2-(metoxicarbonilamino)butanoil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico.

^{1}H-NMR: 400 MHz, (CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 – 7.77 (m, 8H), 7.50 – 7.42 (m, 3H), 7.36 – 7.25 (m, 2H), 7.17 – 6.99 (m, 2H), 5.49 – 5.36 (m, 2H), 5.23 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 4.27 – 4.21 (m, 2H), 4.04 – 3.99 (m, 1HN, 3.93 – 3.87 (m, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.66 (s, 4H), 2.68 – 2.48 (m, 2H), 2.39 – 2.20 (m, 4H), 2.11 – 2.03 (m, 2H), 1.39 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 1.04 – 0.96 (m, 4H), 0.93 (d, J= 6.8 Hz, 2H), 0.70 (d, J= 6.8 Hz, 2H). MS (ESI) *m/z* 837.92 $[M + H]^+$.

Ejemplo GS

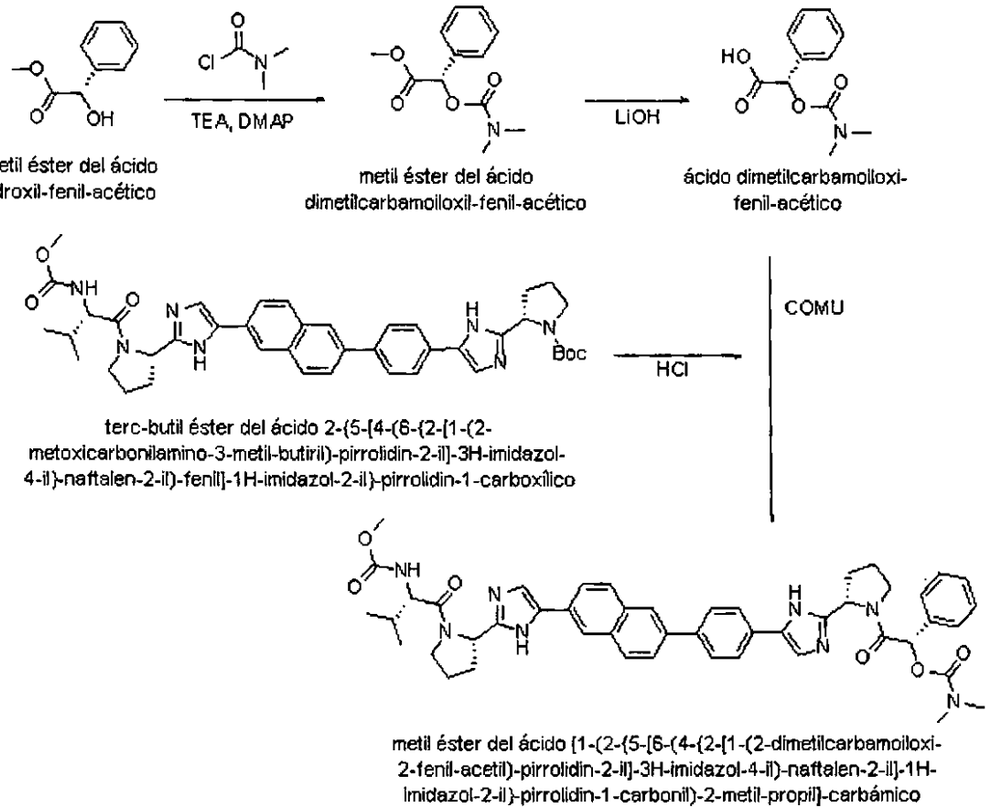


Acido dimetilcarbamoiloxi-fenil-acético: Al metil éster del ácido hidroxil-fenil-acético (500 mg) en THF (10 mL) se adicionaron cloruro de dimetilcarbamoilo (304 µl), TEA (503 µl), y DMAP (37 mg). Después de agitación durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se mantuvo en acetato de etilo (150 mL). La fase orgánica se lavó con HCl 1 N (1 x 100 mL) y bicarbonato de sodio saturado (1 x 100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio. Después de remover el solvente, se disolvió el sólido resultante en THF (6 mL). A la solución se adicionó LiOH 2 M (3 mL). Después de agitar durante 90 min. a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N (3.2 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato

de sodio. Se removió el solvente bajo presión reducida para proporcionar ácido dimetilcarbamoiloxi-fenil-acético (561 mg, 83 %) como un sólido blanco apagado.

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-dimetilcarbamoiloxi-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: A *terc*-butil éster del ácido 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (40 mg) en metanol (0.5 mL) se adicionó HCl 4N en dioxanos (0.5 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas posteriormente se concentró para proporcionar la sal HCl de la amina cruda. A la amina cruda en DMF (1 mL) se adicionó DIEA (14 µl). Después de que todo el material se disolvió, se adicionaron ácido dimetilcarbamoiloxi-fenil-acético (12 mg) y hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolin-carbenio (COMU, 23 mg). Después de agitar durante 30 min. la reacción se purificó mediante una HPLC preparativa (10-60% MeCN-H_2O; 0.1% modificador de ácido fórmico) para proporcionar el producto del título (22 mg, 48%). ^{1}H NMR (MeOH-d4, 400 MHz) δ: 8.22-8.05 (m, 2H), 7.92-7.69 (m, 9H), 7.56-7.44 (m, 6H), 6.08-5.92 (d, 1H), 5.27-5.20 (m, 2H), 4.28-4.24 (m, 1H), 4.13-4.00 (m, 2H), 3.90-3.68 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.45-3.38 (m, 2H), 2.92-2.90 (m, 6H), 2.47-1.96 (m, 10H), 1.05-0.91 (m, 6H) ; MS (ESI) *m/z* 837.3 $[M + H]^+$.

Ejemplo GT



metil éster del ácido hidroxil-fenil-acético

metil éster del ácido dimetilcarbamoiloxil-fenil-acético

ácido dimetilcarbamoiloxi-fenil-acético

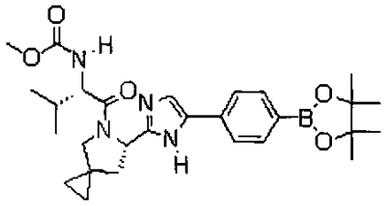
terc-butil éster del ácido 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico

metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-dimetilcarbamoiloxi-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-dimetilcarbamoiloxi-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el método empleado para el metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-dimetilcarbamoiloxi-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (Ejemplo 6), (20 mg, 43%). ^{1}H NMR (MeOH-d4, 400 MHz) δ: 8.21-8.04 (m, 2H), 7.93-7.89 (m, 3H), 7.81-7.68 (m, 5H), 7.53-7.41 (m, 7H), 6.10-5.78 (d, 1H), 5.28-5.21 (m, 2H), 4.28-4.26 (m, 1H), 4.03-3.81 (m, 4H), 3.66 (s,

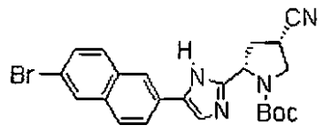
3H), 3.62-3.45 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 6H), 2.42-1.90 (m, 10H), 1.01-0.89 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 837.5 $[M + H]^+$.

Ejemplo GU



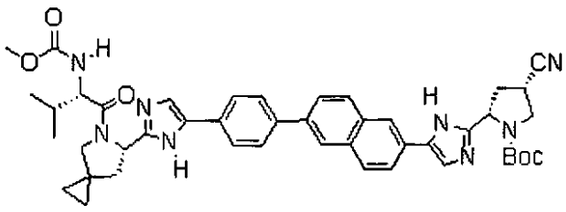
metil éster del ácido [2-metil-1-(6-{5-[4-(4,4,5,5- tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4] heptano- 5-carbonil)-propil]-carbámico

+



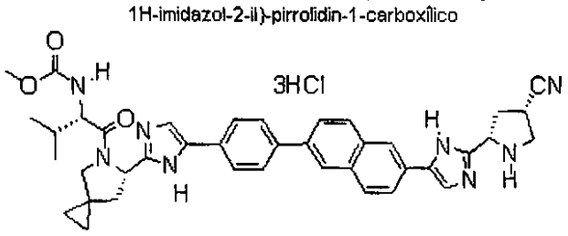
terc-butil éster del ácido 2-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carboxílico

$Pd(PPh_3)_4$, K_2CO_3, DME/H_2O

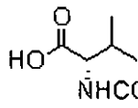


terc-butil éster del ácido 4-ciano-2-{5-[6-(4-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4] hept-6-il] -3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico

HCl, dioxano/DCM

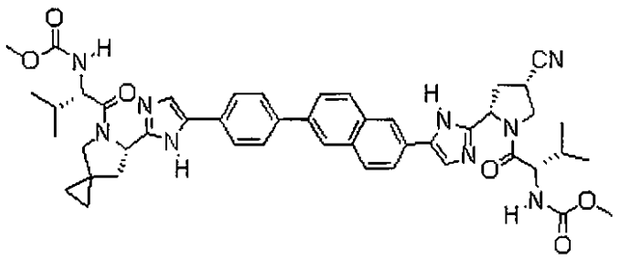


tris-clorhidrato del metil éster del ácido (1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-ciano-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-naftalen-2-il}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico



ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico

EDC-HCl, HOBt, NMM, DMF



metil éster del ácido[1-(6-{5-[4-(6-{2-[4-ciano-1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

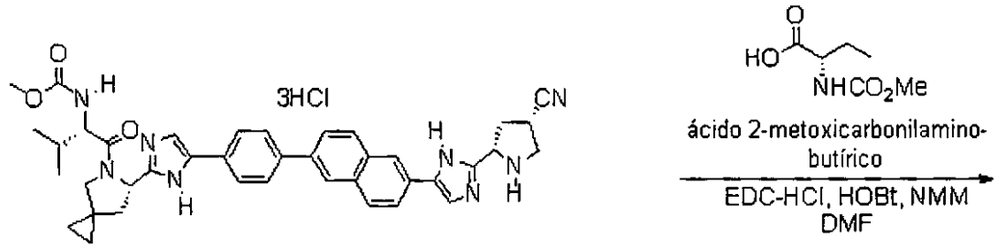
***terc*-butil éster del ácido 4-ciano-2-{5-[6-(4-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico:** Se combinaron metil éster del ácido [2-metil-1-(6-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-propil]-carbámico (997 mg, 1.91 mmol), *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carboxílico, $Pd(PPh_3)_4$ (184 mg, 0.159 mmol), y K_2CO_3 (2 M en H_2O, 1.9 mL, 3.8 mmol) en 1,2-dimetoxietano (16 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con burbujeo de N_2 durante 10 minutos posteriormente se calentó hasta reflujo durante 3.5 h. Después del calentamiento, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, posteriormente se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna de sílice 0% a 100% (10% MeOH/DCM)/EtOAc para proporcionar el compuesto del título (641 mg, 51%).

tris-clorhidrato del metil éster del ácido (1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-ciano-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-naftalen-2-il}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Se disolvió *terc*-butil éster del ácido 4-ciano-2-{5-[6-(4-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (639 mg, 0.816 mmol) en DCM (8 mL) y se adicionó HCl 4.0 M en dioxano (2 mL, 8 mmol). Después de agitar durante 37 min, se filtró el sólido y se enjuagó con EtOAc, proporcionando el compuesto del título (597 mg, 92%).

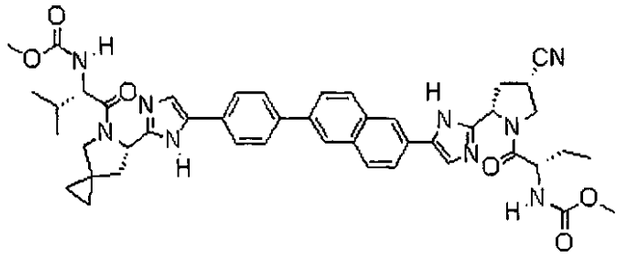
Metil éster del ácido [1-(6-{5-[4-(6-{2-[4-ciano-1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Se combinaron ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (40

mg, 0.227 mmol) EDC-HCl (44 mg, 0.227 mmol) y HOBt (32 mg, 0.237 mmol) en DMF (2 mL) y se agitó durante 20 min a TA. Se adicionó tris-clorhidrato de metil éster del ácido (1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-ciano-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-naftalen-2-il}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (150 mg, 0.189 mg), la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se adicionó NMM (0.104 mL, 0.947 mmol) gota a gota. Después de 1.5h, la mezcla de reacción se calentó hasta RT. 30 min después, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$, posteriormente 1:1 salmuera/NaOH 5M. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, posteriormente se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 11%). MS (ESI) *m/z* 840 $[M + H]^+$.

Ejemplo GV



tris-clorhidrato de metil éster del ácido(1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-ciano-pirrolidin-2-il)- 3H-imidazol-4-il]-naftalen-2-il}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

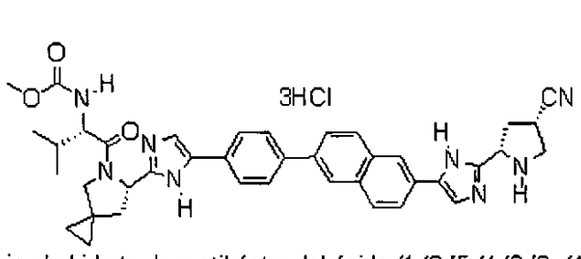


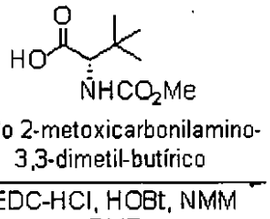
metil éster del ácido [1-(6-{5-[4-(6-{2-[4-ciano-1-(2-metoxicarbonilamino-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

Metil éster del ácido [1-(6-{5-[4-(6-{2-[4-ciano-1-(2-metoxicarbonilamino-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-

il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Se combinaron ácido 2-metoxicarbonilamino-butírico (37 mg, 0.227 mmol) EDC-HCl (44 mg, 0.227 mmol) y HOBt (32 mg, 0.237 mmol) en DMF (2 mL) y se agitó durante 20 min a TA. Se adicionó tris-clorhidrato de metil éster del ácido (1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-ciano-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-naftalen-2-il}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (150 mg, 0.189 mg), la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se adicionó NMM (0.104 mL, 0.947 mmol) gota a gota. Después de 1.5h, la mezcla de reacción se calentó hasta RT. 30 min después, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$, posteriormente 1:1 salmuera/NaOH 5M. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, posteriormente se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (85 mg, 54%). MS (ESI) *m/z* 826 $[M + H]^+$.

Ejemplo GW

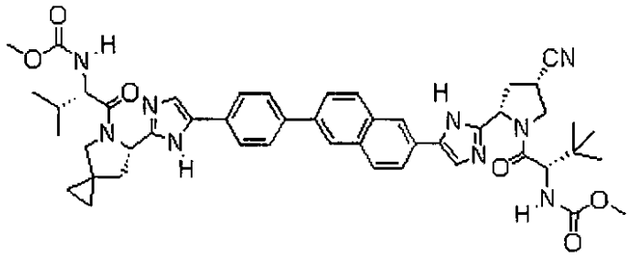




ácido 2-metoxicarbonilamino-3,3-dimetil-butírico

EDC-HCl, HOBt, NMM
DMF

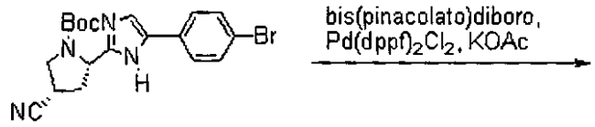
tris-clorhidrato de metil éster del ácido (1-{6-[5-(4-{6-[2- (4-ciano-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-naftalen-2-il}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico



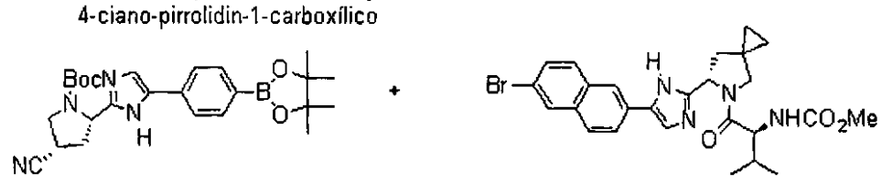
metil éster del ácido [1-(4-ciano-2-{5-[6-(4-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil- butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2,2-dimetil-propil]-carbámico

Metil éster del ácido [1-(4-ciano-2-{5-[6-(4-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2,2-dimetil-propil]-carbámico: Se combinaron ácido 2-metoxicarbonilamino-3,3-dimetil-butírico (37 mg, 0.227 mmol) EDC-HCl (44 mg, 0.227 mmol) y HOBt (32 mg, 0.237 mmol) en DMF (2 mL) y se agitó durante 20 min a TA. Se adicionó tris-clorhidrato de metil éster del ácido (1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-ciano-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-naftalen-2-il}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (150 mg, 0.189 mg), la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se adicionó NMM (0.104 mL, 0.947 mmol) gota a gota. Después de 1.5h, la mezcla de reacción se calentó hasta RT. 30 min después, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$, posteriormente 1:1 salmuera/NaOH 5M. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, posteriormente se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (77 mg, 48%). MS (ESI) *m/z* 855 $[M + H]^+$.

Ejemplo GX

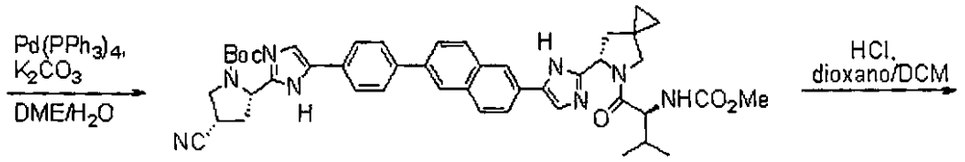


terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carboxílico

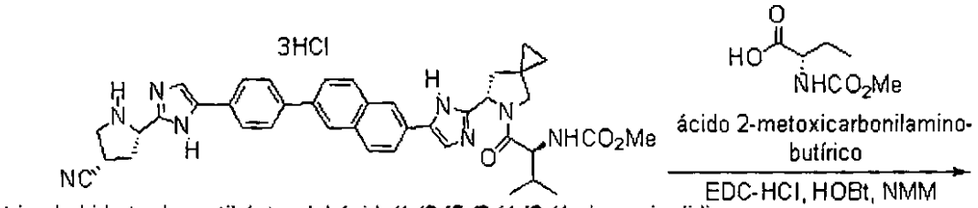


terc-butil éster del ácido 4-ciano-2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico

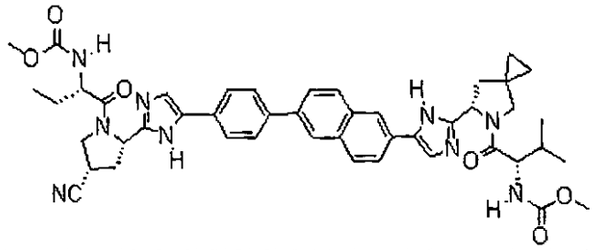
metil éster del ácido (1-{6-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico



terc-butil éster del ácido 4-ciano-2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino- 3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico



tris-clorhidrato de metil éster del ácido(1-{6-[5-(6-{4-[2-(4-ciano-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4] heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico



metil éster del ácido [1-(6-{5-[6-(4-{2-[4-ciano-1-(2-metoxicarbonilamino-butiril) -pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

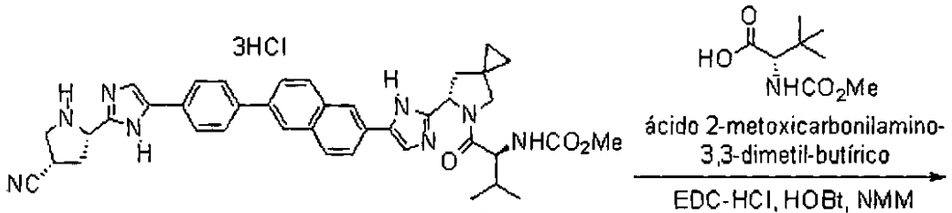
***terc*-butil éster del ácido 4-ciano-2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico:** Se combinaron *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carboxílico (2.895 g, 6.94 mmol), bis(pinacolato)diboro (2.64 g, 10.41 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (254 mg, 0.347 mmol) y KOAc (2.04 g, 20.82 mmol) en dioxano y se desgasificarón durante 12 min con burbujeo de N_2. La mezcla de reacción se agitó posteriormente a 90 °C durante 18h, se enfrió hasta TA y se diluyó con EtOAc. La mezcla orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera antes de ser secada sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (50% a 100% EtOAc/Hex) para proporcionar el compuesto del título (1.56 g, 48%).

***terc*-butil éster del ácido 4-ciano-2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico:** Se combinaron *terc*-butil éster del ácido 4-ciano-2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (0.990 g, 2.13 mmol), metil éster del ácido (1-{6-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (1.007 g, 1.92 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (222 mg, 0.192 mmol) y K_2CO_3 (2.0 M en H_2O, 2.1 mL, 4.2 mmol) en 1,2-dimetoximetano. La mezcla se desgasificó durante 10 min con burbujeo de N_2 posteriormente se calentó hasta reflijo durante 4h posteriormente se enfrió. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera antes de ser secada sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (EtOAc, posteriormente 2% MeOH/DCM, posteriormente 4% MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (1.028 g, 68%).

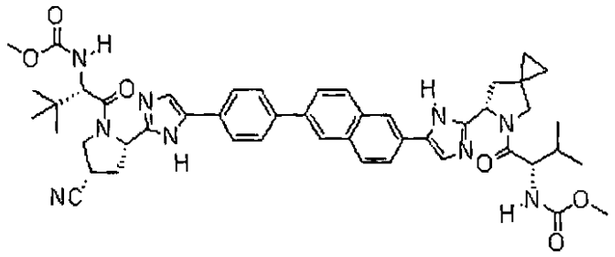
tris-clorhidrato de metil éster del ácido (1-{6-[5-(6-{4-[2-(4-ciano-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Se trató una solución de *terc*-butil éster del ácido 4-ciano-2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (1.000g, 1.28 mmol) en DCM (16 mL) con HCl (4.0 M en dioxano, 3.2 mL, 12.8 mmol). Después de 2.5 h, el sólido se filtró y se enjuagó con EtOAc para proporcionar el compuesto del título (1.004 g, 99%).

Metil éster del ácido [1-(6-{5-[6-(4-{2-[4-ciano-1-(2-metoxicarbonilamino-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Se combinaron ácido 2-2-metoxicarbonilamino-butírico (37 mg, 0.227 mmol) EDC-HCl (44 mg, 0.227 mmol) y HOBt (32 mg, 0.237 mmol) en DMF (2 mL) y se agitó durante 20 min a TA. Se adicionó tris-clorhidrato de metil éster del ácido (1-{6-[5-(6-{4-[2-(4-ciano-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (150 mg, 0.189 mg), la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se adicionó NMM (0.104 mL, 0.947 mmol) gota a gota. Después de 1.5h, la mezcla de reacción se calentó hasta RT. 30 min después, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$, posteriormente salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, posteriormente se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (78 mg, 49%). MS (ESI) *m/z* 826 $[M + H]^+$.

Ejemplo GY



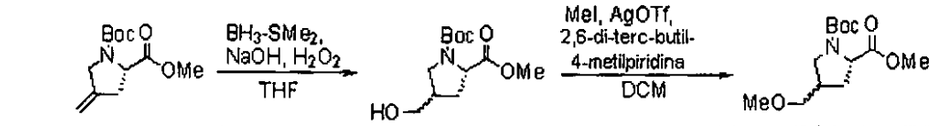
tris-clorhidrato de metil éster del ácido (1-{6-[5-(6-{4-[2-(4-ciano-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza -espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico



metil éster del ácido [1-(4-ciano-2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2,2-dimetil-propil]-carbámico

Metil éster del ácido [1-(4-ciano-2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2,2-dimetil-propil]-carbámico: Se combinaron ácido 2-metoxicarbonilamino-3,3-dimetil-butírico (43 mg, 0.227 mmol) EDC-HCl (44 mg, 0.227 mmol) y HOBt (32 mg, 0.237 mmol) en DMF (2 mL) y se agitó durante 20 min a TA. Se adicionó tris-clorhidrato de metil éster del ácido (1-{6-[5-(6-{4-[2-(4-ciano-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (150 mg, 0.189 mg), la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se adicionó NMM (0.104 mL, 0.947 mmol) gota a gota. Después de 20, la mezcla de reacción se calentó hasta RT. 30 min después, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$, posteriormente salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, posteriormente se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (73 mg, 45%). MS (ESI) *m/z* 854 $[M + H]^+$.

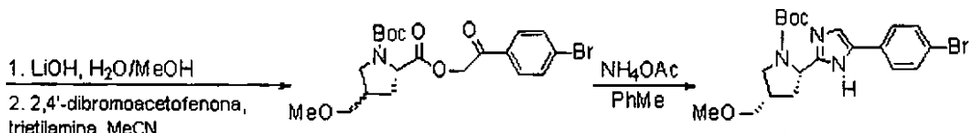
Ejemplo GZ



1-terc-butil éster 2-metil éster del ácido 4-metilen-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

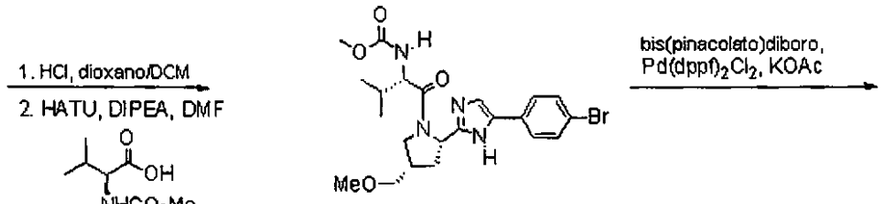
1-terc-butil éster 2-metil éster del ácido 4-hidroximetil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

1-terc-butil éster 2-metil éster del ácido 4-metoximetil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



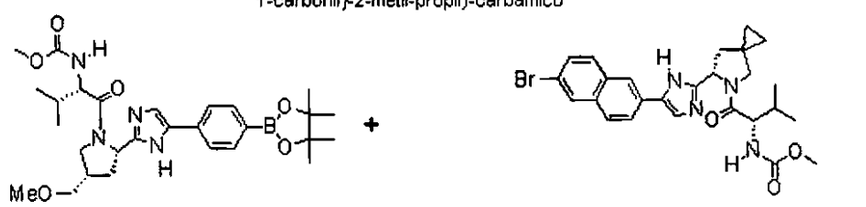
2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil] éster 1-terc-butil éster del ácido 4-metoximetil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-metoximetil-pirrolidin-1-carboxílico



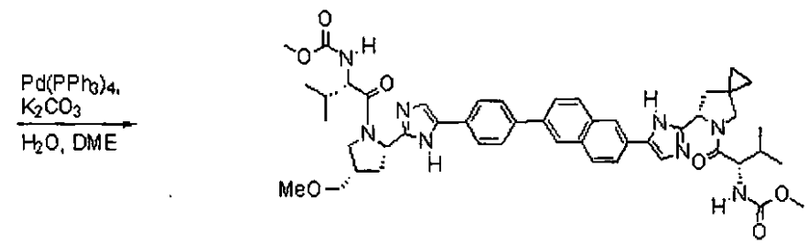
ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico

metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-metoximetil-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico



metil éster del ácido [1-(4-metoximetil-2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

metil éster del ácido (1-{6-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico



metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-4-metoximetil-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

1-*terc*-butil éster 2-metil éster del ácido 4-hidroximetil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico: Se disolvió 1-*terc*-butil éster 2-metil éster del ácido 4-metilen-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (4.48 g, 19.71 mmol) en THF (100 mL) y la solución agitada se enfrió hasta 0 °C. Se adicionó complejo de borano-dimetilsulfuro (1.9 mL, 19.7 mmol) y se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta TA d/n. Después de 16h, se adicionó agua gota a gota hasta que no se observó burbujeo. La mezcla agitada se enfrió posteriormente hasta 0 °C. Se adicionaron NaOH acuoso (5M en H_2O, 5.3 mL, 26.6 mmol), posteriormente H_2O_2 (30 %p en H_2O, 6.0 mL, 58.5 mmol) gota a gota. La reacción se calentó posteriormente hasta 50 °C. Después de 30 min, la mezcla se diluyó con éter etílico y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (25% a 75% EtOAc/Hex) para proporcionar el compuesto del título (2.08 g, 41%).

1-*terc*-butil éster 2-metil éster del ácido 4-metoximetil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico: Se disolvió 1-terc-butil éster 2-metil éster del ácido 4-hidroximetil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (861 mg, 3.32 mmol) en DCM (6.6 mL) posteriormente se adicionaron 2,6-di-*terc*-butil-4-metilpiridina (1.023 g, 4.98 mmol) y AgOTf (938 mg, 3.65 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se adicionó yodometano (0.25 mL, 3.98 mmol). Después de 4 min, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró sobre elita. Se concentró el filtrado hasta un residuo que se disolvió en dietil éter. La solución orgánica se lavó con HCl 10% y salmuera, posteriormente se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (20% a 80% EtOAc/Hex) para proporcionar el compuesto del título (479 mg, 53%).

2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil] éster 1-*terc*-butil éster del ácido 4-metoximetil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico: Se disolvió 1-terc-butil éster 2-metil

éster del ácido 4-metoximetil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (461 mg, 1.68 mmol) en MeOH (17 mL) y se adicionó LiOH (1 M en H_2O, 8.5 mL, 8.5 mmol). Después de agitar a TA durante 5h, se removió el MeOH bajo presión reducida. La solución acuosa se vertió en un embudo de separación, se diluyó con HCl 1 M (9 mL, 9 mmol) y se extrajo con DCM (3x). Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en MeCN (17 mL) y se trató con 2,4'-dibromoacetofenona (514 mg, 1.85 mmol), y trietilamina (0.258 mL, 1.85 mmol). Después de agitar durante 2 h, se removió el solvente y el sólido se suspendió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera posteriormente se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (15% a 35% EtOAc/Hex) para proporcionar el compuesto del título (746 mg, 97%).

***terc*-butil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-metoximetil-pirrolidin-1-carboxílico:** Se disolvió 2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil] éster 1-*terc*-butil éster del ácido 4-metoximetil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (746 mg, 1.63 mmol) en PhMe (16 mL) y se trató con NH_4OAc (2.52 g, 32.7 mmol). La mezcla agitada se sometió a reflujo durante 19 h posteriormente se enfrió hasta TA y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera posteriormente se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (35% a 65% EtOAc/Hex) para proporcionar el compuesto del título (334 mg, 47%).

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-metoximetil-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Se disolvió *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-metoximetil-pirrolidin-1-carboxílico (334 mg, 0.765 mmol) en DCM (4 mL) y se trató con HCl (4.0M en dioxano, 0.960 mL, 3.83 mmol). Después de 2.5 h, la solución se

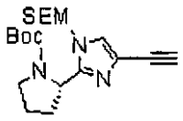
concentró y el residuo se trató con ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (146 mg, 0.832 mmol) y HATU (316 mg, 0.832 mmol). Los sólidos se suspendieron en DMF (4 mL) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C antes de la adición de trietilamina (0.67 mL, 3.83 mmol) en una forma gota a gota. Después de 30 min, la mezcla se calentó hasta TA. Después de otra 1 h, se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera. Posteriormente se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (80% a 100% EtOAc/Hex) para proporcionar el compuesto del título (369 mg, 98%).

Metil éster del ácido [1-(4-metoximetil-2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Se combinaron metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-metoximetil-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (348 mg, 0.705 mmol), bis(pinacolato)diboro (269 mg, 1.06 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (52 mg, 0.0705 mmol) y KOAc (208 g, 2.12 mmol) en dioxano y se desgasificaron durante 12 min con burbujeo de N_2. La mezcla de reacción se agitó posteriormente a 90 °C durante 18h, se enfrió hasta TA y se diluyó con EtOAc. La mezcla orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera antes de ser secada sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (80% a 100% EtOAc/Hex) para proporcionar el compuesto del título (297 mg, 78%).

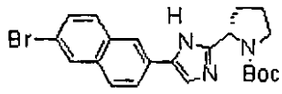
Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-4-metoximetil-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Se combinaron metil éster del ácido [1-(4-metoximetil-2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (132 mg, 0.244 mmol), metil éster del ácido (1-{6-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-

carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (154 mg, 0.293 mmol) $Pd(PPh_3)_4$ (28 mg, 0.0244 mmol) y K_2CO_3 (2M en H_2O, 0.488 mL, 0.976 mmol) en 1,2-dimetoxietano (5 mL). La mezcla se desgasificó con burbujeo de N_2 durante 12 min posteriormente se calentó hasta 85 °C durante 4 h. Después de enfriar hasta TA, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc posteriormente se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (118 mg, 56%). MS (ESI) *m/z* 859 $[M + H]^+$.

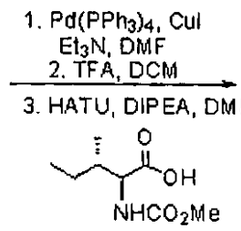
Ejemplo HA



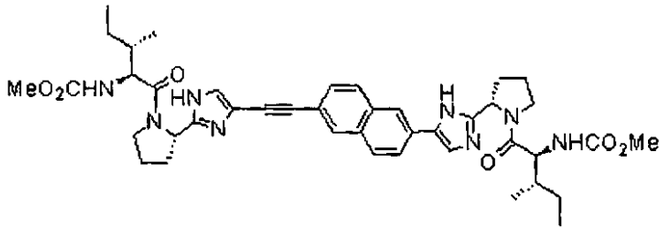
terc-butil éster del ácido 2-[4-etinil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico



terc-butil éster del ácido 2-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico



ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-pentanóico

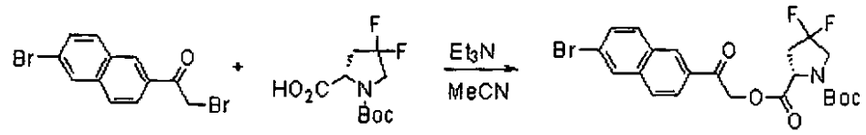


metil éster del ácido (1-{2-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-pentanoil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-iletinil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-butil)-carbámico

Metil éster del ácido (1-{2-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-pentanoil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-iletinil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-butil)-carbámico: Se combinaron *terc*-butil éster del ácido 2-[4-etinil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (192 mg, 0.490 mmol), *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (260 mg, 0.588

mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (57 mg, 0.0490 mmol), CuI (19 mg, 0.0980 mmol) y Et_3N (0.683 mL, 4.90 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla de reacción agitada se desgasificó durante 10 min, posteriormente se calentó hasta 80 °C durante 3h, después de las cuales se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (45% a 75% EtOAc/Hex) para proporcionar el compuesto naftil alquino (147 mg, 40%). Este producto se disolvió en DCM (10 mL) y se trató con TFA (5 mL). Después de agitar durante 20h, se concentró la mezcla. El residuo se trató posteriormente para obtener la base libre con ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-pentanóico (52 mg, 0.276 mmol), HATU (84 mg, 0.222 mmol) y DMF (2 mL). La mezcla agitada se enfrió hasta 0 °C y se adicionó DIPEA (0.160 mL, 0.923 mmol) gota a gota. Se permitió que la reacción alcanzara la TA lentamente d/n. Después de 30h, se adicionaron 6 gotas de NaOH 5 M y se agitó la mezcla durante 20 min, después de los cuales se diluyó con EtOAc y se lavó con LiOH 1M y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (33 mg, 22%). MS (ESI) *m/z* 765 $[M + H]^+$.

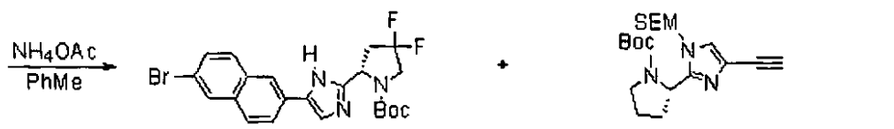
Ejemplo HB



2-bromo-1-(6-bromo-naftalen-2-il)-etanona

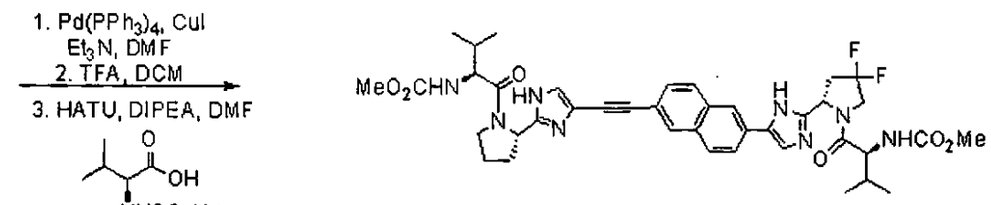
1-terc-butil éster del ácido 4,4-difluoro-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

2-[2-(6-bromo-naftalen-2-il)-2-oxo-etil] éster 1-terc-butil éster del ácido 4,4-difluoro-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



terc-butil éster del ácido 2-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-4,4-difluoro-pirrolidin-1-carboxílico

terc-butil éster del ácido 2-[4-etinil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico



ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico

metil éster del ácido (1-{2-[4-(6-{2-[4,4-difluoro-1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-iletinil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

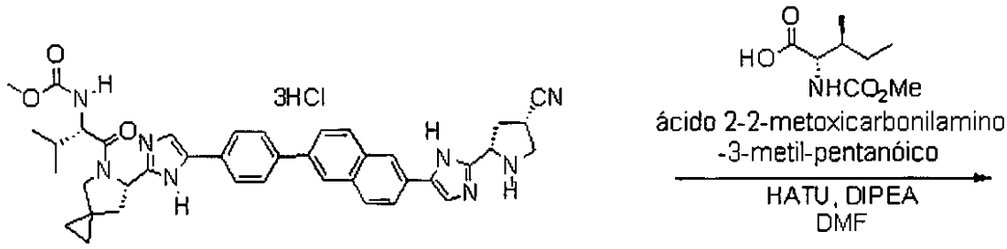
2-[2-(6-bromo-naftalen-2-il)-2-oxo-etil] éster 1-*terc*-butil éster del ácido 4,4-difluoro-pirrolidin-1,2-dicarboxílico: Se suspendieron 2-bromo-1-(6-bromo-naftalen-2-il)-etanona (1 g, 3.07 mmol) y 1-*terc*-butil éster del ácido 4,4-difluoro-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (849 mg, 3.38 mmol) en MeCN (15 mL) y se trató con Et_3N (0.45 mL, 3.22 mmol). Después de agitar d/n, la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se disolvió en EtOAc y se lavó con agua, $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (0% a 20% EtOAc/Hex) para proporcionar el compuesto del título (1.27 g, 83%).

***terc*-butil éster del ácido 2-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-4,4-difluoro-pirrolidin-1-carboxílico:** Se trató 2-[2-(6-bromo-naftalen-2-il)-2-oxo-etil] éster 1-terc-butil éster del ácido 4,4-difluoro-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (1.2 g, 2.41 mmol) con NH_4OAc (3.72 g, 96.4 mmol) y PhMe (48 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo con agitación durante18 h. Después de este periodo, se enfrió hasta TA, se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera. La filtración y la concentración proporcionaron un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (20% a 60% EtOAc/Hex) para proporcionar el compuesto del título (803 mg, 70%).

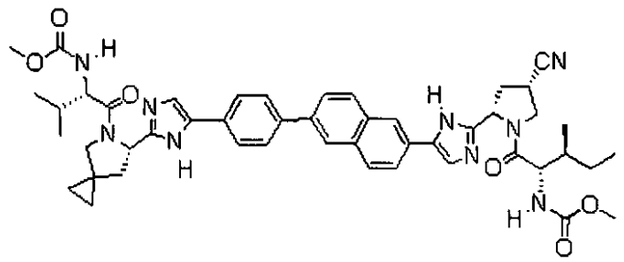
Metil éster del ácido (1-{2-[4-(6-{2-[4,4-difluoro-1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-iletinil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Se suspendieron *terc*-butil éster del ácido 2-[4-etinil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (199 mg, 0.508 mmol), *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-4,4-difluoro-pirrolidin-1-carboxílico (364 mg, 0.762 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (118 mg, 0.102 mmol), CuI (19 mg, 0.102 mmol) y trietilamina (0.71 mL, 5.08 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con burbujeo de N_2 posteriormente se calentó hasta 80 °C durante 4h. Después de este periodo, se enfrió la mezcla hasta TA, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (50% a 100% EtOAc/Hex) para proporcionar el naftil alquino (284 mg, 71%). Se disolvió una fracción de este material (123 mg, 0.156 mg) en EtOH (4 mL) y se trató con HCl conc. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18h. La solución se concentró posteriormente. El residuo resultante se trató con ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (60 mg, 0.343 mmol) y HATU (130 mg, 0.343 mmol), suspendido en DMF (3 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se adicionó DIPEA (0.272 mL, 1.56 mmol) gota a gota. Después de agitar durante 4h, se

adicionó NaOH (5M en H_2O, 0.300 mL, 1.5 mmol). Esta mezcla se agitó durante 3h se diluyó posteriormente con EtOAc y se lavó con LiOH 1 M (2x) posteriormente salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó posteriormente mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (53 mg, 44%). MS (ESI) *m/z* 773 $[M + H]^+$.

Ejemplo HC



tris-clorhidrato de metil éster del ácido (1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-ciano-pirrolidin- 2-il)-3H-imidazol-4-il]-naftalen-2-il}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro [2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

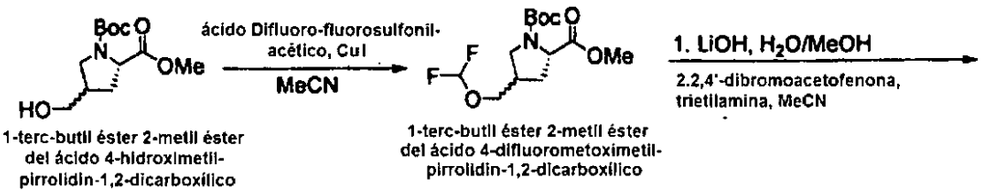


metil éster del ácido [1-(4-ciano-2-{5-[6-(4-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-butil]-carbámico

Metil éster del ácido [1-(4-ciano-2-{5-[6-(4-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-butil]-carbámico: se combinaron tris-clorhidrato de metil éster del ácido (1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-ciano-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-naftalen-2-il}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (148 mg, 0.187 mmol), ácido 2-2-metoxicarbonilamino-3-metil-pentanóico (42 mg, 0.224 mmol) y HATU (78 mg, 0.206 mmol) en DMF (2 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se adicionó

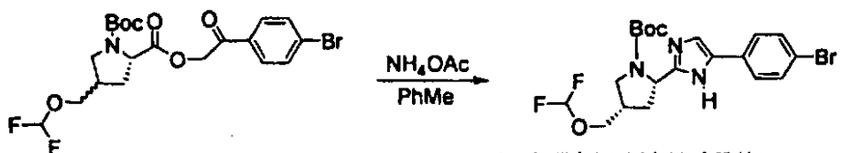
DIPEA (0.163 mL, 0.935 mmol) gota a gota. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta TA lentamente. Después de12 h, se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$acuoso saturado, posteriormente salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 50%). MS (ESI) *m/z* 854 $[M + H]^+$.

Ejemplo HD



1-terc-butil éster 2-metil éster del ácido 4-hidroximetil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

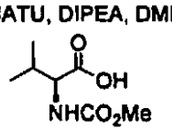
1-terc-butil éster 2-metil éster del ácido 4-difluorometoximetil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



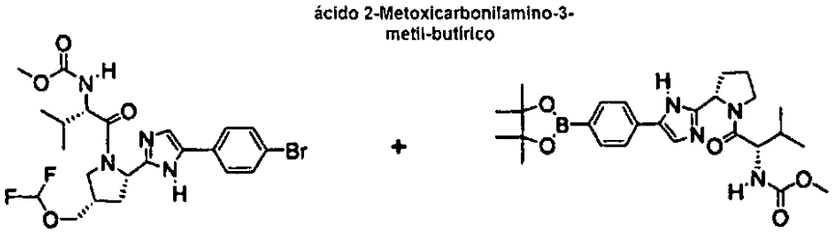
2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil] éster 1-terc-butil éster del ácido 4-Difluorometoximetil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4- difluorometoximetil-pirrolidin-1- carboxílico

1. HCl, dioxano/DCM
2. HATU, DIPEA, DMF

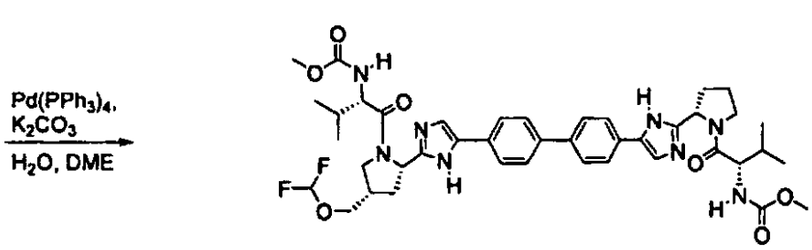


ácido 2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butírico



Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-difluorometoximetil-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

metil éster del ácido [2-Metil-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]- carbámico



Metil éster del ácido (1-{4-Difluorometoximetil- 2-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin- 2-il]-3H-imidazol-4-il}- bifenil-4-il)-1H- imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

1-terc-butil éster 2-metil éster del ácido 4-difluorometoximetil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico: 1-terc-butil éster 2-metil éster del ácido 4-hidroximetil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (584 mg, 2.25 mmol) and CuI (86 mg, 0.45 mmol) se suspendieron en MeCN (10 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 45 °C y se agregó ácido difluoro-fluorosulfonil-acético (0.465 mL, 4.5 mmol) por gotas durante el curso de 30 min. La agitación continuó por otras 3h, después de lo cual la mezcla de reacción fue enfriada hasta TA y concentrada. El residuo fue recuperado en EtOAc y lavado con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, luego secado sobre $MgSO_4$, filtrado y concentrado. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (19% a 40% EtOAc/Hex) para dar el compuesto del título (394 mg, 57%).

2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil] éster 1-terc-butil éster del ácido 4-Difluorometoximetil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico: 1-terc-butil éster 2-metil éster del ácido 4-difluorometoximetil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (398 mg, 1.29 mmol) se disolvió en MeOH (8 mL) y se agregó LiOH (1 M en H_2O, 2mL, 2 mmol). Después de agitación a TA por 5h, el MeOH fue removido bajo presión reducida. La solución acuosa fue vertida en un embudo de separación, diluida con HCl 1 M (2 mL, 2 mmol) y se extrajo con DCM (3x). Los orgánicos combinados fueron secados sobre $MgSO_4$, filtrados y concentrados. El residuo se disolvió en MeCN (4 mL) y se trató con 2,4'-dibromoacetofenona (200 mg, 0.719 mmol), y trietilamina (0.100 mL, 0.719 mmol). Después de agitación por 15 h, el solvente fue removido. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (10% a 35% EtOAc/Hex) para dar el compuesto del título (303 mg, 94%).

***terc*-butil éster del ácido 2-[5-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-difluorometoximetil-pirrolidin-1-carboxílico:** 1-terc-butil éster 2-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil] éster del ácido 4-difluorometoximetil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (303 mg, 0.615 mmol) se disolvió en PhMe (12 mL) y se trató con NH_4OAc (948

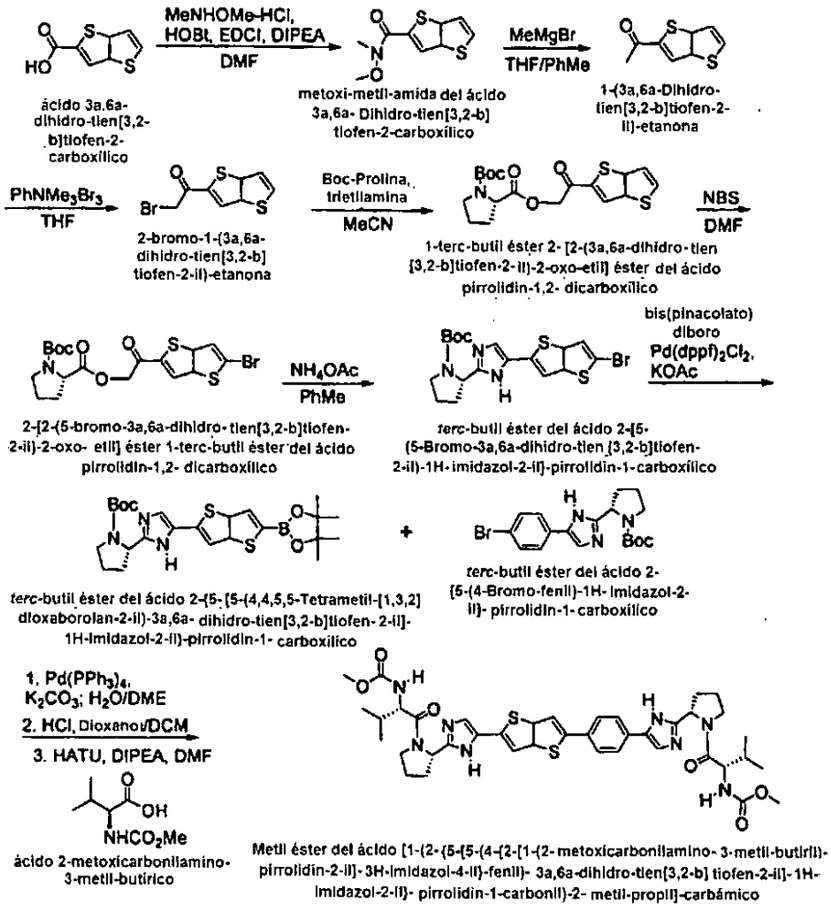
mg, 12.3 mmol). La mezcla agitada se sometió a reflujo por 23 h, luego fue enfriada hasta TA y diluida con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, luego secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (25% a 50% EtOAc/Hex) para dar el compuesto del título (130 mg, 45%).

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-difluorometoximetil-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-difluorometoximetil-pirrolidin-1-carboxílico se disolvió en DCM (4 mL) y se trató con HCl (4.0M en dioxano, 1 mL, 4 mmol). Después de 2.5 h, la solución fue concentrada y el residuo se trató con ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (55 mg, 0.315 mmol) y HATU (120 mg, 0.315 mmol). Los sólidos fueron suspendidos en DMF (3 mL) y la mezcla de reacción fue enfriada hasta 0 °C antes de agregar trietilamina (0.25 mL, 1.43 mmol) gota a gota. Después de 30 min, la mezcla se tibió hasta TA. Después de otra 1 h, se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera. Luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (60% a 100% EtOAc/Hex) para dar el compuesto del título (92 mg, 61%).

Metil éster del ácido (1-{4-Difluorometoximetil-2-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-difluorometoximetil-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (42 mg, 0.174 mmol), metil éster del ácido [2-Metil-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico (95 mg, 0.191 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (20 mg, 0.0174 mmol) y K_2CO_3 (2M en H_2O, 0.191 mL, 0.383 mmol) se combinaron en 1,2-dimetoxietano (2 mL). La mezcla fue desgasificada con burbujeo de N_2 por 12 min, luego se calentó hasta 85 °C por 4 h. Después de

enfriamiento hasta TA, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada. El residuo crudo fue purificado mediante HPLC para dar el compuesto del título (42 mg, 30%). MS (ESI) *m/z* 819 $[M + H]^+$.

Ejemplo HE



metoxi-metil-amida del ácido 3a,6a-dihidro-tien[3,2-b]tiofen-2-carboxílico: El ácido 3a,6a-dihidro-tien[3,2-b]tiofen-2-carboxílico (2g, 10.86 mmol) MeNHOMe-HCl (1.06 g, 10.86 mmol), HOBt (1.47 g, 10.86 mmol) y DIPEA (5.9 mL, 33.67 mmol) se combinaron en DMF (40 mL). A la mezcla agitada se le

agregó EDCI (2.72 g, 14.12 mmol). Después de 5h, se añadió EtOAc (100 mL) y los orgánicos fueron lavados con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, luego se secaron sobre $MgSO_4$, filtraron y concentraron. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (20% a 45% EtOAc/Hex) para dar el compuesto del título (1.98 g, 80%).

1-(3a,6a-Dihidro-tien[3,2-b]tiofen-2-il)-etanona: La metoxi-metil-amida del ácido 3a,6a-dihidro-tien[3,2-b]tiofen-2-carboxílico (1.955 g, 8.60 mmol) se disolvió en THF. La solución agitada fue enfriada hasta 0 °C antes de agregar bromuro de metilmagnesio (1.4 M en PhMe, 8.6 mL, 12.04 mmol). La reacción se dejó tibiar gradualmente hasta TA d/n, luego fue extinguida por la adición de HCl al 10%. La fase acuosa se extrajo con dietil éter. La fase orgánica fue lavada con salmuera luego secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada para dar el compuesto del título (1.98 g, 80%).

2-bromo-1-(3a,6a-dihidro-tien[3,2-b]tiofen-2-il)-etanona: Se disolvió 1-(3a,6a-dihidro-tien[3,2-b]tiofen-2-il)-etanona (453 mg, 2.48 mmol) en THF (12 mL) y se agregó tribromuro de feniltrimetilamonio (932 mg, 2.48 mmol). Después de agitación por 1h, la suspensión fue filtrada sobre CELITA. El filtrado fue diluido con dietil éter, luego lavado con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, luego secado sobre $MgSO_4$, filtrado y concentrado para dar el compuesto del título que se llevó sin purificación adicional.

1-terc-butil éster 2-[2-(3a,6a-dihidro-tien[3,2-b]tiofen-2-il)-2-oxo-etil] éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico: La 2-bromo-1-(3a,6a-dihidro-tien[3,2-b]tiofen-2-il)-etanona cruda (2.48 mmol asumindo la conversión compelta del material de partida) se trató con Boc-prolina y MeCN (25 mL). Se añadió trietilamina y la solución se agitó a TA por 1h, luego se concentró. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (14% a 35% EtOAc/Hex) para dar el compuesto del título (595 mg, 61%).

2-[2-(5-bromo-3a,6a-dihidro-tien[3,2-b]tiofen-2-il)-2-oxo-etil] éster 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico: Se disolvió 1-terc-butil éster 2-[2-(3a,6a-dihidro-tien[3,2-b]tiofen-2-il)-2-oxo-etil] éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (595 mg, 1.5 mmol) en DMF (7.5 mL) y se trató con *N*—bromosuccinimida (295 mg, 1.65 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 4d a TA, luego se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (20% a 50% EtOAc/Hex) para dar el compuesto del título (469 mg, 66%).

***terc*-butil éster del ácido 2-[5-(5-bromo-3a,6a-dihidro-tien[3,2-b]tiofen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico:** El 2-[2-(5-bromo-3a,6a-dihidro-tien[3,2-b]tiofen-2-il)-2-oxo-etil] éster 1-terc-butil éster del ácido prrolidin-1,2-dicarboxílico (480 mg, 1.01 mmol) se trató con PhMe (10 mL) y acetato de amonio (1.56 g, 20.24 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo con agitación por 16h, luego se enfrió hasta TA. Se agregó EtOAc y la fase orgánica fue lavada con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera. Después de secarla sobre $MgSO_4$, fue filtrada y concentrada. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (25% a 60% EtOAc/Hex) para dar el compuesto del título (378 mg, 82%).

***terc*-butil éster del ácido 2-{5-[5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3a,6a-dihidro-tien[3,2-b]tiofen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico:** *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(5-bromo-3a,6a-dihidro-tien[3,2-b]tiofen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (273 mg, 0.598 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.228 mg, 0.897 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (44 mg, 0.0598 mmol) y KOAc (176 mg, 1.79 mmol) se combinaron en dioxano y desgasificaron por 12 min con burbujeo de N_2. La mezcla de reacción se agitó entonces a 85 °C por 2.5h, se enfrió hasta TA y diluyó con EtOAc. La mezcla orgánica fue lavada con $NaHCO_3$ acuoso

saturado y salmuera antes de ser secada sobre $MgSO_4$, filtrada u concentrada. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (25% a 60% EtOAc/Hex) para dar el compuesto del título (0.159 g, 53%). El producto estaba contaminado con una cantidad equimolar de un subproducto que se cree que era el material de partida proteodesbromado.

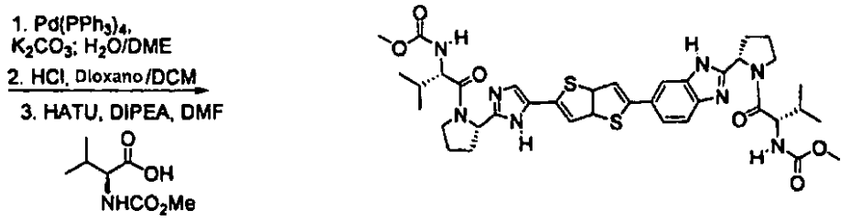
Metil éster del ácido [1-(2-{5-[5-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-3a,6a-dihidro-tien[3,2-b]tiofen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: El *terc*-butil éster del ácido 2-{5-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3a,6a-dihidro-tien[3,2-b]tiofen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (159 mg, 0.317 mmol), *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (124 mg, 0.317 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (37 mg, 0.0317 mmol) y K_2CO_3 (2 M en H_2O, 0.32 mL, 0.64 mmol) se combinaron en 1,2-dimetoxietano (3 mL) y desgasificaron con burbujeo de N_2 por 10 min. La mezcla de reacción agitada se tibió hasta 85 °C por 3.5h , luego fue enfriada hasta TA y diluida con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera antes de ser secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (EtOAc luego 5% de MeOH/DCM) para dar el producto acoplado de Suzuki (89 mg, 41%). Este material se disolvió en DCM (4 mL) y se trató con HCl (4 M en dioxano, 1 mL, 4 mmol). Después de agitación por 73min, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y el sólido fue filtrado y enjuagado con EtOAc. El sólido fue secado, luego combinado con ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (37 mg, 0.212 mmol), HATU (81 mg, 0.212 mmol) y DMF (2 mL). La mezcla de reacción agitada fue enfriada hasta 0 °C y se agregó DIPEA (0.17 mL, 0.96 mmol) por gotas. Después de 15min, se tibió hasta TA. 17h después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera antes de ser secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada. El residuo

crudo fue purificado mediante HPLC para dar el compuesto del título (23 mg, 22%). MS (ESI) *m/z* 801 $[M + H]^+$.

Ejemplo HF

terc-butil éster del ácido 2-[5-(5-Bromo-3a,6a-dihidro-tien[3,2-b]tiofen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

metil éster del ácido (2-Metil-1-{2-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-propil)-carbámico



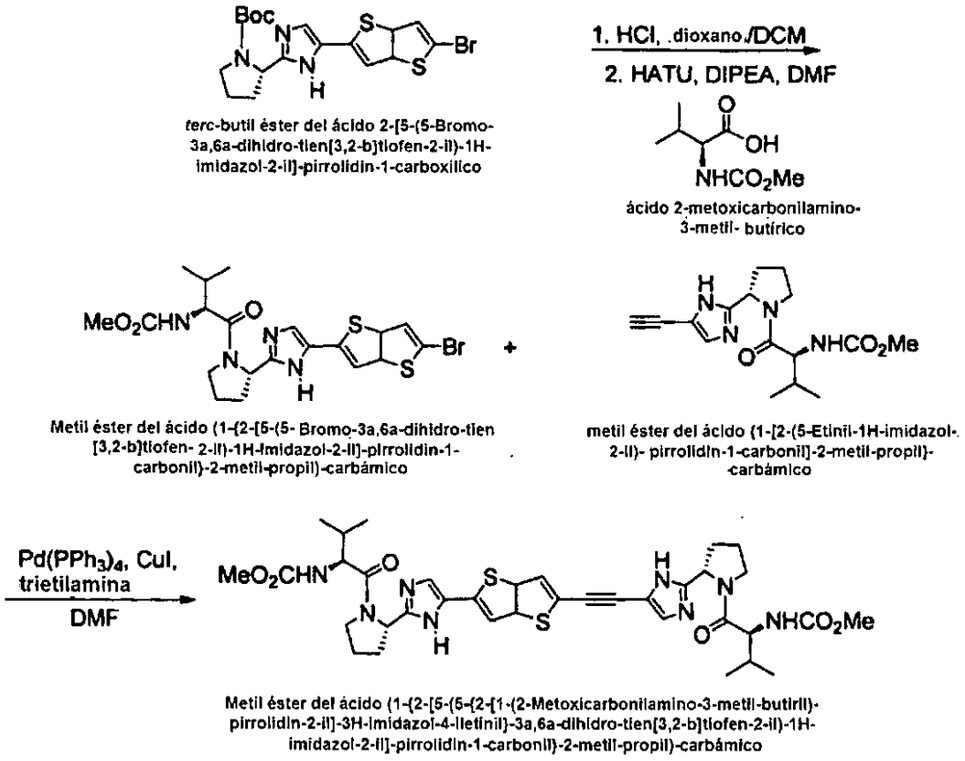
ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(5-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-3a,6a-dihidro-tien[3,2-b]tiofen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(5-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-3a,6a-dihidro-tien[3,2-b]tiofen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(5-Bromo-3a,6a-dihidro-tien[3,2-b]tiofen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (100 mg, 0.219 mmol), metil éster del ácido (2-Metil-1-{2-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-propil)-carbámico (117 mg, 0.283 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (51 mg, 0.0438 mmol) y K_2CO_3 (2 M en H_2O, 0.33 mL, 0.66 mmol) se combinaron en 1,2-dimetoxietano (4 mL) y desgasificaron con burbujeo de N_2 por 10 min. La mezcla de reacción agitada se tibió hasta 85 °C por 3.5h, luego se enfrió hasta TA y diluyó con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera antes de ser secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (EtOAc) para

dar el producto acoplado de Suzuki (71 mg, 49%). Este material se disolvió en DCM (4 mL) y se trató con HCl (4M en dioxano, 1 mL, 4 mmol). Después de agitación por 97min, la mezcla de reacción fue concentrada. El sólido fue secado, luego combinado con ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (39 mg, 0.225 mmol), HATU (86 mg, 0.225 mmol) y DMF (4 mL). La mezcla de reacción agitada fue enfriada hasta 0 °C y se agregó DIPEA (0.18 mL, 1.07 mmol) por gotas. Después de 30min, se tibió hasta TA. 12min después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera antes de ser secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada. El residuo crudo fue purificado mediante HPLC para dar el compuesto del título (32 mg, 39%). MS (ESI) *m/z* 775 $[M + H]^+$.

Ejemplo HG

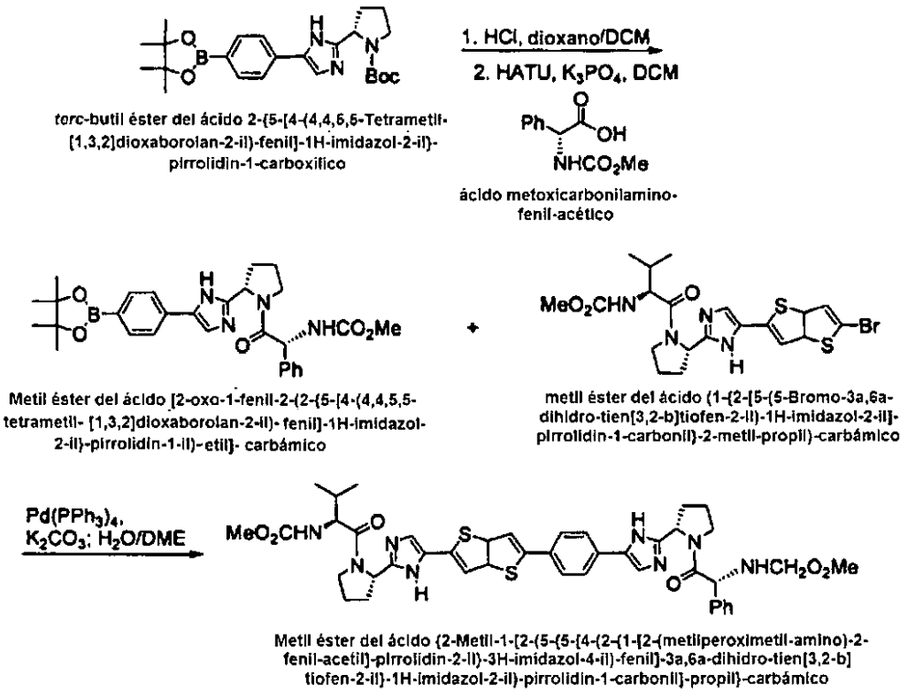


Metil éster del ácido (1-{2-[5-(5-bromo-3a,6a-dihidro-tien[3,2-b]tiofen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Se disolvió *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(5-Bromo-3a,6a-dihidro-tien[3,2-b]tiofen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (250 mg, 0.548 mmol) en DCM (4 mL) y se trató con HCl (4 M en dioxano, 1 mL, 4 mmol). Después de agitación por 1.5h, la mezcla de reacción fue concentrada. El sólido fue secado, luego combinado con ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (106 mg, 0.603 mmol), HATU (229 mg, 0.603 mmol) y DMF (6 mL). La mezcla de reacción agitada fue enfriada hasta 0 °C y se agregó DIPEA (0.48 mL, 2.74 mmol) por gotas. Después de 50min, se tibió hasta TA. 12min después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera

antes de ser secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice para dar el compuesto del título (252 mg, 90%).

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(5-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-iletinil}-3a,6a-dihidro-tien[3,2-b]tiofen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Metil éster del ácido (1-{2-[5-(5-Bromo-3a,6a-dihidro-tien[3,2-b]tiofen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (140 mg, 0.440 mmol), metil éster del ácido {1-[2-(5-Etinil-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (130 mg, 0.254 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (29 mg, 0.0254 mmol), CuI (10 mg, 0.0508 mmol) y trietilamina (0.354 mmol, 2.54 mmol) se combinaron en DMF (2.5 mL) y desgasificaron con N_2 por 17min. La reacción se calentó hasta 85 °C por 4h, luego se enfrió hasta TA, se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2x) y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía HPLC para dar el compuesto del título (34 mg, 18%). MS (ESI) *m/z* 749 $[M + H]^+$.

Ejemplo HH



terc-butil éster del ácido 2-{5-[4-(4,4,6,6-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico

ácido metoxicarbonilamino-fenil-acético

Metil éster del ácido [2-oxo-1-fenil-2-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil- [1,3,2]dioxaborolan-2-il)- fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-il)-etil]- carbámico

metil éster del ácido {1-(2-[5-(5-Bromo-3a,6a-dihidro-tien[3,2-b]tiofen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil}-carbámico

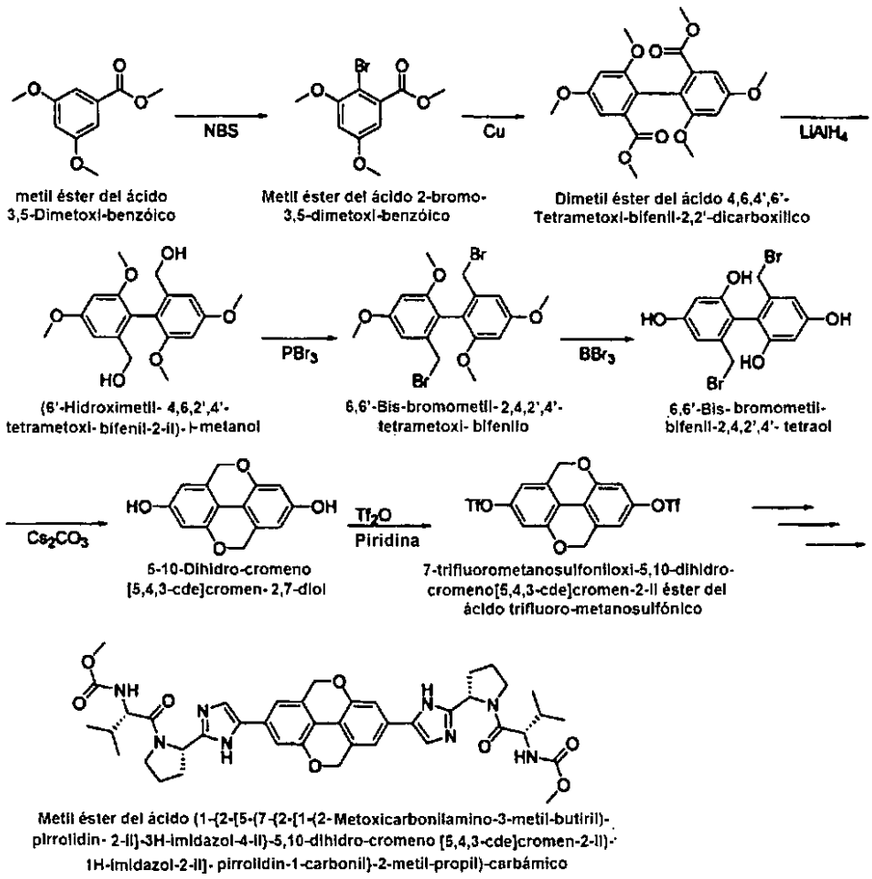
Metil éster del ácido {2-Metil-1-[2-(5-{5-[4-(2-{1-[2-(metilperoximetil-amino)-2-fenil-acetil]-pirrolidin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-fenil]-3a,6a-dihidro-tien[3,2-b] tiofen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-propil}-carbámico

Metil éster del ácido [2-oxo-1-fenil-2-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-il)-etil]-carbámico: *terc*-butil éster del ácido 2-{5-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (530 mg, 1.21 mmol) se disolvió en DCM (4 mL) y se trató con HCl (4M en dioxano, 1 mL, 4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA por 19h, luego el sólido fue filtrado y enjuagado con DCM. Después de ser cuidadosamente secado (461 mg, 92%), una porción de este sólido (200 mg, 0.485 mmol) fue combinada con ácido metoxicarbonilamino-fenil-acético (122 mg, 0.582 mmol) y HATU (221 mg, 0.582 mmol) se suspendieron en DCM (5 mL) y se agregó K_3PO_4 (309 mg, 1.455 mmol). Después de agitación 24h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con LiOH 1M y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre $MgSO_4$,

filtrada y concentrada. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (75% a 100% EtOAc) para dar el compuesto del título (204 mg , 79%).

Metil éster del ácido {2-Metil-1-[2-(5-{5-[4-(2-{1-[2-(metilperoximetil-amino)-2-fenil-acetil]-pirrolidin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-fenil]-3a,6a-dihidro-tien[3,2-b]tiofen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-propil}-carbámico: Metil éster del ácido [2-oxo-1-fenil-2-(2-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-il)-etil]-carbámico (204 mg, 0.385 mmol), metil éster del ácido (1-{2-[5-(5-Bromo-3a,6a-dihidro-tien[3,2-b]tiofen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (137 mg, 0.268 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (31 mg, 0.0268 mmol) y K_2CO_3 (2M en H_2O, 0.4 mL, 0.8 mmol) se combinaron en 1,2-dimetoxietano (2.7 mL). Después de 10 min de desgasificación con burbujeo de N_2, la mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C por 19h. Después de este período, fue enfriada y diluida con MeOH. La suspension fue filtrada sobre un cartucho de tiol SPE para remover el paladio, luego concentrada. El residuo crudo fue purificado mediante HPLC para dar el compuesto del título (103 mg, 46%). MS (ESI) *m/z* 835 $[M + H]^+$.

Ejemplo HI



Metil éster del ácido 2-bromo-3,5-dimetoxi-benzóico: Se disolvió metil éster del ácido 3,5-dimetoxi-benzóico (4.0 g) en MeCN (28 mL), y se agregó NBS (4.4 g) a 0°C. Después de agitación a temperatura ambiente por 3 horas, se agregó Na_2SO_3 saturado (15 mL). La mezcla fue evaporada al vacío y se extrajo con éter (1x, 500 mL). Después que el solvente fue removido, el material crudo fue sometido a cromatografía de gel de sílica usando efluente de 10 -40 % de etil acetate y hexanos. Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue removido bajo presión reducida para dar metil éster del ácido 2-bromo-3,5-dimetoxi-benzóico (5.2 g, 93 %) como un aceite claro.

Dimetil éster del ácido 4,6,4',6'-tetrametoxi-bifenil-2,2'-dicarboxílico: Metil éster del ácido 2-bromo-3,5-dimetoxi-benzóico (5.2 g) se disolvió en DMF (16 mL), y se agregó polvo de Cu (2.4 g). Después de agitación a 150°C por 3 días, la mezcla fue filtrada y evaporada al vacío. El material crudo fue sometido a cromatografía de gel de sílice usando efluente de 30 -60 % de etil acetato y hexanos. Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue removido bajo presión reducida para dar dimetil éster del ácido 4,6,4',6'-tetrametoxi-bifenil-2,2'-dicarboxílico (2.5 g, 68 %) como un aceite claro.

(6'-Hidroximetil-4,6,2',4'-tetrametoxi-bifenil-2-il)-metanol: El metil éster del ácido 4,6,4',6'-tetrametoxi-bifenil-2,2'-dicarboxílico (2.5 g) se disolvió en THF (96 mL), y se agregó $LiAlH_4$ 1M en THF (9.6 mL). Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla fue extinguida con agua y se agregó HCl 2N (24 mL). La mezcla fue evaporada al vacío y se dividió con DCM (300 mL) y agua (200mL). La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 y cristalizada con DCM para dar (6'-Hidroximetil-4,6,2',4'-tetrametoxi-bifenil-2-il)-metanol (1.7 g, 77 %) como un cristal triclínico blanco azul pálido.

6,6'-bis-bromometil-2,4,2',4'-tetrametoxi-bifenilo: El (6'-Hidroximetil-4,6,2',4'-tetrametoxi-bifenil-2-il)-metanol (779 mg) se disolvió en DCM (5.8 mL), y se agregó lentamente PBr_3 (527 µl) a 0°C. Después de agitación a 0°C por 30 min. y a temperatura ambiente por 1 hora, se añadió H_2O (40 mL). La mezcla se extrajo con éter (1x, 50 mL). Después que el solvente fue removido, el material crudo fue sometido a cromatografía de gel de sílice usando efluente de 1040 % de etil acetato y hexanos. Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue removido bajo presión reducida para dar 6,6'-bis-bromometil-2,4,2',4'-tetrametoxi-bifenilo (700 mg, 65 %) como un aceite espeso.

6,6'-Bis-bromometil-bifenil-2,4,2',4'-tetraol: 6,6'-bis-bromometil-2,4,2',4'-tetrametoxi-bifenilo (685 mg) se disolvió en DCM (3.0 mL), y se agregó

lentamente BBr_3 1M en DCM (16.4 mL). Después de agitación por 2 días, la mezcla fue vertida en hielo y concentrada. El material crudo se usó para el siguiente paso sin una purificación adicional.

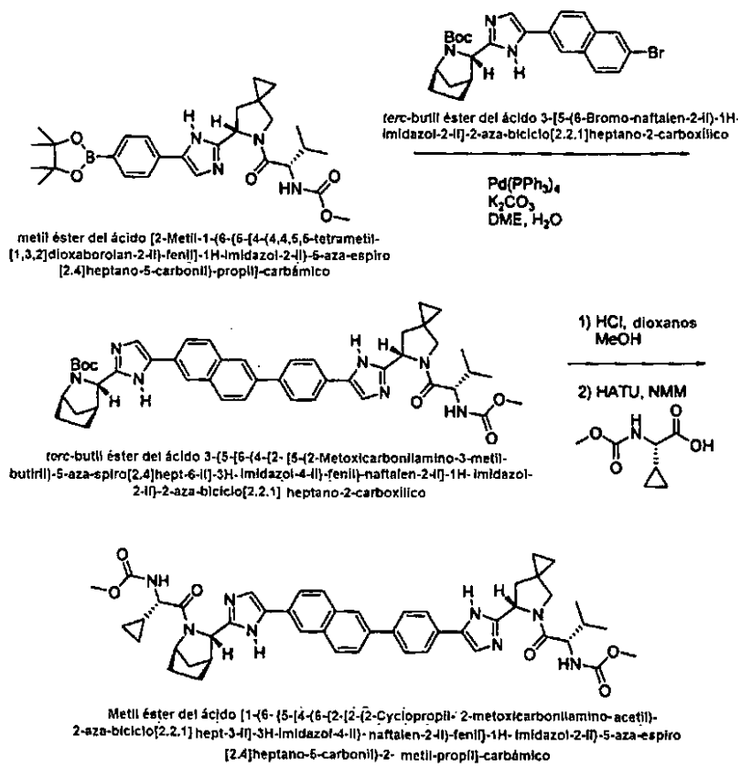
5-10-Dihidro-cromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diol: El 6,6'-bis-bromometil-bifenil-2,4,2',4'-tetraol crudo se disolvió en DMF (30 mL), y se agregó Cs_2CO_3 (1.9 g). Después de agitación a temperatura ambiente por 1 hora, la mezcla se dividó con HCl 1 N (100 mL) y etil acetato (100 mL), y se extrajo con etil acetato (3X, 100 mL). Después que el solvente fue removido, el material crudo fue sometido a cromatografía de gel de sílice usando efluente de 10 -15 % de metanol y DCM. Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue removido bajo presión reducida para dar 5-10-dihidro-cromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diol (301 mg, 84 %) como un sólido blanco.

7-trifluorometanosulfoniloxi-5,10-dihidro-cromeno[5,4,3-cde]cromen-2-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico: 5-10-dihidro-cromeno[5,4,3-cde]cromen-2,7-diol (290 mg) se disolvió en DCM (12 mL), y se agregaron Tf_2O (1.2 mL) y piridina (969 µl). Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla fue dividida con HCl 2 N (50 mL) y DCM (50 mL), y se lavó con HCl 2N (2 x 50 mL) y bicarbonato de sodio saturado (1 x 50 mL). Después que el solvente fue removido, el aceite resultante fue sometido a cromatografía de gel de sílice usando efluente de 0 -30 % de etil acetato y hexanos. Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue removido bajo presión reducida para dar 7-trifluorometanosulfoniloxi-5,10-dihidro-cromeno[5,4,3-cde]cromen-2-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (472 mg, 78%) como un sólido blanco opaco.

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-5,10-dihidro-cromeno[5,4,3-cde]cromen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: El

compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar metil éster del ácido (1-{2-[5-(2-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-6-H-dibenzo[c,h]cromen-8-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico, sustituyendo 7-trifluorometano sulfoniloxi-5,10-dihidro-cromeno[5,4,3-cde]cromen-2-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico por 2-trifluorometanosulfoniloxi-6-H-dibenzo[c,h]cromen-8-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico.

Ejemplo HJ



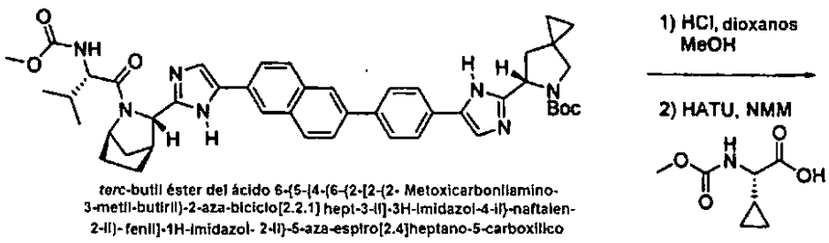
***terc*-butil éster del ácido 3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-spiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico.** A una solución de metil éster del ácido [2-Metil-1-(6-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-propil]-carbámico

(0.95 g, 1.82 mmol) y *terc*-butil éster del ácido 3-[5-(6-Bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (0.96 g, 1.82 mmol, 1 equiv.) en DME (20 mL) se le agregó K_2CO_3 (acuoso, 2 M, 3.6 mL, 7.2 mmol, 4 equiv.) y $Pd(PPh_3)_4$ (0.11 g, 0.09 mmol, 0.05 equiv.). La suspensión fue desgasificada con argón por 5 minutos y se calentó hasta 80 °C por 12 horas. La mezcla de reacción resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se retro-extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas. El aceite crudo fue purificado mediante cromatografía de columna (SiO_2, 50→100% de EtOAc en Hexanos) para dar *terc*-butil éster del ácido 3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (0.53 g, 37%) como un polvo amarillo. LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{46}H_{53}N_7O_5$: 783.4 (M^+); Encontrado: 784.3 ($M+H^+$).

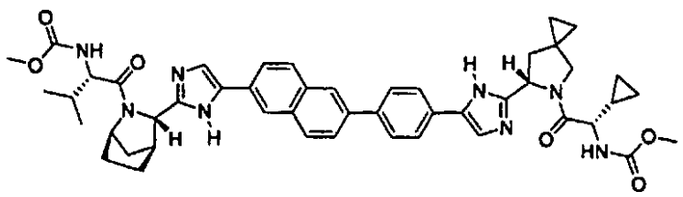
Metil éster del ácido [1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-Ciclopropil-2-metoxicarbonilamino-acetil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico. A una suspensión de *terc*-butil éster del ácido 3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1] heptano-2-carboxílico (0.05 g, 0.06 mmol) en MeOH (0.1 mL) se le agregó HCl en dioxanos (4 M, 0.6 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora y se concentró hasta sequedad. Se agregaron entonces ácido ciclopropil-metoxicarbonilamino-acético (0.02 g, 0.09 mmol, 1.5 equiv.) y CH_2Cl_2 (0.6 mL), seguidos por HATU (0.03 g, 0.08 mmol, 1.25 equiv.) y NMM (0.05 mL, 0.45 mmol, 5 equiv.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y purificada mediante HPLC preparativa (Gemini, 15→40% MeCN en H_2O (0.1% de ácido fórmico)) y liofilizada para dar metil éster del ácido [1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-Ciclopropil-2-

metoxicarbonilamino-acetil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (0.03 g, 49%) como un polvo blanco. LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{48}H_{54}N_8O_6$: 838.4 (M^+); Encontrado: 839.9 ($M+H^+$). RMN ^{1}H: 400 MHz, ($CDCl_3$) δ: (mezcla rotómeros) 8.22 (s, 2H), 7.81-7.96 (m, 10H), 7.63 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 5.18 (t, 1H), 4.56 (d, 1H), 3.96 (t, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.51 (s, 6H), 3.12 (t, 1H), 2.48 (s, 1H), 1.93-2.29 (m, 6H), 1.58-1.77 (m, 5H), 0.85 (d, 3H), 0.80 (d, 3H), 0.58 (m, 4H), 0.34 (m, 1H), 0.26 (m, 1H), 0.03 (m, 1H), -0.12 (m, 1H).

Ejemplo HK



terc-butil éster del ácido 6-{5-[4-(6-{2-[2-(2- Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1] hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)- fenil]-1H-imidazol- 2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico

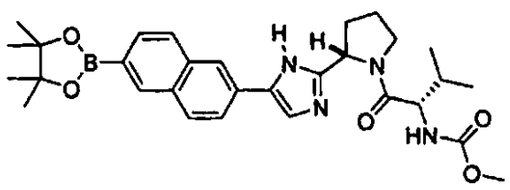


Metil éster del ácido [1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-Ciclopropil-2-metoxicarbonilamino-acetil)-5-aza-espiro[2.4] hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

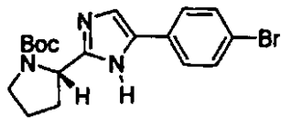
Metil éster del ácido [1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-Ciclopropil-2-metoxicarbonilamino-acetil)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico. Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento para metil éster del ácido [1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-Ciclopropil-2-metoxicarbonilamino-acetil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-

naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico usando *terc*-butil éster del ácido 6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico (0.05 g, 0.06 mmol) para dar metil éster del ácido [1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-Ciclopropil-2-metoxicarbonilamino-acetil)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (0.02 g, 46%) como un polvo blanco. LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{48}H_{54}N_8O_6$: 838.4 (M^+); Encontrado: 839.9 ($M+H^+$). ^{1}H-NMR: 400 MHz, ($CDCl_3$) δ: (mixture of rotomers) 8.18 (s, 2H), 7.80-7.91 (m, 10H), 7.58 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.13 (t, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.51 (s, 6H), 3.28 (m, 1H), 2.48 (s, 1H), 1.94-2.04 (m, 2H), 1.71-1.83 (m, 5H), 1.42-1.49 (m, 4H), 0.97 (d, 3H), 0.87 (d, 3H), 0.52-0.68 (m, 4H), 0.33 (m, 1H), 0.23 (m, 1H), 0.03 (m, 1H), -0.12 (m, 1H).

Ejemplo HL

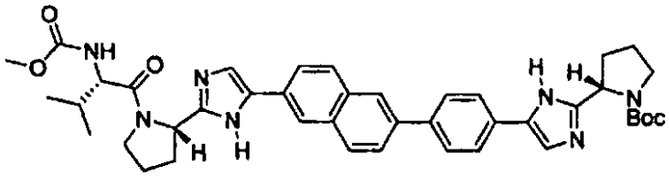


metil éster del ácido [2-Metil-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico



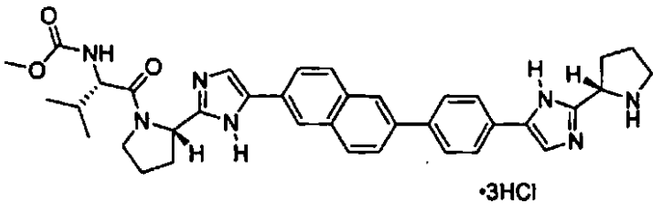
terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

Pd_2dba_3, Xanfos



terc-butil éster del ácido 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]- 3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)- fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico

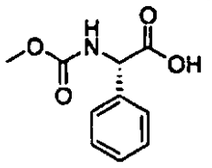
HCl, dioxanos
MeOH



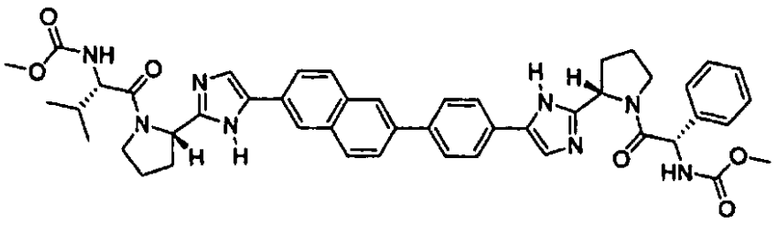
•3HCl

Metil éster del ácido {2-Metil-1-[2-(5-{6-[4-(2- pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-fenil]-naftalen- 2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-propil}-carbámico

HATU, K_3PO_4



ácido Metoxicarbonilamino-fenil-acético



metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2- Metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H- imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}- pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

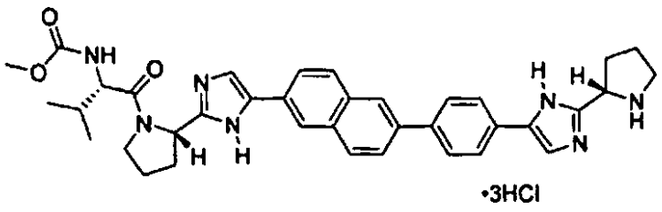
***terc*-butil éster del ácido 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico.** A una solución de *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (1.00 g, 2.5 mmol) y metil éster del ácido [2-Metil-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico (1.97 g, 3.6 mmol, 1.5 equiv.) en DME (12.5 mL) se le agregó K_3PO_4 (acuoso, 2 M, 3.9 mL, 7.8 mmol, 3 equiv.), Pd_2dba_3 (0.12 g, 0.13 mmol, 0.05 equiv.), y Xantfos (0.15 g, 0.26 mmol, 0.1 equiv.). La suspensión se desgasificó con argón por 5 minutos y se calentó hasta 80 °C por 18 horas. La mezcla de reacción resultante se diluyó con EtOAc/MeOH (10:1) y filtró a través de CELITA. La solución fue lavada con agua y salmuera. La capa acuosa se retro-extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas. El aceite crudo fue purificado mediante cromatografía de columna (SiO_2, 50→100% EtOAc en Hexanos) para dar *terc*-butil éster del ácido 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (0.93 g, 49%) como un polvo amarillo. LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{42}H_{49}N_7O_5$: 731.4 (M^+); Encontrado: 732.9 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido {2-Metil-1-[2-(5-{6-[4-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-fenil]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-propil}-carbámico. A una suspensión de *terc*-butil éster del ácido 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (0.1 g, 0.14 mmol) en MeOH (0.15 mL) se le agregó HCl en dioxanos (4 M, 0.7 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora y se diluyó con Et_2O. El precipitado resultante fue filtrado y secado para dar la sal de rtriclorhidrato del metil éster del ácido {2-Metil-1-[2-(5-{6-[4-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-fenil]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-propil}-carbámico (0.09 g, 87%) como un

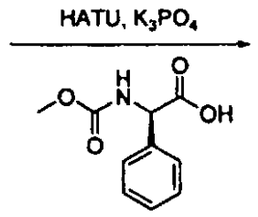
polvo blanco. LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{37}H_{41}N_7O_3$: 631.3 (M $^+$); Encontrado: 632.7 (M+H$^+$).

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2S)-(2-metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico. A una suspensión de metil éster del ácido {2-Metil-1-[2-(5-{6-[4-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-fenil]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-propil}-carbámico (0.045 g, 0.06 mmol) y ácido (*S*)-metoxicarbonilamino-fenil-acético (0.02 g, 0.09 mmol, 1.5 equiv.) en CH_2Cl_2 (0.6 mL) se le agregó HATU (0.03 g, 0.08, 1.25 equiv.) y K_3PO_4 (0.05 g, 0.22 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas y se diluyó con CH_2Cl_2. Las sales fueron filtradas y el filtrado fue concentrado. El aceite crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (Gemini, 15→40% MeCN en H_2O (0.1% ácido fórmico)) y liofilizado para dar metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2S)-(2-Metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (0.03 g, 65%) como un polvo blanco. LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{47}H_{50}N_8O_6$: 822.4 (M $^+$); Encontrado: 823.5 (M+H$^+$). ^{1}H-NMR: 400 MHz, ($CDCl_3$) δ: (Mezcla de rotómeros) 7.64-8.03 (m, 9H), 7.20-7.40 (m, 6H), 7.17 (s, 2H), 6.14 (m, 1H), 5.53 (dd, 2H), 5.25-5.33 (m, 2H), 4.33 (t, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 2.86-2.96 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.94-2.23 (m, 6H), 0.87-0.90 (m, 6H).

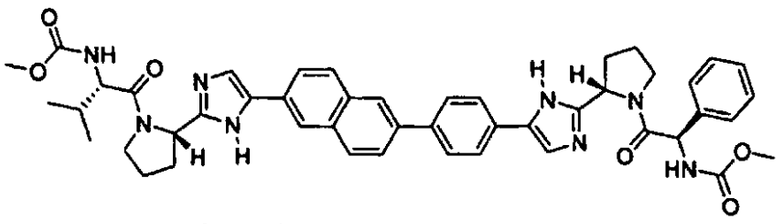
Ejemplo HM



metil ester del ácido {2-Metil-1-[2-(5-{6-[4-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-fenil]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-propil}-carbámico



ácido Metoxicarbonilamino-fenil-acético

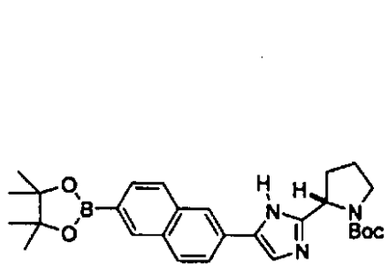


Metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

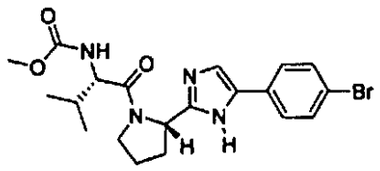
Metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2R)-(2-metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico. Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento para el metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2S)-(2-Metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico usando ácido (*R*)-metoxicarbonilamino-fenil-acético (0.02 g, 0.09 mmol, 1.5 equiv.) para dar metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2R)-(2-Metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (0.03 g, 65%) como un polvo blanco. LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{47}H_{50}N_8O_6$: 822.4 (M^+); Encontrado: 823.8 ($M+H^+$). RMN ^{1}H: 400 MHz, ($CDCl_3$) δ: (Mezcla de rotómeros) 7.62-8.02 (m, 9H), 7.36-7.43 (m, 6H), 7.22 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.29-5.53 (m, 4H), 4.35 (t, 1H), 3.73-3.87 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.22 (q,

2H), 2.82-2.96 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 1.90-2.11 (m, 4H), 0.87-0.93 (m, 6H).

Ejemplo HN

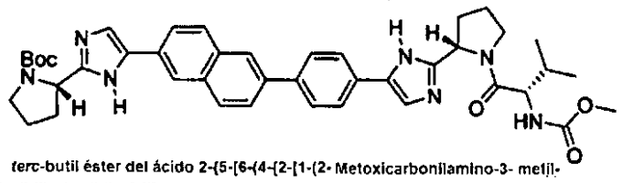


terc-butil éster del ácido 2-{5-[6-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico



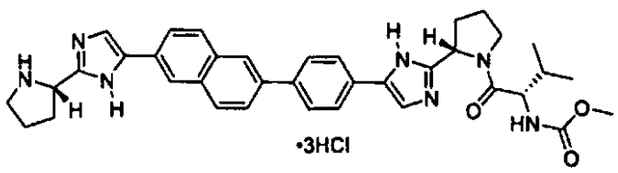
metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Pd_2dba_3, Xanfos



terc-butil éster del ácido 2-{5-[6-(4-[2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico

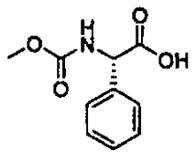
HCl, dioxanos
MeOH

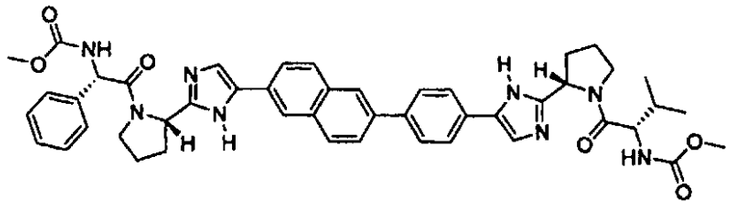


•3HCl

metil éster del ácido {2-Metil-1-[2-{5-[4-[6-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-naftalen-2-il]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-propil}-carbámico

HATU, K_3PO_4



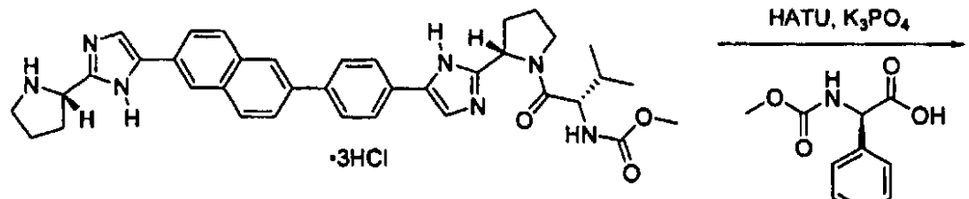


Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

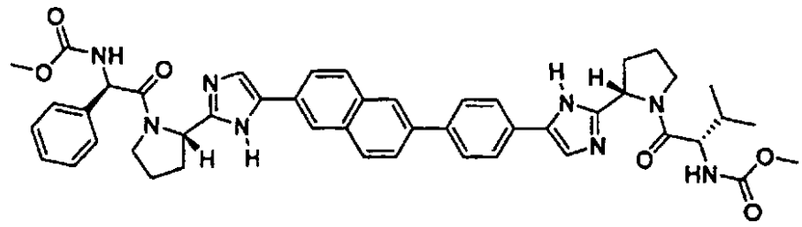
5

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2S)-(2-Metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico. Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento para el metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2S)-(2-Metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico usando metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (1.0 g, 2.2 mmol) y *terc*-butil éster del ácido 2-{5-[6-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (1.6 g, 3.4 mmol, 1.5 equiv.) para dar metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (0.03 g, 54%) como un polvo blanco. LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{47}H_{50}N_8O_6$: 822.4 (M^+); Encontrado: 823.9 ($M+H^+$). RMN ^{1}H: 400 MHz, ($CDCl_3$) δ: (Mezcla de rotómeros) 7.52-7.93 (m, 9H), 7.27-7.42 (m, 6H), 7.16 (s, 2H), 6.08 (m, 1H), 5.48-5.56 (m, 2H), 5.34 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.35 (t, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 2.78-2.83 (m, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.04-2.23 (m, 6H), 0.86-0.97 (m, 6H).

Ejemplo HO



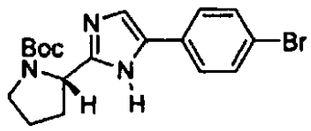
Metil éster del ácido {2-Metil-1-[2-(5-{4-[6-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-naftalen-2-il]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-propil}-carbámico



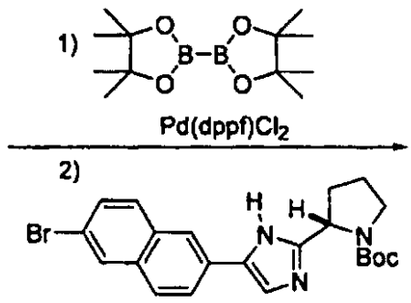
Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-2-fenil- acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4- il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2- il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil- propil]-carbámico

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2R)-(2-Metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico. Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento para el metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2S)-(2-Metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico usando ácido (*R*)-metoxicarbonilamino-fenil-acético (0.02 g, 0.09 mmol, 1.5 equiv.) para dar metil éster del ácido [1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (0.03 g, 58%) como un polvo blanco. LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{47}H_{50}N_8O_6$: 822.4 (M $^+$); Encontrado: 823.8 (M+H$^+$). RMN ^{1}H: 400 MHz, ($CDCl_3$) δ: (Mezcla de rotómeros) 7.62-7.87 (m, 9H), 7.29-7.43 (m, 6H), 7.18 (s, 2H), 6.09 (m, 1H), 5.46 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.33 (t, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 2.83-2.93 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.92-2.23 (m, 6H), 0.86-0.97 (m, 6H).

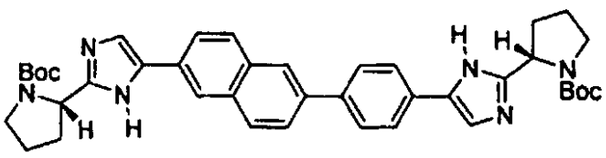
Ejemplo HP



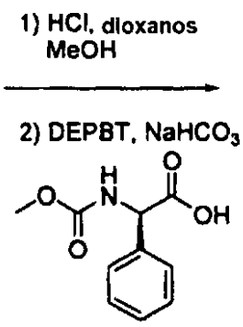
terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

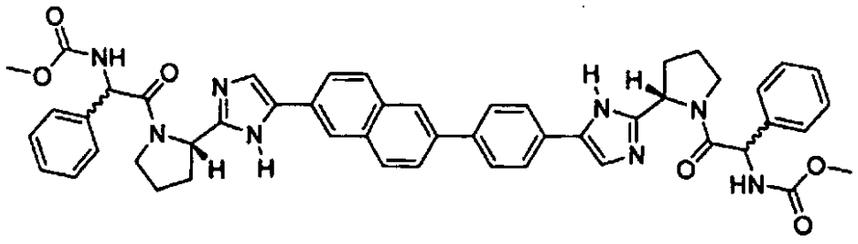


terc-butil éster del ácido 2-[5-(6-Bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico



terc-butil éster del ácido 2-[5-(6-{4-[2-(1-terc- butiloxicarbonil-pirrolidin-2- il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}- naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico





Metil éster del ácido [2-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}- naftalen-2-il)-fenil]- 1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-il)-2-oxo-1-fenil-etil]-carbámico

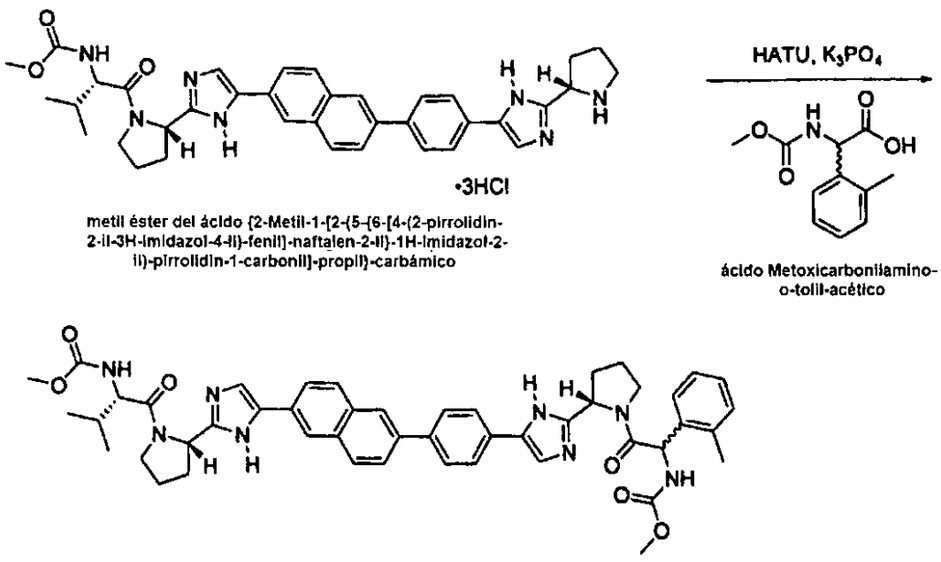
terc-butil éster del ácido 2-[5-(6-{4-[2-(1-terc-butiloxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-

carboxílico. A una solución de *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (0.39 g, 1.0 mmol) y bis(pinacolato) diborano (0.31 g, 1.2 mmol, 1.2 equiv.) en dioxano (5 mL) se le agregó KOAc (0.30 g, 3.0 mmol, 3 equiv.) y $Pd(dppf)Cl_2$ (0.04 g, 0.05 mmol, 0.05 equiv.). La suspensión fue desgasificada con argón por 5 minutos y se calentó hasta 85 °C por 2.5 horas. La solución resultante fue enfriada hasta temperatura ambiente y *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(6-Bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (0.45 g, 1.0 mmol, 1 equiv.) y se agregó K_3PO_4 (acuoso, 2 M, 1.75 mL, 3.5 mmol, 3.5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C por 6 horas. La suspensión fue filtrada a través de CELITA y concentrada. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía de columna (SiO_2, 50→100% EtOAc en Hexanos (2% MeOH)) y HPLC preparativa (Gemini, 15→40% MeCN en H_2O (0.1% ácido fórmico)) para dar *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(6-{4-[2-(1-terc-butiloxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (0.07 g, 10%) como un polvo blanco. LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{40}H_{46}N_6O_4$: 674.4 (M^+); Encontrado: 675.6 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido [2-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-il)-2-oxo-1-fenil-etil]-carbámico. A una suspensión de *terc*-butil éster del ácido 2-[5-(6-{4-[2-(1-terc-butiloxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (0.07 g, 0.09 mmol) en MeOH (0.1 mL) se le agregó HCl en dioxanos (4 M, 1.5 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 hora y se basificó con NaOH (2 N). El producto crudo se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos fueron combinados, secados sobre Na_2SO_4 y concentrados. Entonces se agregaron ácido (*R*)-Metoxicarbonilamino-fenil-acético (0.08 g, 0.4 mmol, 4.4 equiv.) y DMF (1.0 mL), seguidos por DEPBT (0.12 g, 0.4, 4 equiv.) y $NaHCO_3$ (0.04 g, 0.43 mmol, 4 equiv.). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente por 7 días. La mezcla de reacción fue purificada mediante HPLC preparativa

(Gemini, 15→40% MeCN en H_2O (0.1% ácido fórmico)) y luifilizada para dar metil éster del ácido [2-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-il)-2-oxo-1-fenil-etil]-carbámico (0.04 g, 49%) como un polvo blanco. LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{50}H_{48}N_8O_6$: 856.4 (M $^+$); Encontrado: 858.1 (M+H$^+$). RMN ^{1}H: 400 MHz, ($CDCl_3$) δ: (Mezcla de rotómeros) 10.32-10.45 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72-7.98 (m, 8H), 7.19-7.50 (m, 12H), 6.07 (m, 2H), 5.28-5.55 (m, 4H), 3.73 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 2.86-2.96 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.92 (m, 2H).

Ejemplo HQ



metil éster del ácido {2-Metil-1-[2-(5-{6-[4-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-fenil]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-propil}-carbámico

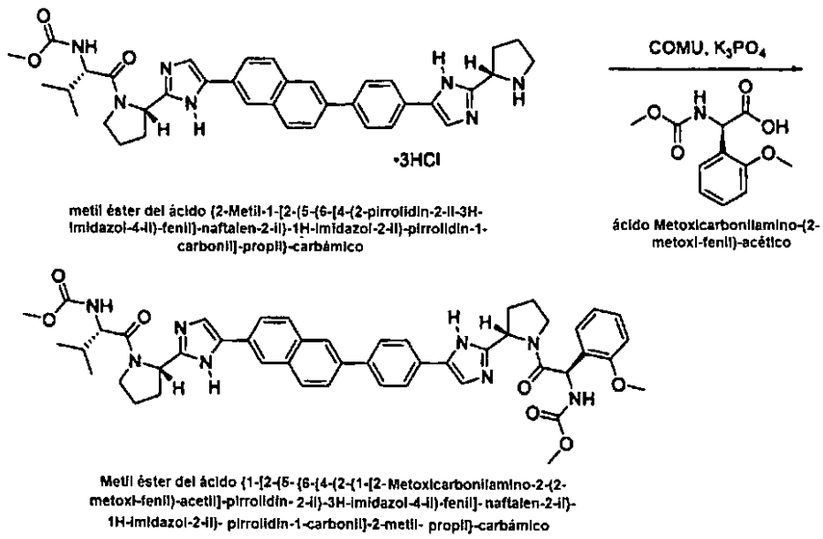
ácido Metoxicarbonilamino-o-tolil-acético

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-2-o-tolil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-2-o-tolil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico. Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento para metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2S)-(2-

Metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico usando ácido metoxicarbonilamino-o-tolil-acético (0.03 g, 0.12 mmol, 1.75 equiv.) para dar metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-2-o-tolil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (0.03 g, 50%) como un polvo blanco. LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{48}H_{52}N_8O_6$: 836.4 (M $^+$); Encontrado: 837.4 (M+H$^+$). RMN ^{1}H: 400 MHz, ($CDCl_3$) δ: (Mezcla de diastereómeros) 7.61-8.00 (m, 16H), 7.18-7.41 (m, 12H), 7.10 (s, 2H), 5.28-5.63 (m, 10H), 4.36 (t, 2H), 3.72-3.86 (m, 4H), 3.68 (s, 6H), 3.66 (s, 6H), 2.79-3.07 (m, 8H), 2.50 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (m, 4H), 1.86-2.28 (m, 8H), 0.88-0.94 (m, 12H).

Ejemplo HR



metil éster del ácido {2-Metil-1-[2-(5-{6-[4-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-fenil]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-propil}-carbámico

ácido Metoxicarbonilamino-(2-metoxi-fenil)-acético

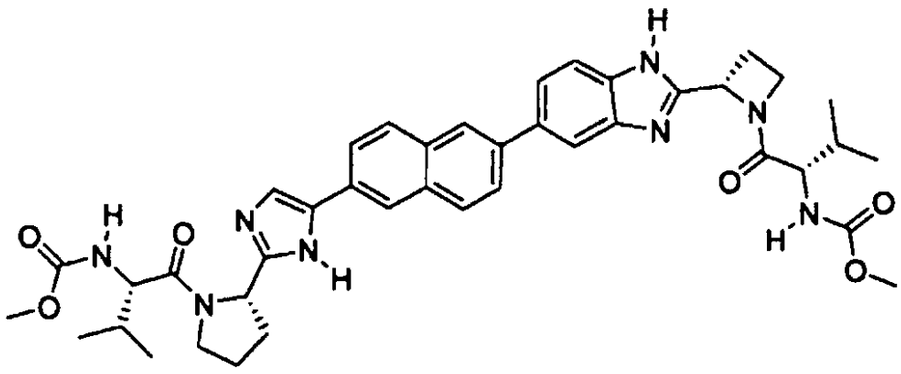
Metil éster del ácido {1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-Metoxicarbonilamino-2-(2-metoxi-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-fenil]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

Metil éster del ácido {1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-Metoxicarbonilamino-2-(2-metoxi-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-fenil]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico. A una solución de metil éster del ácido {2-Metil-1-[2-(5-{6-[4-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-fenil]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-propil}-carbámico (0.04 g,

0.05 mmol) y ácido (*S*)-Metoxicarbonilamino-(2-metoxi-fenil)-acético (0.02 g, 0.08 mmol, 1.5 equiv.) en CH_2Cl_2 (0.5 mL) se le agregó K_3PO_4 (0.03 g, 0.15 mmol, 3 equiv.). La suspensión fue enfriada hasta 0 °C y COMU (0.03 g, 0.06 mmol, 1.25 equiv.) y la reacción se agitó a 0 °C por 1 hora. La suspensión se diluyó con CH_2Cl_2 y filtro. El filtrado fue concentrado y el producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (Gemini, 15→40% MeCN en H_2O (0.1% ácido fórmico)) y liofilizado para dar metil éster del ácido {1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-Metoxicarbonilamino-2-(2-metoxi-fenil)-acetil]-pirrolidin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-fenil]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (0.02 g, 50%) como un polvo blanco. LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{48}H_{52}N_8O_7$: 852.4 (M^+); Encontrado: 853.6 ($M+H^+$). RMN ^{1}H: 400 MHz, (acetone-d_6) δ: (Mezcla de rotómeros) 10.96-11.01 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.73-7.89 (m, 7H), 7.35-7.48 (m, 4H), 7.33 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.36 (d, 1H), 5.91 (d, 1H), 5.21-5.26 (m, 3H), 4.29 (t, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.78-3.93 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.30 (q, 2H), 2.59-2.65 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 1.90-2.21 (m, 6H), 0.85-0.93 (m, 6H).

Ejemplo HS

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3*H*-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-azetidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

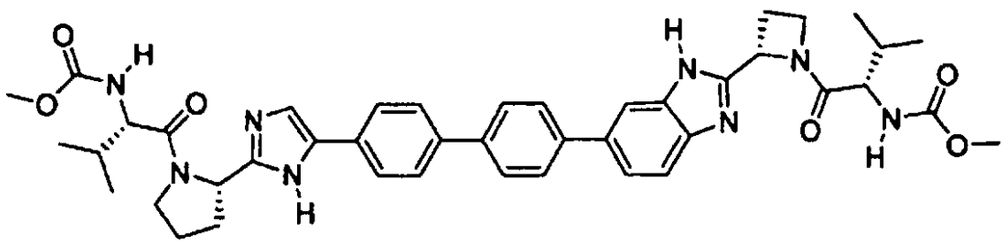


metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-azetidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

El metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-azetidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico se preparó siguiendo el método **YYY** sustituyendo 1-terc-butil éster del ácido azetidin-1,2-dicarboxílico por 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico. $C_{41}H_{48}N_8O_6$ calculado 748.4 observado $[M + 1]^+$ 749.4; TA = 1.59 min. ^1H (DMSO-d6): δ = 8.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 8.16 (m, 2H), 8.04 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.49 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.15 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.78 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.76 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.41 (m,1H), 2.17 – 2.08 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 0.83 (m, 6H).

Ejemplo HT

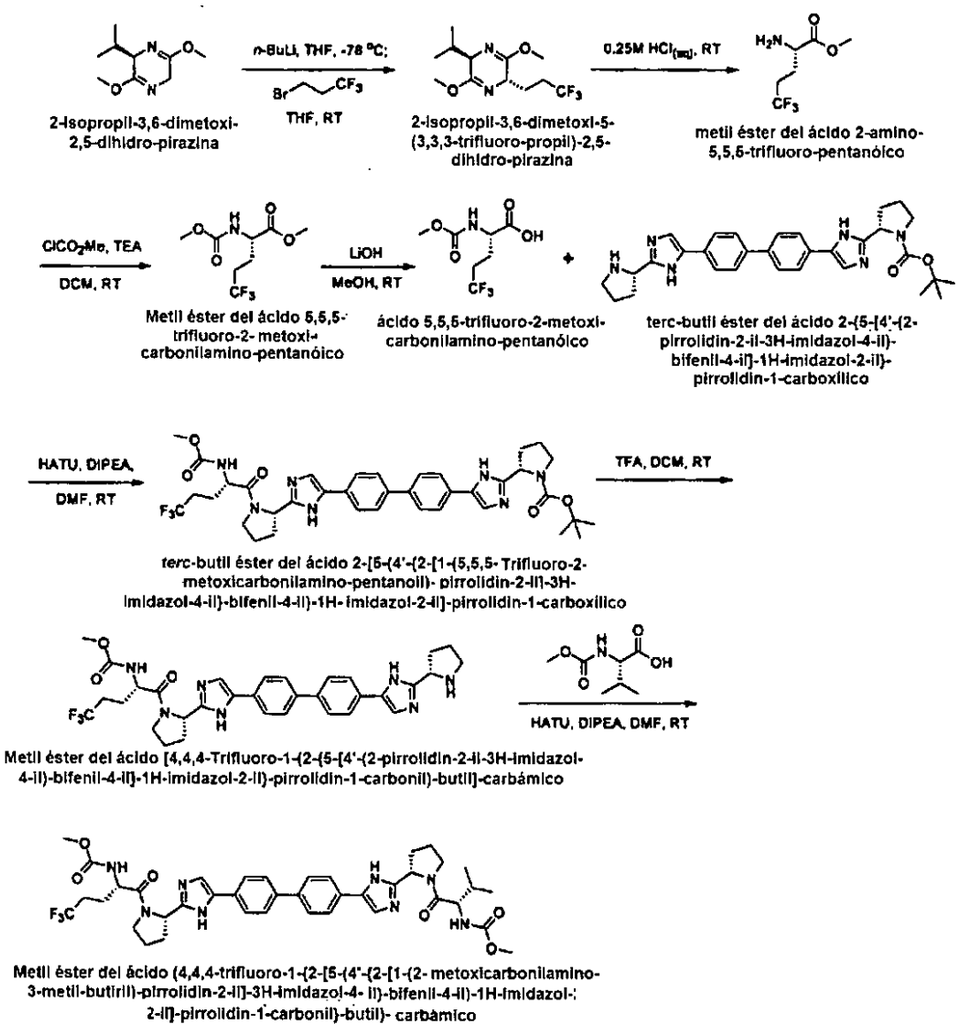
Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-azetidin-2-il]-3*H*-benzoimidazol-5-il}-bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico



Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-azetidin-2-il]-3*H*-benzoimidazol-5-il}-bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

El metil éster del ácido (1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-azetidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico se preparó siguiendo el método **YYY** sustituyendo el 1-terc-butil éster del ácido azetidin-1,2-dicarboxílico por 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico. $C_{43}H_{50}N_8O_6$: calculado 774.4 observado $[M + 1]^+$ 775.8; TA = 1.66 min. ^1H (DMSO-d6): δ = 8.11 (s, 1H), 7.91 (m, 3H), 7.86 (m, 5H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.47 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.18 – 2.03 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 0.83 (m, 6H).

Ejemplo HU



2-Isopropil-3,6-dimetoxi-5-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,5-dihidro-pirazina: A una solución agitada de 2-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidro-pirazina (1 mL, 5.58 mmol) en THF (13.5 mL) bajo argón a -78° C se le agregó una solución de *n*-butillitio (2.5 M, 2.3 mL, 5.75 mmol). La solución se agitó a -78° C por 30 minutos. Se agregó lentamente una solución de 1-yodo-3,3,3-trifluoropropano (925 µL, 5.87 mmol) en THF (11.5 mL). La solución resultante se agitó a -78° C por 5 horas, se tibió hasta temperatura ambiente y diluyó con etil acetato. La

capa orgánica fue lavada sucesivamente con solución saturada acuosa de NH_4Cl, agua y salmuera. La capa orgánica fue entonces secada ($MgSO_4$), concentrada y purificada mediante cromatografía instantánea para dar 2-isopropil-3,6-dimetoxi-5-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,5-dihidro-pirazina (915 mg, 59%). RMN ^1H: 400 MHz, ($CDCl_3$) δ: 4.04-3.99 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.18-2.04 (m, 3H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.

Metil éster del ácido 5,5,5-trifluoro-2-metoxicarbonilamino-pentanóico: Una solución de 2-isopropil-3,6-dimetoxi-5-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,5-dihidro-pirazina (725 mg, 2.59 mmol) en HCl 0.25N se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La solución acuosa se lavó una vez con etil acetato. El enjuague de etil acetato fue descartado y la capa acuosa fue basificada hasta pH~10 con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo dos veces con etil acetato. Los orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados ($MgSO_4$) y concentrados para dar el metil éster del ácido (2S)-amino-5,5,5-trifluoro-pentanóico crudo contaminado con metil éster de D-valina. El material crudo se disolvió en diclorometano (20 mL) y se enfrió hasta 0° C. Se añadieron sucesivamente trietilamina (1.75 mL, 12.6 mmol) y metil cloroformiato (480 µL, 6.2 mmol) a la solución. Después de 1 hora la reacción fue concentrada y purificada mediante cromatografía instantánea para dar metil éster del ácido 5,5,5-trifluoro-2-metoxi-carbonilamino-pentanóico (465 mg, 74%). RMN ^1H: 400 MHz, ($CDCl_3$) δ: 5.27 (br, 1 H), 4.42 (br, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.29-2.09 (m, 3H), 1.94-1.84 (m, 1H) ppm.

***terc*-butil éster del ácido 2-[5-(4'-{2-[1-(5,5,5-Trifluoro-2-metoxicarbonilamino-pentanoil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico:** A una solución de metil éster del ácido 5,5,5-trifluoro-2-metoxicarbonilamino-pentanóico (194 mg, 0.80 mmol) en metanol (3 mL) se le agregó una solución acuosa de LiOH (1M, 2 mL, 2 mmol).

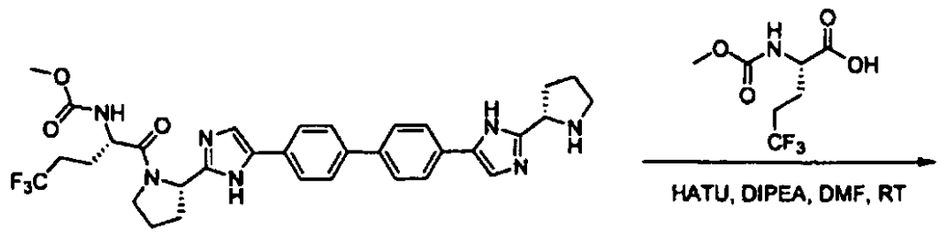
La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 45 minutos y luego se lavó con etil acetato. El lavado de etil acetato fue descartado y la capa acuosa se acidificó con HCl concentrado. La capa acuosa acidificada se extrajo dos veces con etil acetato. Los orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados ($MgSO_4$), y concentrados para dar el ácido 5,5,5-Trifluoro-2-metoxi-carbonilamino-pentanóico limpio. A una solución del ácido pentanóico en dimetilformamida (2 mL) se le agregó HATU (300 mg, 0.79 mmol). Después de agitación por 5 minutos, se agregó una solución de terc-butil éster del ácido 2-{5-[4'-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (412 mg, 0.79 mmol) en dimetilformamida (1.9 mL) a la reacción, seguida inmediatamente por diisopropiletilamina (275 µL, 1.58 mmol). La reacción se agitó por 1 hora a temperatura ambiente, luego se diluyó con etil acetato. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada ($MgSO_4$), concentrada y purificada mediante cromatografía instantánea para dar terc-butil éster del ácido 2-[5-(4'-{2-[1-(5,5,5-trifluoro-2-metoxicarbonilamino-pentanoil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (340 mg, 59%). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{38}H_{44}F_3N_7O_5$: 735.34; observado $[M+1]^+$: 736.05.

Metil éster del ácido [4,4,4-Trifluoro-1-(2-{5-[4'-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-butil]-carbámico: A una solución de terc-butil éster del ácido 2-[5-(4'-{2-[1-(5,5,5-trifluoro-2-metoxicarbonilamino-pentanoil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (340 mg, 0.46 mmol) en diclorometano (5 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (1 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas y luego se concentró completamente. El residuo resultante se disolvió en diclorometano y se lavó tres veces con solución saturada acuosa de $NaHCO_3$. La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$), y concentrada para dar la pirrolidina libre cruda (270 mg, 92%), que estaba lo

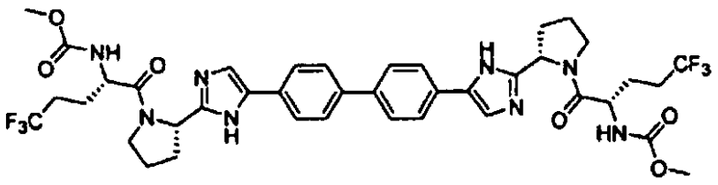
suficientemente limpia para usar sin purificación adicional. LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{33}H_{36}F_3N_7O_3$: 635.28; observado $[M+1]^+$: 636.17.

Metil éster del ácido (4,4,4-trifluoro-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-butil)-carbámico: A una solución de metil éster del ácido [4,4,4-Trifluoro-1-(2-{5-[4'-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-butil]-carbámico crudo (125 mg, 0.20 mmol) en dimetilformamida (0.6 mL) se le agregó una solución de ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (38 mg, 0.22 mmol) y HATU (82 mg, 0.22 mmol) en dimetilformamida (0.6 mL). Entonces se añadió diisopropiletilamina (70 µL, 0.40 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La solución fue concentrada y purificada mediante HPLC preparative de fase reversa (Gemini, 15 a 50% ACN/H_2O + 0.1% HCO_2H) para dar metil éster del ácido (4,4,4-trifluoro-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-butil)-carbámico (73 mg, 47%). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{40}H_{47}F_3N_8O_6$: 792.85; observado $[M+1]^+$: 794.33. RMN ^1H: 400 MHz, (CD_3OD) δ: 7.82-7.70 (m, 4H), 7.68-7.63 (m, 4H), 7.32-7.31 (m, 2H), 5.20-5.16 (m, 2H), 4.56-4.51 (m, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.51-3.46 (m, 1H), 2.38-1.96 (m, 12H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.01-0.89 (m, 6H) ppm.

Ejemplo HV



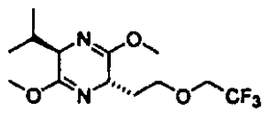
metil éster del ácido [4,4,4-Trifluoro-1-(2-{5-[4'-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-butil]-carbámico



Metil éster del ácido (4,4,4-Trifluoro-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(5,5,5- trifluoro-2-metoxicarbonilamino-pentanoil)-pirrolidin-2-il]- 3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1- carbonil}-butil)-carbámico

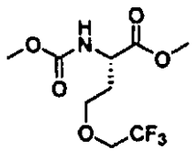
Metil éster del ácido (4,4,4-Trifluoro-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(5,5,5-trifluoro-2-metoxicarbonilamino-pentanoil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-butil)-carbámico: A una solución de metil éster del ácido [4,4,4-Trifluoro-1-(2-{5-[4'-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-butil]-carbámico crudo (115 mg, 0.18 mmol) en dimetilformamida (0.5 mL) se le agregó una solución de ácido 5,5,5-Trifluoro-2-metoxicarbonilamino-pentanóico (44 mg, 0.19 mmol) y HATU (72 mg, 0.19 mmol) en dimetilformamida (0.5 mL). Entonces se adicionó diisopropiletilamina (65 µL, 0.37 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La solución fue concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 15 a 50% ACN/H_2O + 0.1% HCO_2H) para dar metil éster del ácido (4,4,4-Trifluoro-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(5,5,5-trifluoro-2-metoxicarbonilamino-pentanoil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-butil)-carbámico (35 mg, 23%). LCMS-ESI$^+$:

calculado para $C_{40}H_{44}F_6N_8O_6$: 846.82; observado $[M+1]^+$: 847.34. RMN ^1H: 400 MHz, (CD_3OD) δ: 7.81-7.72 (m, 4H), 7.67-7.64 (m, 4H), 7.38-7.32 (m, 2H), 5.20-5.16 (m, 2H), 4.55-4.51 (m, 2H), 3.91-3.86 (m, 4H), 3.67 (s, 6H), 2.38-2.20 (m, 8H), 2.18-1.79 (m, 8H) ppm.



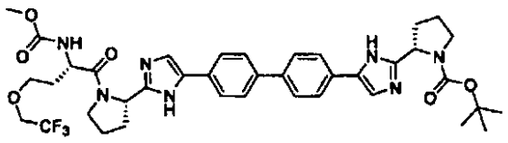
2-isopropil-3,6-dimetoxi-5-[2-(2,2,2-trifluoro-ethoxi)-etil]-2,5-dihidro-pirazina

2-isopropil-3,6-dimetoxi-5-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-etil]-2,5-dihidro-pirazina: Este compuesto se preparó en 65% de rendimiento mediante el mismo procedimiento que 2-isopropil-3,6-dimetoxi-5-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,5-dihidro-pirazina, sustituyendo 1-yodo-3,3,3-trifluoropropano con 2-(2-Bromoetoxi)-1,1,1-trifluoroetano. RMN ^1H: 400 MHz, ($CDCl_3$) δ: 4.11-4.05 (m, 1H), 3.95 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 3.86-3.75 (m, 3H), 3.74-3.66 (m, 7H), 2.30-2.18 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.



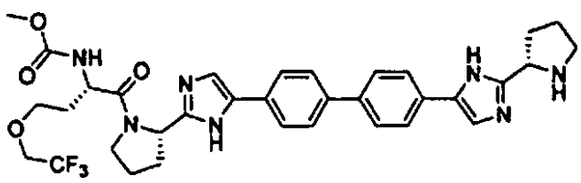
Metil éster del ácido 2-metoxicarbonilamino-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-butírico

Metil éster del ácido 2-metoxicarbonilamino-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-butírico: Este compuesto se preparó mediante el mismo procedimiento que el metil éster del ácido 5,5,5-Trifluoro-2-metoxicarbonilamino-pentanóico, usando 2-Isopropil-3,6-dimetoxi-5-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-etil]-2,5-dihidropirazina como el material de partida. RMN ^1H: 400 MHz, ($CDCl_3$) δ: 5.51-5.43 (br, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 3.83-3.63 (m, 10H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H) ppm.



terc-butil éster del ácido 2-{5-[4'-(2-{1-[2-Metoxicarbonilamino-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-butiril]-pirrolidin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico

terc-butil éster del ácido 2-{5-[4'-(2-{1-[2-Metoxicarbonilamino-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-butiril]-pirrolidin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico: Este compuesto se preparó en 74% de rendimiento mediante el mismo procedimiento que terc-butil éster del ácido 2-[5-(4'-{2-[1-(5,5,5-Trifluoro-2-metoxicarbonilamino-pentanoil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico, usando metil éster del ácido 2-metoxicarbonilamino-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-butírico como el material de partida. LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{39}H_{46}F_3N_7O_6$: 765.35; observado $[M+1]^+$: 766.12.

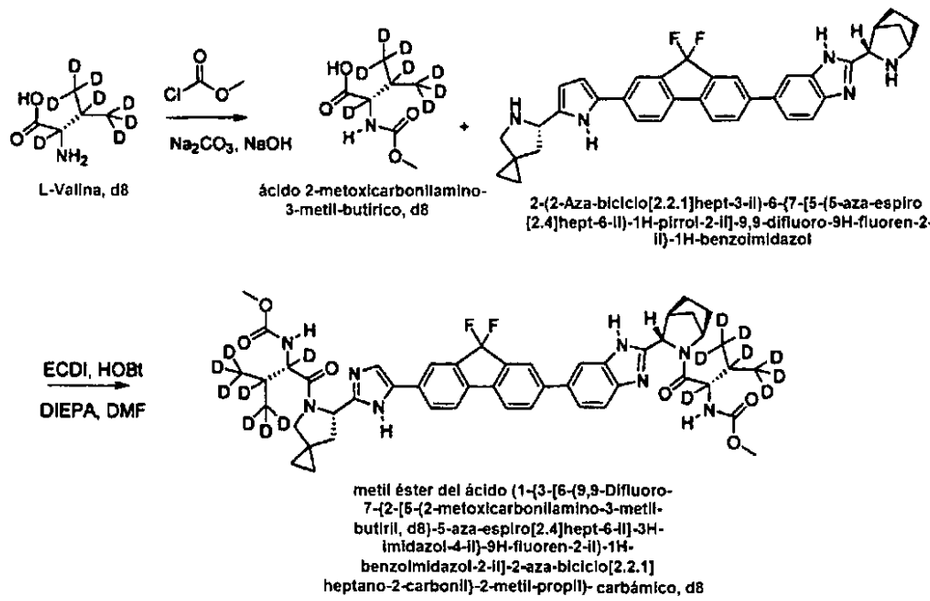


Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4'-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-propil]-carbámico

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4'-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-propil]-carbámico: Este compuesto se preparó mediante el mismo procedimiento que metil éster del ácido [4,4,4-Trifluoro-1-(2-{5-[4'-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-butil]-carbámico, usando terc-butil éster del ácido 2-{5-[4'-(2-{1-[2-Metoxicarbonilamino-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-

butiril]-pirrolidin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico como el material de partida. LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{34}H_{38}F_3N_7O_4$: 665.29; observado $[M+1]^+$: 666.20.

Ejemplo HW



A una solución de L-valina, d8 (Cambridge Isotope Laboratories, 0.4949 g) en hidróxido de sodio 1N (3.95 mL) se le agregó carbonato de sodio (0.419 g). La solución fue enfriada hasta 0°C y se añadió metil cloroformiato (0.289 mL) por gotas durante 30 minutos y la mezcla de reacción se agitó por 3 h a 0°C. La mezcla de reacción fue lavada con etil éter (3 x 15 mL) y la capa acuosa fue acidificada hasta pH =1 con HCl concentrado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 15 mL) y las capas orgánicas fueron secadas ($MgSO_4$) y concentradas para dar ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico, d8 como un sólido blanco (0.5681 g).

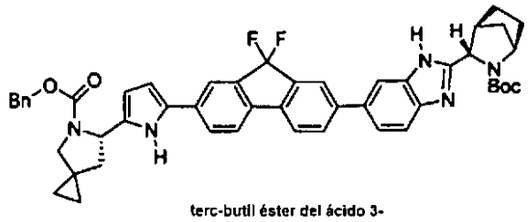
LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_7H_5D_8NO_4$: 184.2 ($M+H^+$); Encontrado: 184.0 ($M+H^+$).

Una solución de hidroxibenzotriazol (0.242 g), 1-(3-dimetilaminpropil)-3-etilcarbodiimida-HCl (0.328 g) y ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico, d8 (0.315g) en DMF (5.0 mL) se agitó a TA por 1 hr. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y se agregó una solución de 2-(2-Aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il)-6-{7-[5-(5-aza-espiro[2.4]hept-6-il)-1H-pirrol-2-il]-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il}-1H-benzoimidazol en DMF (2.0 mL), seguido por la adición por gotas de diisopropiletilamina durante 15 min. La mezcla de reacción se tibió hasta TA durante la noche, se diluyó con etil acetato y se lavó con salmuera, salmuera/solución de bicarbonato de sodio saturado (1:1) y las capas acuosas se retro-extrajeron con etil acetato. La capa orgánica combinada fue secada ($MgSO_4$), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 0 a 5% metanol/etil acetato), luego purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 25 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). Las fracciones que contienen el producto fueron recolectadas y tratadas con solución de bicarbonato de sodio saturado a 0 °C por 1h. El producto se extrajo con etil acetato (2x), la capa orgánica combinada fue secada ($MgSO_4$), concentrada y liofilizada de ACN/H_2O para dar metil éster del ácido (1-{3-[6-(9,9-Difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril, d8)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico, d8 como un polvo blanco (0.3947)

RMN ^1H: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ: 12.13 (s, 1H), 11.77 (s, 1H), 8.1 – 7.1 (m, 12H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.2-5.1 (m, 1 H), 4.60 (d, J=4.5 Hz, 1H, 4.48 (s, 1H), 3.8-3.6 (m, 2H), 3.48 (s, 6H), 2.60 (s, 1H), 2.40-2.01 (m, 10H), 0.64-0.52 (m, 4 H).

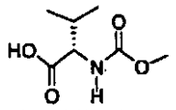
LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{49}H_{38}D_{16}F_2N_8O_6$: 906.1 ($M+H^+$); Encontrado: 905.6 ($M+H^+$).

Ejemplo HX



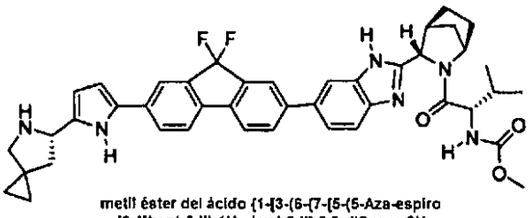
terc-butil éster del ácido 3-(6-{7-[5-(5-Benziloxicarbonil-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il)-1H-pirrol-2-il]-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il}-1H- benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo [2.2.1]heptano-2-carboxílico

1. HCl, dioxano
2. ECDI, HOBt, DIEPA, DMF



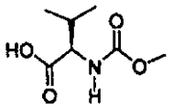
ácido 2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butírico

3. Pd/C, H_2, wet iPA



metil éster del ácido {1-[3-(6-{7-[5-(5-Aza-espiro [2.4]hept-6-il)-1H-pirrol-2-il]-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-2-metil-propil)-carbámico

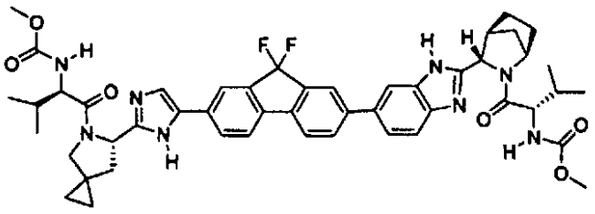
1. Pd/C, H_2, wet iPA
2. ECDI, HOBt, DIEPA, DMF



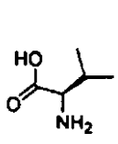
ácido 2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butírico

ECDI, HOBt

DIEPA, DMF

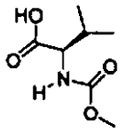


metil éster del ácido (1-{3-[6-(9,9- Difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)- 5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-Imidazol-4-il}-9H-fluoren-2-il)-1H- benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo [2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil- propil)-carbámico



D-Valina

Na_2CO_3, NaOH



ácido 2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butírico

A una solución de terc-butil éster del ácido 3-(6-{7-[5-(5-Benziloxicarbonil-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il)-1H-pirrol-2-il]-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (1.0 g), en CH_2Cl_2 (10 mL) a 0 °C se le agregó HCl 4N en dioxano (2.0 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 5 minutos, luego se tibió hasta ta. Después de agitación por 1.5 h, la mezcla de reacción fue concentrada y secada durante la noche al vacío para dar un polvo blanco opaco (0.8826 g). El polvo fue suspendido en etil acetato y solución de bicarbonato de sodio saturado y se agitó por 1h. La capa acuosa se extrajo con etil acetato (2x), se secó ($MgSO_4$), y concentró. Una porción de este residuo se usó en el siguiente paso. Una solución de hidroxibenzotriazol (40 mg), 1-(3-dimetilaminepropil)-3-etilcarbodiimida-HCl (57 mg) y ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (54 mg) en DMF (0.5 mL) y CH_2Cl_2 (0.5 mL) se agitó a 0°C por 1 hr. Esta solución se agregó a una solución de la amina anterior (150 mg) en DMF (0.5 mL) y CH_2Cl_2 (0.5 mL) a -20°C y se agitó a esta temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con etil acetato y se lavó con salmuera, salmuera/solución de bicarbonato de sodio saturado (1:1) y las capas acuosas se retro-extrajeron con etil acetato. La capa orgánica combinada fue secada ($MgSO_4$), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 0 a 5% metanol/etil acetato) para bencil éster del ácido 6-[5-(9,9-Difluoro-7-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico como una espuma amarilla (127 mg).

LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{50}H_{49}F_2N_7O_5$: 865.96 ($M+H^+$); Encontrado: 866.3 ($M+H^+$).

Una mezcla de bencil éster del ácido 6-[5-(9,9-Difluoro-7-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-

carboxílico (127 mg) y paladio sobre carbón al 10%, húmedo (29 mg) en etanol (4 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno por 18 h. Se agregó más y paladio sobre carbono al 10%, húmedo (50 mg) y la reacción continuó por 30 h. La mezcla de reacción fue filtrada a través de un cojín de CELITA, concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 5 a 20% metanol/diclorometano) para dar metil éster del ácido {1-[3-(6-{7-[5-(5-Aza-espiro[2.4]hept-6-il)-1H-pirrol-2-il]-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico como una pelicula amarilla pálida (21 mg).

LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{42}H_{43}F_2N_7O_3$: 732.8 ($M+H^+$); Encontrado: 732.4 ($M+H^+$).

Una solución de hidroxibenzotriazol (5.4 mg), 1-(3-dimetilaminepropil)-3-etilcarbodiimida-HCl (7.7 mg) y ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (7.0 mg) en DMF (0.2 mL) y CH_2Cl_2 (0.2 mL) se agitó a 0°C por 1 hr. Esta solución se se agregó a una solución de metil éster del ácido {1-[3-(6-{7-[5-(5-Aza-espiro[2.4]hept-6-il)-1H-pirrol-2-il]-9,9-difluoro-9H-fluoren-2-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (21 mg) en DMF (0.4 mL) y CH_2Cl_2 (0.4 mL) a -25°C y se agitó a esta temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con etil acetato y se lavó con salmuera, salmuera/solución de bicarbonato de sodio saturado (1:1) y las capas acuosas se retro-extrajeron con etil acetato. La capa orgánica combinada fue secada ($MgSO_4$), concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 25 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). Las fracciones que contienen el producto fueron recolectadas, diluidas con etil acetato y tratadas con solución de bicarbonato de sodio saturado a por 1h. El producto se extrajo con etil acetato (2x), la capa orgánica combinada fue secada ($MgSO_4$), concentrada y liofilizada desde ACN/H_2O hasta metil éster del ácido (1-{3-[6-(9,9-Difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-

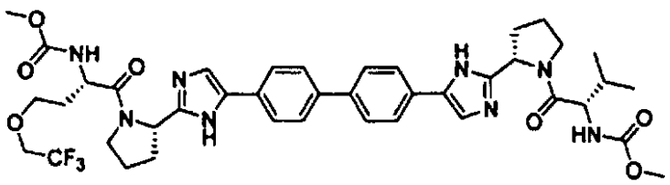
aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico como un polvo blanco (11.8 mg)

RMN ^{1}H: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ: 12.18 (s, 1H), 12.05 (s 0.5H), 11.48 (s, 0.5H), 8.1 – 7.1 (m, 10H), 5.75 (d, J=4.5 Hz, 0.5H), 5.190 (d, J=4.5 Hz, 0.5H), 4.63 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.12-4.0 (m, 2H), 3.8-3.2 (m , 9H), 2.65 (s, 1H), 2.40-2.01 (m, 27H).

LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{49}H_{54}F_2N_8O_6$: 890.0 (M+H$^+$); Encontrado: 889.4 (M+H$^+$).

A una solución de d-valina, (5.0 g) en hidróxido de sodio 1N (42.7 mL) se le agregó carbonato de sodio (4.53 g). La solución fue enfriada hasta 0°C y se agregó metil cloroformiato (0.289 mL) por gotas durante 2 h y la mezcla de reacción se agitó por 2 h a 0°C. La mezcla de reacción blanca se diluyó con suficiente H_2O para formar una solución incolora y se lavó con etil éter (3 x 30 mL). La capa acuosa fue acidificada hasta pH =2 con HCl concentrado para un precipitado blanco que fue recolectado por filtración, lavado con H_2O y secajo a alto vacío para dar ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico como un sólido blanco cristalino (4.668 g). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_7H_{13}NO_4$: 176.2 (M+H$^+$); Encontrado: 175.9 (M+H$^+$).

Ejemplo HY

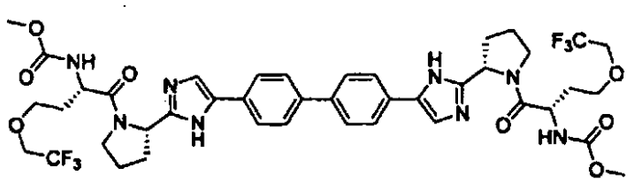


Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4'-(2-{1-[2-Metoxicarbonilamino-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-butiril]-pirrolidin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4'-(2-{1-[2-Metoxicarbonilamino-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-butiril]-pirrolidin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-il]-1H-

imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Este compuesto se preparó en 45% de rendimiento mediante el mismo procedimiento que el metil éster del ácido (4,4,4-Trifluoro-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-butil)-carbámico, usando metil éster del ácido [1-(2-{5-[4'-(2-Pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-propil]-carbámico como el material de partida. LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{41}H_{49}F_3N_8O_7$: 822.87; observado $[M+1]^+$: 823.45. RMN ^{1}H: 400 MHz, (CD_3OD) δ: 7.82-7.72 (m, 4H), 7.69-7.65 (m, 4H), 7.38-7.32 (m, 2H), 5.22-5.16 (m, 2H), 4.65-4.61 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 4.04-3.84 (m, 6H), 3.72-3.48 (m, 8H), 2.39-1.98 (m, 10H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.01-0.89 (m, 6H) ppm.

Ejemplo HZ

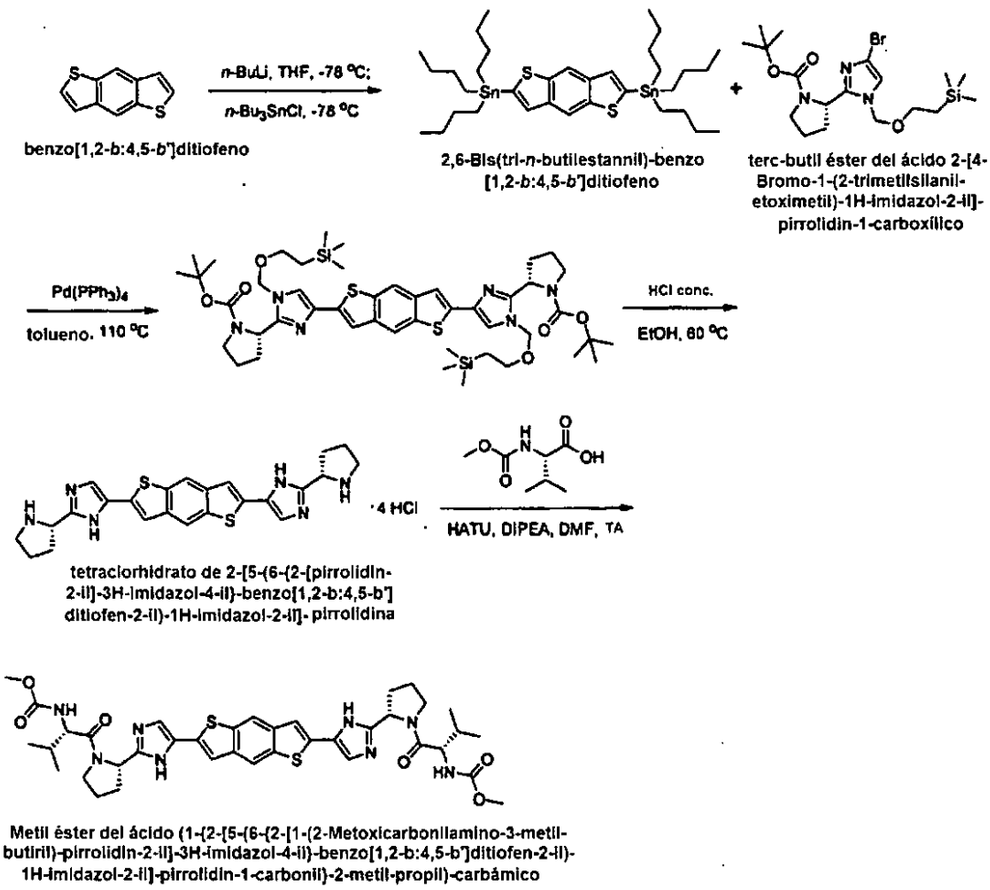


Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4'-(2-{1-[2-Metoxicarbonilamino-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-butiril]-pirrolidin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-propil]-carbámico

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[4'-(2-{1-[2-Metoxicarbonilamino-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-butiril]-pirrolidin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-propil]-carbámico: Este compuesto se preparó en 27% de rendimiento mediante el mismo procedimiento que el metil éster del ácido (4,4,4-Trifluoro-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(5,5,5-trifluoro-2-metoxicarbonilamino-pentanoil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-butil)-carbámico, usando metil éster del ácido [1-(2-{5-[4'-(2-Pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-bifenil-4-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-propil]-carbámico como

el material de partida. LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{42}H_{48}F_6N_8O_8$: 906.87; observado $[M+1]^+$: 907.45. RMN ^1H: 400 MHz, (CD_3OD) δ: 7.73-7.65 (m, 4H), 7.62-7.59 (m, 4H), 7.38-7.35 (m, 2H), 5.14-5.10 (m, 2H), 4.55-4.51 (m, 2H), 3.86-3.77 (m, 8H), 3.63-3.43 (m, 10H), 2.34-2.24 (m, 2H), 2.22-1.87 (m, 8H), 1.86-1.68 (m, 2H) ppm.

Ejemplo IA



2,6-Bis(tri-*n*-butilestannil)-benzo[1,2-*b*:4,5-*b*']ditiofeno: A una solución agitada de benzo[1,2-*b*:4,5-*b*']ditiofeno (820 mg, 4.3 mmol) en THF (100 mL) bajo argón a -78° C se le agregó una solución de *n*-butillitio (2.5 M, 3.44 mL, 8.6

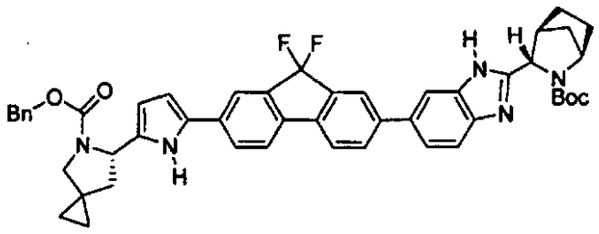
mmol). La solución se agitó a -78° C por 30 minutos y luego se tibió hasta -20° C por 30 minutos. Se agregó cloruro de Tri-*n*-butilestaño (2.34 mL, 8.6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -20° C por 30 minutos y luego se dejó tibiar hasta temperatura ambiente. Después de 16 horas, se añadió hexano y la reacción se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), concentró y purificó mediante cromatografía instantánea (100% hexanos). El 2,6-bis(tri-*n*-butilestannil)-benzo[1,2-*b*:4,5-*b*']ditiofeno (1.4 g, 42%) fue aislado junto con producto contaminado con el benzoditiofeno monoestannilado. RMN ^{1}H: 400 MHz, ($CDCl_3$) δ: 8.27 (s, 2H), 7.38 (s, 2H), 1.65-1.57 (m, 12H), 1.41-1.32 (m, 12H), 1.26-1.11 (m, 12H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 18H) ppm.

2-[5-(6-{2-[pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-benzo[1,2-b:4,5-b']ditiofen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidina totalmente protegida: Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (61 mg, 0.053 mmol) a una solución desgasificada de 2,6-bis(tri-*n*-butilestannil)-benzo[1,2-*b*:4,5-*b*']ditiofeno (202 mg, 0.26 mmol) y terc-butil éster del ácido 2-[4-Bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (260 mg, 0.58 mmol) en tolueno (4 mL). La reacción se sometió a reflujo por 24 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de CELITA y una columna depuradora de paladio (Stratospheres ™ PL-Guanidina MP SPE+, Part #: PL3514-CM89). Los sólidos fueron enjuagados dos veces con tolueno. El filtrado fue concentrado y el producto crudo purificadomediante cromatografía instantánea para dar el producto deseado, totalmente protegido (100 mg, 41%). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{46}H_{68}N_6O_6S_2Si_2$: 920.42; observado $[M+1]^+$: 921.45.

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-benzo[1,2-b:4,5-b']ditiofen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Una solución de 2-[5-(6-{2-[pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-benzo[1,2-b:4,5-b']ditiofen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidina totalmente protegida (100 mg, 0.11 mmol), etanol (4 mL) y HCl

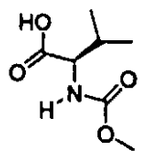
concentrado (1 mL) se calentó hasta 60° C por 16 horas. La reacción fue concentrada y el material crudo se disolvió en DCM (10 mL). Esta solución fue concentrada para dar tetraclorhidrato de 2-[5-(6-{2-[pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-benzo[1,2-b:4,5-b']ditiofen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidina crudo . A este material se le agregó una solución de ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metilbutírico (38 mg, 0.22 mmol) y HATU (83 mg, 0.22 mmol) en DMF (1.5 mL). A la solución resultante se le agregó diisopropiletilamina (190 µL, 1.1 mmol). Después de agitación por 2 horas a temperatura ambiente, la reacción fue concentrada y purificada dos veces mediante HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 10 a 45% ACN/H_2O + 0.1% HCO_2H). Las fracciones de producto se pasaron a través de una columna de base libre (STRATOSPHERES™ PL-HCO_3MP SPE, Part #: PL3540-C603) y liofilizaron para dar metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-benzo[1,2-b:4,5-b']ditiofen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (29 mg, 34%). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{38}H_{46}N_8O_6S_2$: 774.95; observado $[M+1]^+$: 775.96. RMN ^1H: 400 MHz, (CD_3OD) δ: 8.16-8.11 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 2H), 5.18-5.15 (m, 2H), 4.24 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.04-3.96 (m, 2H), 3.91-3.86 (m, 2H), 3.66 (br s, 6H), 2.38-2.17 (m, 6H), 2.11-1.98 (m, 4H), 1.00-0.89 (m, 12H) ppm.

Ejemplo IB

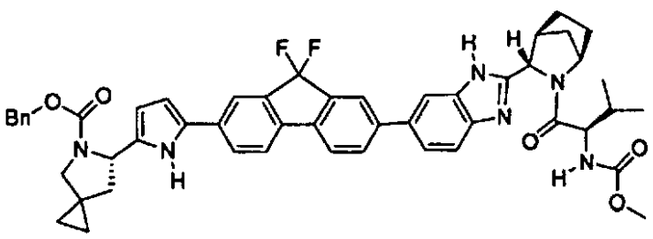


terc-butil éster del ácido 3-(6-{7- [5-(5-Benciloxicarbonil-5-aza- espiro[2.4]hept-6-il)- 1H-pirrol-2-il]-9,9-difluoro -9H-fluoren-2-il}-1H- benzoimidazol-2-il)-2-aza- biciclo [2.2.1]heptano-2-carboxílico

1. HCl, dioxano
2. ECDI, HOBt, DIEPA, DMF

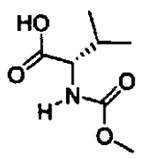


ácido 2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butírico



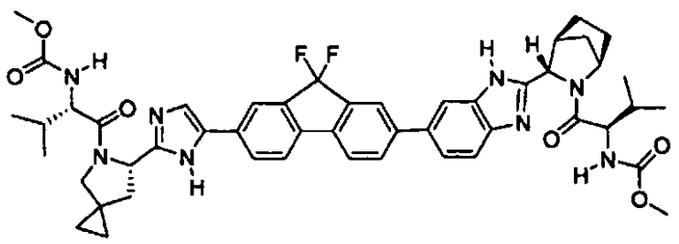
bencil éster del ácido 6-[5- (9,9-Difluoro-7-(2-[2-(2- metoxicarbonilamino-3- metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H- benzoimidazol-5-il)-9H-fluoren-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5- aza-espiro [2.4]heptano-5- carboxílico

1. Pd/C, H_2, iPA húmedo
2. ECDI, HOBt, DIEPA, DMF



ácido 2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butírico

ECDI, HOBt
DIEPA, DMF

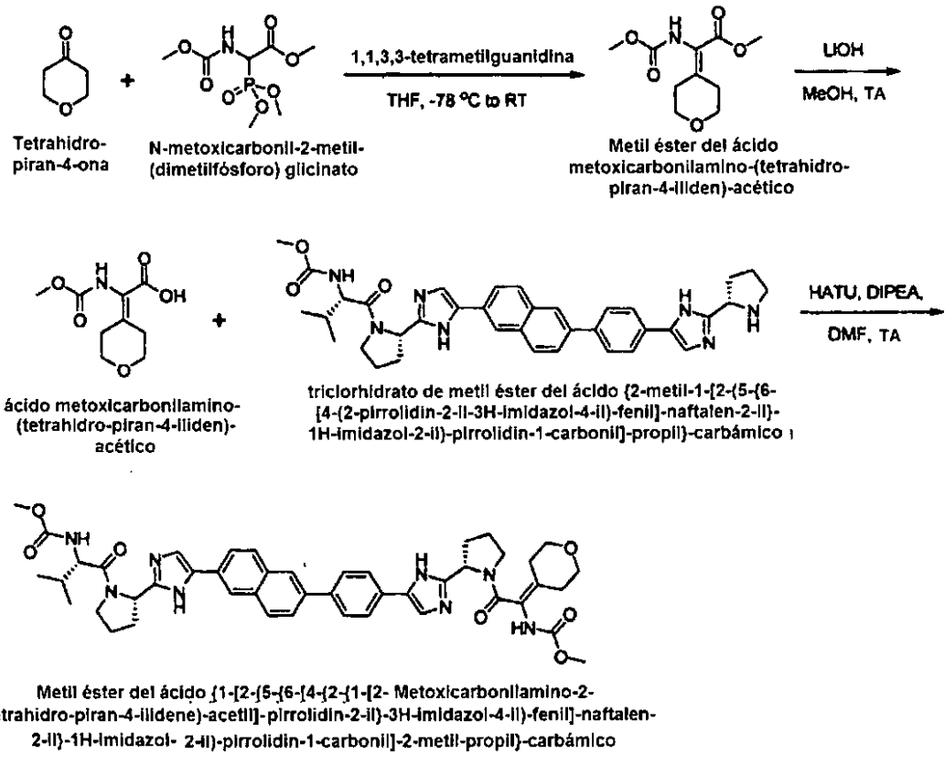


metil éster del ácido (1-{3-[6-(9,9-Difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)- carbámico

El metil éster del ácido (1-{3-[6-(9,9-Difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico se preparó de una manera similar al Ejemplo B para dar el compuesto del título como un polvo blanco (88.9 mg).

RMN ^{1}H: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ: 12.56 (d, J=13.5Hz, 0.5H), 12.04 (d, J=17.1Hz, 0.5H), 11.84 (s, 1H), 8.1 – 7.1 (m, 12H), 5.3-5.1 (m, 1H), 4.8-4.5 (m, 1H), 4.1-3.7 (m, 4H), 3.6-3.2 (m, 20H), 2.8-1.1 (m, 12H), 0.9-0.4 (m , 16H).
LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{49}H_{54}F_2N_8O_6$: 890.0 (M+H$^+$); Encontrado: 889.4 (M+H$^+$).

Ejemplo IC



Tetrahidro-piran-4-ona

N-metoxicarbonil-2-metil-(dimetilfósforo) glicinato

Metil éster del ácido metoxicarbonilamino-(tetrahidro-piran-4-iliden)-acético

ácido metoxicarbonilamino-(tetrahidro-piran-4-iliden)-acético

triclorhidrato de metil éster del ácido {2-metil-1-[2-(5-{6-[4-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-fenil]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-propil}-carbámico

Metil éster del ácido {1-[2-{5-[6-[4-{2-[1-[2- Metoxicarbonilamino-2-(tetrahidro-piran-4-ilidene)-acetil]-pirrolidin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-fenil]-naftalen-2-il}-1H-imidazol- 2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

Metil éster del ácido metoxicarbonilamino-(tetrahidropiran-4-iliden)-acético: Una solución de N-metoxicarbonil-2-metil-(dimetilfósforo) glicinato (1.45 g, 5.68 mmol) en tetrahidrofurano (22 mL) fue enfriada hasta -78° C. Se agregó 1,1,3,3-tetrametilguanidina (0.680 mL, 5.42 mmol) y la solución resultante se agitó a -78° C por 30 minutos. Se adicionó tetrahidropiran-4-ona (0.500 mL, 5.42 mmol) y la reacción se agitó a -78° C por 1 hora. El baño de hielo fue removido y la

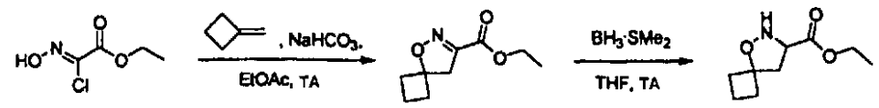
reacción se dejpo tibiar hasta temperatura ambiente durante la noche. En la mañana la reacción se diluyó con etil acetato. Los orgánicos fueron lavados con HCl 1N acuoso y salmuera, secados ($MgSO_4$) y concentrados. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía instantánea para dar metil éster del ácido metoxicarbonilamino-(tetrahidropiran-4-iliden)-acético. RMN ^1H: 400 MHz, ($CDCl_3$) δ: 5.94 (br s, 1H), 3.80-3.74 (m, 7H), 3.71 (s, 3H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.45-2.41 (m, 2H) ppm.

Metil éster del ácido {1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-Metoxicarbonilamino-2-(tetrahidropiran-4-ilidene)-acetil]-pirrolidin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-fenil]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: A una solución de metil éster del ácido metoxicarbonilamino-(tetrahidropiran-4-iliden)-acético (141 mg, 0.62 mmol) en metanol (1.8 mL) se le agregó una solución acuosa de LiOH (1M, 1.8 mL, 1.8 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 16 horas y luego se lavó con etil acetato. El lavado de etil acetato fue descartado y la capa acuosa fue acidificada con HCl concentrado. La capa acuosa acidificada se extrajo dos veces con etil acetato. Los orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados ($MgSO_4$), y concentrados para dar ácido metoxicarbonilamino-(tetrahidropiran-4-iliden)-acético. A una solución de ácido metoxicarbonilamino-(tetrahidropiran-4-iliden)-acético (23 mg, 0.11 mmol) en dimetilformamida (0.6 mL) se le agregó HATU (41 mg, 0.11 mmol). Después de agitación por 5 minutos, se añadió una solución de triclorhidrato de metil éster del ácido {2-metil-1-[2-(5-{6-[4-(2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-fenil]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-propil}-carbámico (50 mg, 0.068 mmol) en dimetilformamida (0.6 mL) a la reacción, seguida inmediatamente por diisopropiletilamina (85 µL, 0.49 mmol). La reacción se agitó por 1 hora a temperatura ambiente, luego se diluyó con etil acetato. La capa orgánica fue lavada sucesivamente con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, agua y salmuera, secada ($MgSO_4$), concentrada y purificada mediante HPLC

MSB

preparativa de fase reversa (Gemini, 15 a 50% ACN/H_2O + 0.1% HCO_2H) para dar metil éster del ácido {1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-metoxicarbonilamino-2-(tetrahidropiran-4-ilidene)-acetil]-pirrolidin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-fenil]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (28 mg, 50%). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{46}H_{52}N_8O_7$: 828.95; observado $[M+1]^+$: 830.32. RMN ^1H: 400 MHz, (CD_3OD) δ: 8.24-8.07 (m, 3H), 7.96-7.76 (m, 7H), 7.45-7.34 (m, 2H), 5.28-5.18 (m, 2H), 4.27-4.23 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.84-3.41 (m, 12H), 2.48-1.98 (m, 13H), 1.02-0.90 (m, 6H) ppm.

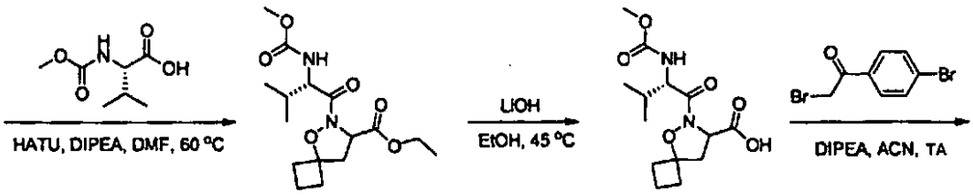
Ejemplo ID



(Z)-etil 2-cloro-2-(Hidroxilmino)acetato

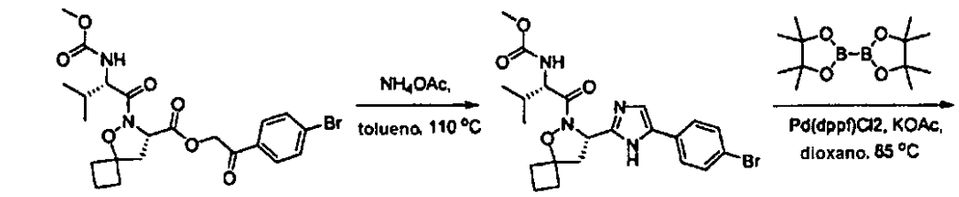
Etil éster del ácido 5-oxa-6-aza-espiro [3.4]oct-6-en-7-carboxílico

Etil éster del ácido 5-oxa-6-aza-espiro [3.4]octan-7-carboxílico



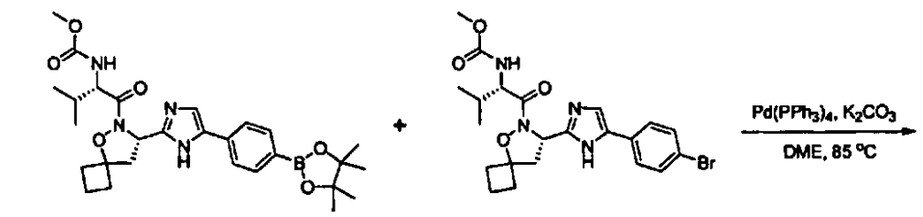
Etil éster del ácido 6-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-7-carboxílico

Ácido 6-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-oxa-6-aza-espiro [3.4]octan-7-carboxílico



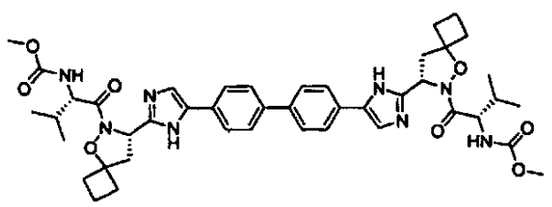
2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil éster del ácido 6-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5- oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-7-

Metil éster del ácido (1-{7-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico



Metil éster del ácido [2-Metil-1-(7-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-5-oxa-6-aza-espiro [3.4]octan-6-carbonil)-propil]-carbámico

Metil éster del ácido (1-{7-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico



Metil éster del ácido (1-{7-[5-(4'-{2-[6-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-7-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-5-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Etil éster del ácido 5-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-6-en-7-carboxílico: A una solución de metilenciclobutano (2 mL, 21.6 mmol) en etil acetato (125 mL) se le agregó (Z)-etil 2-cloro-2-(Hidroxiimino)acetato (6.55 g, 43.2 mmol) y bicarbonato de sodio sólido (16.3 g, 194 mmol). La mezcla de reacción fue sellada y agitada a temperatura ambiente por 6 horas. Se agregaron más (Z)-etil 2-cloro-2-(Hidroxiimino)acetato (4 g, 26.4 mmol) y bicarbonato de sodio (8 g, 95.2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 horas adicionales. La reacción se diluyó con etil acetato y se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y concentró para dar etil éster del ácido 5-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-6-ene-7-carboxílico crudo, contaminado con (Z)-Etil 2-chloro-2-(Hidroxiimino)acetato y compuestos relacionados.

Etil éster del ácido 5-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-7-carboxílico: A una solución de etil éster del ácido 5-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-6-ene-7-carboxílico crudo (7.5 g, <40.9 mmol) en tetrahidrofurano (270 mL) a 0° C se le agregó lentamente una solución de complejo borano-dimetil sulfóxido (10 M en THF, 16.4 mL, 164 mmol). La reacción se dejó tibiar hasta temperatura ambiente durante la noche, luego se re-enfrió hasta 0° C, y extinguió mediante la adición cuidadosa de agua. La mezcla se diluyó con etil acetato, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), y concentró para dar una gran cantidad de sólidos blancos. Estos sólidos se trituraron completamente tres veces con diclorometano (150 mL). Los lavados de diclorometano combinados fueron concentrados y el aceite resultante fue purificado mediante cromatografía instantánea para dar etil éster del ácido 5-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-7-carboxílico (1.08 g, 29% en 2 pasos). RMN ^1H: 400 MHz, ($CDCl_3$) δ: 8.01-7.95 (br, 1H), 4.39-4.28 (m, 2H), 4.18-4.10 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.62-2.49 (m, 2H), 2.37-2.29 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.13-1.95 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

Etil éster del ácido 6-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-7-carboxílico: A una solución de ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (1.11 g, 6.33 mmol) y HATU (2.41 g, 6.34 mmol) en dimetilformamida (13 mL) se le agregó una solución de etil éster del ácido 5-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-7-carboxílico (980 mg, 5.3 mmol) en dimetilformamida (13mL). A la mezcla de reacción resultante se le agregó diisopropiletilamina (1.85 mL, 10.6 mmol) y la reacción se calentó hasta 60° C por 16 horas. La reacción se diluyó con etil acetato, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y concentró. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía instantánea para dar etil éster del ácido 6-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-7-carboxílico (1.31 g, 72%). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{16}H_{26}N_2O_6$: 342.18; observado $[M+1]^+$: 342.90.

Ácido 6-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-7-carboxílico: A una solución de etil éster del ácido 6-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-7-carboxílico (1.31 g, 3.83 mmol) en etanol (10 mL) se le agregó una solución de hidróxido de litio (1M en agua, 7.6 mL, 7.6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. La reacción fue concentrada parcialmente y la solución acuosa resultante fue lavada con etil acetato. La capa de etil acetato fue descartada y la capa acuosa fue acidificada usando HCl concentrado. La caoa acuosa ácida se extrajo dos veces con etil acetato. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas ($MgSO_4$) y concentradas para dar ácido 6-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-7-carboxílico crudo, que se usó sin purificación adicional.

2-(4-bromofenil)-2-oxo-etil éster del ácido 6-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-7-carboxílico: A una solución de ácido 6-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-7-

carboxílico (~3.83 mmol) y 2,4'-dibromoacetofenona (1.1 g, 3.96 mmol) en acetonitrilo (19 mL) se le agregó diisopropiletilamina (1.32 mL, 7.59 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas y luego se diluyó con etil acetato. Los orgánicos fueron lavados con agua y salmuera, secados ($MgSO_4$) y concentrados. El residuo crudo resultante fue purificado mediante cromatografía instantánea, separando limpiamente dos diastereómeros de 2-(4-bromofenil)-2-oxo-etil éster del ácido 6-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-7-carboxílico (330 mg del diastereómero (R) , 360 mg del diastereómero (S), 35% de rendimiento total en 2 pasos). RMN ^1H para el diastereómero deseado (S): 400 MHz, ($CDCl_3$) δ: 7.74-7.71 (m, 2H), 7.62-7.60 (m, 2H), 5.47 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 5.20 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.92 (dd, J^1 = 7.1 Hz, J^2 = 9.0 Hz, 1H), 4.74-4.70 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.84 (dd, J^1 = 9.0 Hz, J^2 = 12.6 Hz, 1H), 2.60 (dd, J^1 = 7.0 Hz, J^2 = 12.6 Hz, 1H), 2.52-2.12 (m, 5H), 2.07-1.86 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

Metil éster del ácido (1-{7-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: A una solución de 2-(4-bromofenil)-2-oxo-etil éster del ácido 6-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-7-carboxílico (150 mg, 0.29 mmol) en tolueno (3 mL) se le agregó acetato de amonio (230 mg, 3.0 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo vigorosamente por 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con etil acetato. Los orgánicos fueron lavados con agua y salmuera, secados ($MgSO_4$), y concentrados. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía instantánea para dar metil éster del ácido (1-{7-[5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il]-5-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (95 mg, 66%). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{22}H_{27}BrN_4O_4$: 490.12/492.12; observado $[M+1]^+$: 490.99/492.99. RMN ^1H: 400 MHz, ($CDCl_3$) δ: 7.60-7.55 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 5.38-5.29 (m ,2H), 4.76-4.70 (br, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.36-3.29 (m, 1H), 2.84 (dd, J^1 = 8.2 Hz, J^2 = 12.5 Hz, 1H),

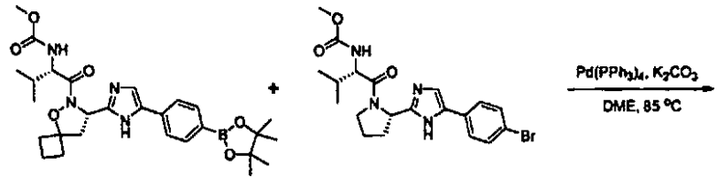
2.51-2.32 (m, 3H), 2.13-2.03 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H), ppm.

Metil éster del ácido [2-Metil-1-(7-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-5-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-6-carbonil)-propil]-carbámico: Una mezcla desgasificada de metil éster del ácido (1-{7-[5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il]-5-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (85 mg, 0.17 mmol), bis(pinacolato)diboro (66 mg, 0.26 mmol), acetato de potasio (51 mg, 0.52 mmol) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (13 mg, 0.018 mmol) en 1,4-dioxano (1.7 mL) se calentó hasta 85° C por 75 minutos. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, la reacción fue filtrada a través de a columna depuradora de paladio (STRATOSPHERES™ PL-Guanidina MP SPE+, Part #: PL3514-CM89) y los sólidos fueron enjuagados con etil acetato. El filtrado fue lavado con agua y salmuera, secado ($MgSO_4$), y concentrado. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía instantánea para dar metil éster del ácido [2-metil-1-(7-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-5-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-6-carbonil)-propil]-carbámico (81 mg, 87%). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{28}H_{39}BN_4O_6$: 538.30; observado $[M+1]^+$: 539.12.

Metil éster del ácido (1-{7-[5-(4'-{2-[6-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-7-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-5-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: A una solución de metil éster del ácido [2-metil-1-(7-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-5-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-6-carbonil)-propil]-carbámico (81 mg, 0.15 mmol), metil éster del ácido (1-{7-[5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il]-5-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (60 mg, 0.12 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (14 mg, 0.012 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2.0

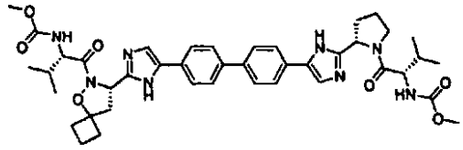
mL) se le agregó una solución de carbonato de potasio (2M en agua, 0.250 mL, 0.50 mmol). La mezcla resultante fue desgasificada por 15 minutos con una corriente de argón y luego se calentó hasta 85° C por 3 horas. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, la reacción fue filtrada a través de una columna depuradora de paladio (STRATOSPHERES^{TM} PL-Guanidina MP SPE+, Part #: PL3514-CM89) y los sólidos fueron enjuagados con metanol. El filtado fue concentrado y purificado mediante HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 15 a 51% ACN/H_2O + 0.1% HCO_2H) para dar metil éster del ácido (1-{7-[5-(4'-{2-[6-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-7-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-5-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (26 mg, 26%). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{44}H_{54}N_8O_8$: 822.41; observado $[M+1]^+$: 823.43. RMN ^1H: 400 MHz, (CD_3OD) δ: 7.78-7.75 (m, 4H), 7.68-7.65 (m, 4H), 7.38 (s, 2H), 6.94-6.89 (br, 2H), 5.47-5.42 (m, 2H), 4.74-4.68 (br, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.22-2.09 (m, 4H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 6H) ppm.

Ejemplo IE



metil éster del ácido [2-metil-1-(7-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-5-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carbonil)-propil]-carbámico

metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

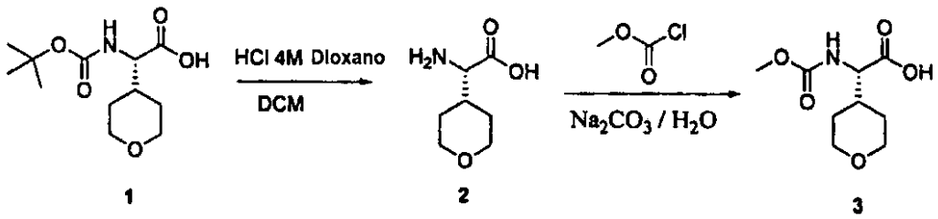


Metil éster del ácido (1-{7-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-5-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

Metil éster del ácido (1-{7-[5-(4'-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-5-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: A una solución de metil éster del ácido [2-metil-1-(7-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-5-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-6-carbonil)-propil]-carbámico (81 mg, 0.15 mmol), metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (81 mg, 0.18 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (18 mg, 0.015 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3.0 mL) se le agregó una solución de carbonato de potasio (2M en agua, 0.300 mL, 0.60 mmol). La mezcla resultante fue desgasificada por 15 minutos con una corriente de argón y luego se calentó hasta 85° C por 3 horas. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, la reacción fue filtrada a través de una columna depuradora de paladio (STRATOSPHERES^{TM} PL-Guanidina MP SPE+, Part #: PL3514-CM89) y los sólidos fueron enjuagados con metanol. El filtrado fue concentrado y purificado mediante cromatografía instantánea (0%-5% metanol/diclorometano). El residuo resultante fue repurificado mediante by HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 15 a 50% ACN/H_2O + 0.1% HCO_2H) para dar metil éster del ácido (1-{7-[5-(4'-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]-5-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (35 mg, 30%). LCMS-ESI$^+$: calculado para $C_{42}H_{52}N_8O_7$: 780.40; observado $[M+1]^+$: 781.29. RMN ^{1}H: 400 MHz, (CD_3OD) δ: 7.82-7.72 (m, 4H), 7.69-7.65 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.99-6.90 (m, 2H), 5.47-5.42 (m, 1H), 5.20-5.16 (m, 1H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.226-4.21 (m, 1H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.71-3.48 (m, 7H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.61-1.90 (m, 10H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.00-0.86 (m, 12H) ppm.

Ejemplo IF

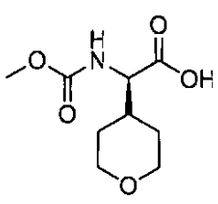
Ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il) acético (3)



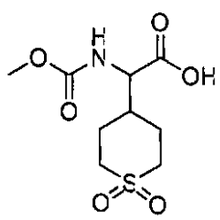
1 2 3

Al ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il) acético **1** (1.5 g, 5.8 mmol) en diclorometano (5 mL) se le agregó HCl 4M en dioxano (5 mL) y la mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y luego agitada por 2 horas. Después se concentró al vacío para dar **2**

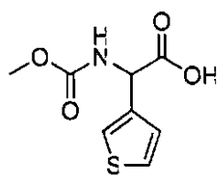
Al ácido (S)-2-amino-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il) acético **2** (780 mg; 5 mmol) en agua (25 ml) se le agregó carbonato de sodio (1.06g; 10 mmol), y la mezcla resultante fue enfriada hasta 0 grad. C. y luego se agregó metil cloroformiato (0.53 ml; 5.5 mmol) por gotas durante 5 minutos. La reacción se dejó agitar por 18 horas mientras se dejó descongelar el baño hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entonces entre HCl 1N y etil acetato. La capa orgánica fue removida y la capa acuosa se extrajo adicionalmentel con 2 porciones adicionales de etil acetato. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas al vacío para dar **3** un residuo incoloro. MS (ESI) *m/z*: 218 [M + H]$^+$.



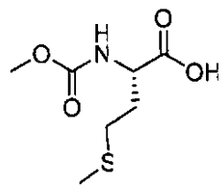
4



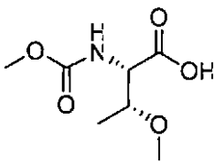
5



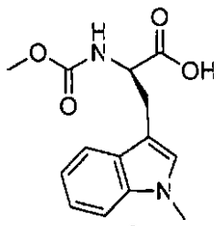
6



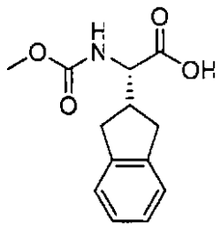
7



8



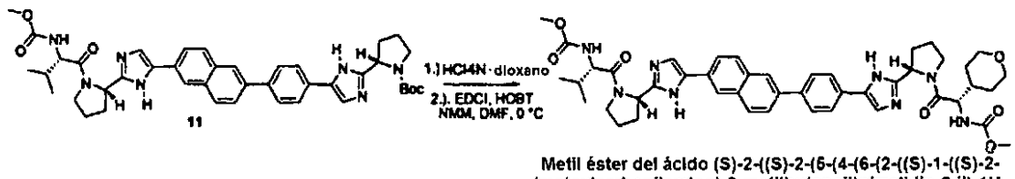
9



10

Los compuestos **4-10** se prepararon de acuerdo con el método empleado para preparar áido ((S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il) acético (**3**)

Metil éster del ácido (S)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbámico:



11

Metil éster del ácido (S)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbámico

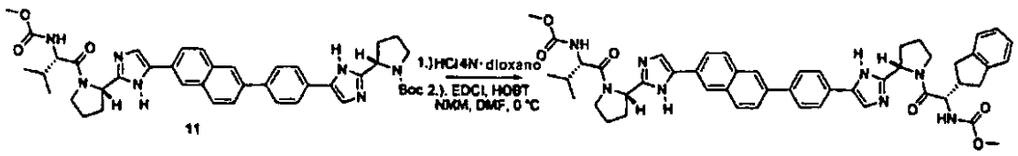
Al compuesto **11** (50 mg, 0.068mmol) en diclorometano (0.8 mL) se le agregó HCl 4M en dioxano (0.8 mL) y la mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y luego se agitó por 2 horas. Después se concentró al vacío para dar sales de HCl. A estas sales de HCl en DMF (0.8 mL) se le agregaron el compuesto **3** (20

mg, 0.09 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (18 mg, 0.09 mmol) y hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt), (13 mg, 0.09 mmol). La mezcla fue enfriada enun baño de hielo hasta 0°C y se le agregó a la mezcla N-metilmorfolina (NMM) (20µL, 0.18 mmol) desde una jeringa. El contenido de la reacción se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante fue entonces purificada directamente en HPLC prep. de fase reversa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (36 mg, 65%).

RMN ^{1}H: 400 MHz, (CD_3OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79 – 7.66 (m, 10H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.05-6.91 (m, 1H), 5.22 -5.09(m, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 3.98 – 3.78 (m, 4H), 3.57 (s, 6H), 3.38 – 3.31 (m, 8H), 2.65 (m, 1H), 2.30 – 2.09 (m, 5H), 2.02 – 1.95 (m, 2H), 1.56 – 1.29 (m, 5H), 0.92 – 0.82 (m, 6H). MS (ESI) *m/z* 832 $[M + H]^+$.

Ejemplo IG

Metil éster del ácido (S)-1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetilcarbámico



11

Metil éster del ácido (S)-1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetilcarbámico

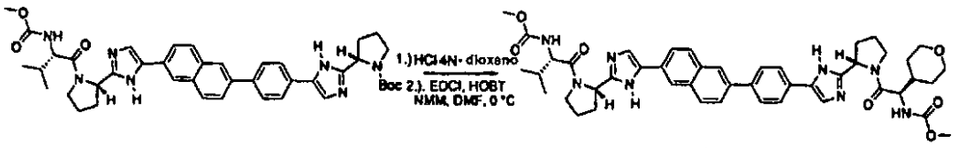
Al compuesto **11** (50 mg, 0.068mmol) en diclorometano (0.8 mL) se le agregó HCl 4M en dioxano (0.8 mL) y la mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y luego se agitó por 2 horas. Después se concentró al vacío para dar las sales de HCl.

A estas sales de HCl (32 mg) en DMF (0.7 mL) se les agregó el compuesto **10** (16 mg, 0.063 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida

(12 mg, 0.063 mmol) e hidrato de Hidroxibenzotriazol (HOBt), (9 mg, 0.063 mmol). La mezcla fue enfriada en un baño de hielo hasta 0°C y se añadió a la mezcla N-metilmorfolina (NMM) (20µL, 0.12 mmol) desde una jeringa. El contenido de la reacción se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante fue entonces purificada directamente en HPLC prep. de fase reversa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (23 mg, 62 %).
MS (ESI) *m/z* 864 $[M + H]^+$.

Ejemplo IH

Metil éster del ácido (R)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbámico



Metil éster del ácido (R)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)naftalen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbámico

Al compuesto **11** (50 mg, 0.068mmol) en diclorometano (0.8 mL) se le agregó HCl 4M en dioxano (0.8 mL) y la mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y luego se agitó por 2 horas. Después se concentró al vacío para dar las sales de HCl.

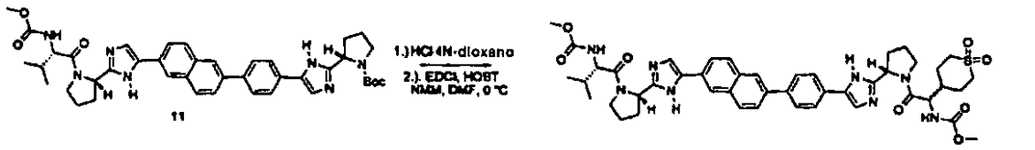
A estas sales de HCl (33 mg) en DMF (0.8 mL) se les agregó el compuesto **4** (15 mg, 0.068 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (13 mg, 0.068 mmol) e hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt), (11 mg, 0.068 mmol). La mezcla fue enfriada en un baño de hielo hasta 0°C y se agregó a la mezcla N-metilmorfolina (NMM)(14µL, 0.13mmol) desde una jeringa. El contenido de la

reacción se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó entonces directamente en HPLC prep. de fase reversa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (25 mg, 67%).

MS (ESI) *m/z* 832 $[M + H]^+$.

Ejemplo II

Metil éster del ácido (2S)-1-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-(2-(1,1-dioxo-hexahidro-tiopiran-4-il)-2-(metoxicarbonilamino)acetil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico



Metil éster del ácido (2S)-1-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-(2-(1,1-dioxo-hexahidro-tiopiran-4-il)-2-(metoxicarbonilamino)acetil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico

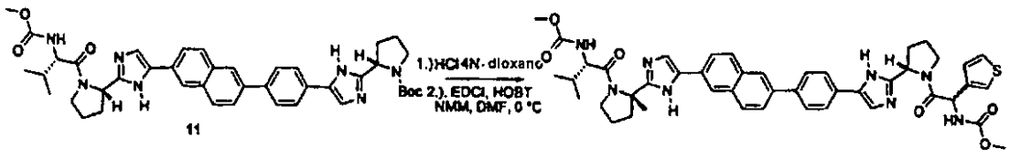
Al compuesto **11** (50 mg, 0.068mmol) en diclorometano (0.8 mL) se le agregó HCl 4M en dioxano (0.8 mL) y la mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y luego se agitó por 2 horas. Después se concentró al vacío para dar las sales de HCl.

A estas sales de HCl (33 mg) en DMF (0.8 mL) se les agregó compuesto **5** (18 mg, 0.068 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (13 mg, 0.068 mmol) e hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt), (11 mg, 0.068 mmol). La mezcla fue enfriada en un baño de hielo hasta 0°C y se agregó a la mezcla N-metilmorfolina (NMM) (14µL, 0.13mmol) desde una jeringa. El contenido de la reacción se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó entonces directamene en HPLC prep. de fase reversa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (16 mg, 40%).

MS (ESI) *m/z* 880 $[M + H]^+$.

Ejemplo IJ

Metil éster del ácido (S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-(2-(metoxicarbonilamino)-2-(tiofen-3-il)acetil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-metilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico



11

Metil éster del ácido (S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-(2-(metoxicarbonilamino)-2-(tiofen-3-il)acetil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-metilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico

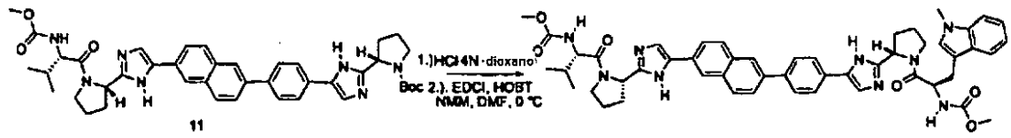
Al compuesto **11** (50 mg, 0.068mmol) en diclorometano (0.8 mL) se le agregó HCl 4M en dioxano (0.8 mL) y la mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y luego se agitó por 2 horas. Después se concentró al vacío para dar las sales de HCl.

A estas sales de HCl (33 mg) en DMF (0.8 mL) se les agregó el compuesto **6** (15 mg, 0.068 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (13 mg, 0.068 mmol) e hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt), (11 mg, 0.068 mmol). La mezcla fue enfriada en un baño de hielo hasta 0°C y se agregó a la mezcla N-metilmorfolina (NMM) (14µL, 0.13mmol) desde una jeringa. El contenido de la reacción se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó entonces directamente en HPLC prep. de fase reversa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (22 mg, 60%).

MS (ESI) *m/z* 830 $[M + H]^+$.

Ejemplo IK

Metil éster del ácido (S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)propanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico



11

Metil éster del ácido (S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)propanoil) pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico

Al compuesto **11** (50 mg, 0.068mmol) en diclorometano (0.8 mL) se le agregó HCl 4M en dioxano (0.8 mL) y la mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y luego se agitó por 2 horas. Después se concentró al vacío para dar las sales de HCl.

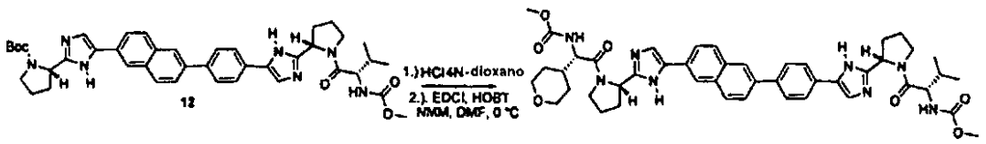
A estas sales de HCl (20 mg) en DMF (0.5 mL) se les agregó el compuesto **9** (11 mg, 0.039 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (8 mg, 0.039 mmol) e hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt), (6 mg, 0.039 mmol). La mezcla fue enfriada en un baño de hielo hasta 0°C y se agregó a la mezcla N-metilmorfolina (NMM) (8.3µL, 0.075mmol) desde una jeringa. El contenido de la reacción se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó entonces directamente en HPLC prep. de fase reversa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg, 42%).

MS (ESI) *m/z* 891 $[M + H]^+$.

Ejemplo IL

Metil éster del ácido (S)-2-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-

il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbámico



Metil éster del ácido (S)-2-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbámico

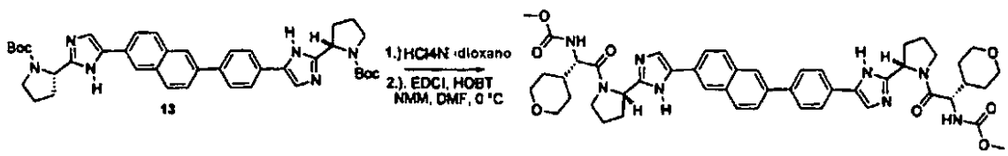
Al compuesto **12** (50 mg, 0.068mmol) en diclorometano (0.8 mL) se le agregó HCl 4M en dioxano (0.8 mL) y la mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y luego se agitó por 2 horas. Después se concentró al vacío para dar las sales de HCl.

A estas sales de HCl (43 mg) en DMF (0.8 mL) se les agregó compuesto **3** (20 mg, 0.09 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (18 mg, 0.09 mmol) e hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt), (13 mg, 0.09 mmol). La mezcla fue enfriada en un baño de hielo hasta 0°C y se agregó a la mezcla N-metilmorfolina (NMM) (20µL, 0.18mmol) desde una jeringa. El contenido de la reacción se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó entonces directamente en HPLC prep. de fase reversa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (32 mg, 465%).

MS (ESI) *m/z* 832 $[M + H]^+$.

Ejemplo IM

Metil éster del ácido (S)-2-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbámico



Metil éster del ácido (S)-2-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbámico

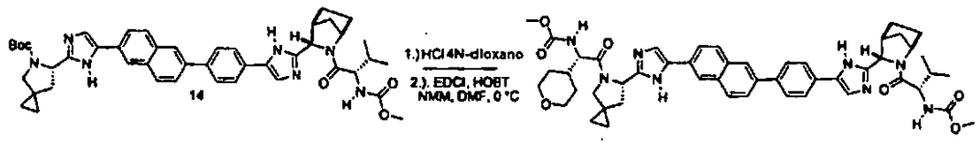
Al compuesto **13** (50 mg, 0.074mmol) en diclorometano (0.9 mL) se le agregó HCl 4M en dioxano (0.9 mL) y la mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y luego se agitó por 2 horas. Después se concentró al vacío para dar las sales de HCl.

A estas sales de HCl en DMF (0.8 mL) se le agregó el compuesto **3** (41 mg, 0.19 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (36 mg, 0.19 mmol) e hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt), (26 mg, 0.19 mmol). La mezcla fue enfriada en un baño de hielo hasta 0°C y se agregó a la mezcla N-metilmorfolina (NMM) (25µL, 0.22 mmol) desde una jeringa. El contenido de la reacción se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó entonces directamente en HPLC prep. de fase reversa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (32 mg, 50%).

MS (ESI) *m/z* 874 $[M + H]^+$.

Ejemplo IN

Metil éster del ácido (S)-2-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbámico



Metil éster del ácido (S)-2-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbámico

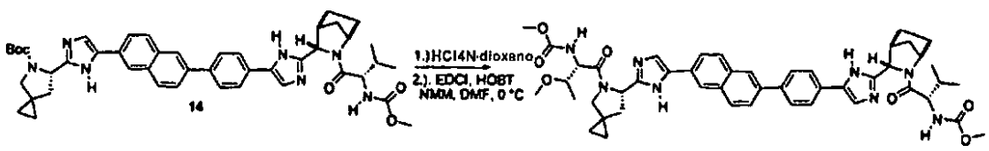
Al compuesto **14** (50 mg, 0.064mmol) en diclorometano (0.8 mL) se le agregó HCl 4M en dioxano (0.8 mL) y la mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y luego se agitó por 2 horas. Después se concentró al vacío para dar las sales de HCl.

A estas sales de HCl en DMF (0.8 mL) se les agregó el compuesto **3** (20 mg, 0.09 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (18 mg, 0.09 mmol) e hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt), (13 mg, 0.09 mmol). La mezcla fue enfriada en un baño de hielo hasta 0°C y se agregó a la mezcla N-metilmorfolina (NMM) (18µL, 0.16 mmol) desde una jeringa. El contenido de la reacción se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó entonces directamente en HPLC prep. de fase reversa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (30 mg, 54%).

MS (ESI) *m/z* 884 $[M + H]^+$.

Ejemplo IO

Metil éster del ácido (2S,3R)-3-metoxi-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-1-oxobutan-2-ilcarbámico



Metil éster del ácido (2S,3R)-3-metoxi-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-1-oxobutan-2-ilcarbámico

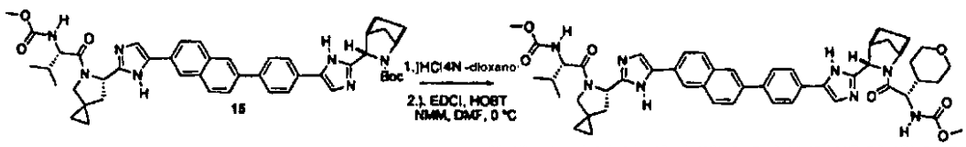
Al compuesto **14** (50 mg, 0.064mmol) en diclorometano (0.8 mL) se le agregó HCl 4M en dioxano (0.8 mL) y la mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y luego se agitó por 2 horas. Después se concentró al vacío para dar las sales de HCl.

A estas sales de HCl en DMF (0.8 mL) se les agregó el compuesto **8** (17 mg, 0.09 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (18 mg, 0.09 mmol) e hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt), (13 mg, 0.09 mmol). La mezcla fue enfriada en un baño de hielo hasta 0°C y se agregó a la mezcla N-metilmorfolina (NMM) (18µL, 0.16 mmol) desde una jeringa. El contenido de la reacción se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó entonces directamente en HPLC prep. de fase reversa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (30 mg, 54%).

MS (ESI) *m/z* 858 $[M + H]^+$.

Ejemplo IP

Metil éster del ácido (S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico



Metil éster del ácido (S)-1-((S)-6-(6-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico

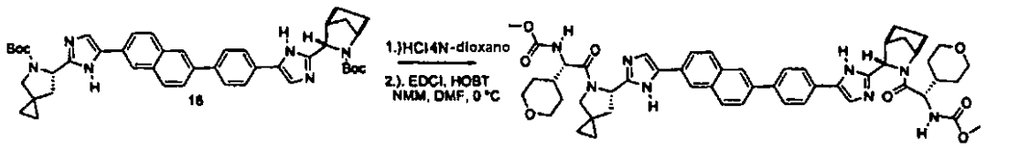
Al compuesto **15** (50 mg, 0.064mmol) en diclorometano (0.8 mL) se le agregó HCl 4M en dioxano (0.8 mL) y la mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y luego se agitó por 2 horas. Después se concentró al vacío para dar las sales de HCl.

A estas sales de HCl en DMF (0.8 mL) se les agregó el compuesto **3** (20 mg, 0.09 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (18 mg, 0.09 mmol) e hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt), (13 mg, 0.09 mmol). La mezcla fue enfriada en un baño de hielo hasta 0°C y se agregó a la mezcla N-metilmorfolina (NMM) (20µL, 0.16 mmol) desde una jeringa. El contenido de la reacción se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó entonces directamente en HPLC prep. de fase reversa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (25 mg, 45%).

MS (ESI) *m/z* 884 $[M + H]^+$.

Ejemplo IQ

Meti éster del ácido (S)-2-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbámico



Metil éster del ácido (S)-2-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilcarbámico

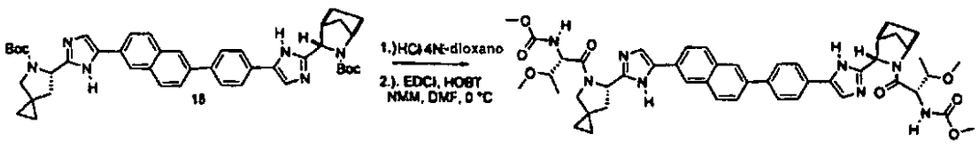
Al compuesto **16** (50 mg, 0.069mmol) en diclorometano (0.8 mL) se le agregó HCl 4M en dioxano (0.8 mL) y la mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y luego se agitó por 2 horas. Después se concentró al vacío para dar las sales de HCl.

A estas sales de HCl en DMF (0.8 mL) se les agregó el compuesto **3** (41 mg, 0.19 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (36 mg, 0.19 mmol) e hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt), (26 mg, 0.19 mmol). La mezcla fue enfriada en un baño de hielo hasta 0°C y se agregó a la mezcla N-metilmorfolina (NMM) (25µL, 0.22 mmol) desde una jeringa. El contenido de la reacción se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó entonces directamente en HPLC prep. de fase reversa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (28 mg, 44%).

MS (ESI) *m/z* 926 $[M + H]^+$.

Ejemplo IR

Metil éster del ácido (2S,3R)-3-metoxi-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-1-oxobutan-2-ilcarbámico



Metil éster del ácido (2S,3R)-3-metoxi-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoil)-2-azabiciclo [2.2.1]heptan-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-1-oxobutan-2-ilcarbámico

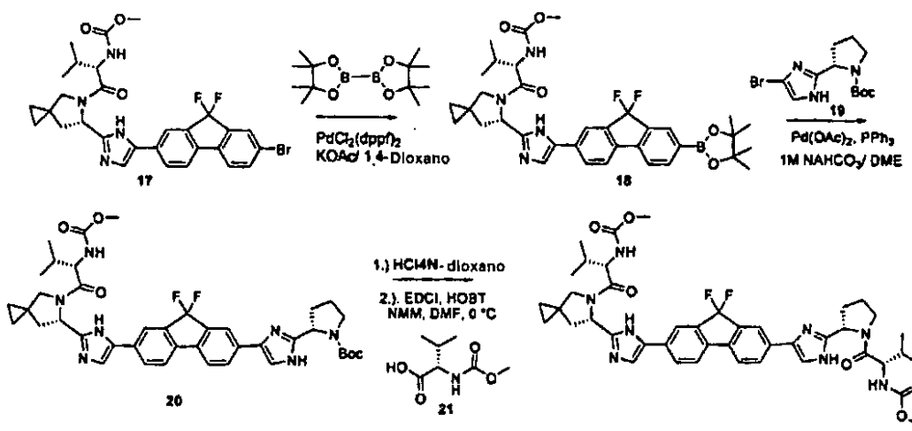
Al compuesto **16** (50 mg, 0.069mmol) en diclorometano (0.8 mL) se le agregó HCl 4M en dioxano (0.8 mL) y la mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y luego se agitó por 2 horas. Después se concentró al vacío para dar las sales de HCl.

A estas sales de HCl en DMF (0.8 mL) se les agregó el compuesto **8** (38 mg, 0.2 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (38 mg, 0.2 mmol) e hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt), (27 mg, 0.2 mmol). La mezcla fue enfriada en un baño de hielo hasta 0°C y se agregó a la mezcla N-metilmorfolina (NMM) (55µL, 0.5 mmol) desde una jeringa. El contenido de la reacción se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó entonces directamente en HPLC prep. de fase reversa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (29 mg, 40%).

MS (ESI) *m/z* 874 $[M + H]^+$.

Ejemplo IS

Metil éster del ácido (S)-1-((S)-6-(5-(9,9-difluoro-7-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico



Metil éster del ácido (S)-1-((S)-6-(5-(9,9-difluoro-7-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico

El Compuesto **17** (1.2 g, 2 mmol), bis(pinacolato)diboro (1g, 4 mmol), acetato de potasio (510 mg, 5.2 mmol), y $Pd(dppf)Cl_2$ (82 mg, 0.1 mmol) se pesaron todos en un recipiente de vidrio a presión y se agregó 1,4-Dioxano anhidro (10 mL). La mezcla fue burbujeada con gas nitrógeno por aproximadamente 5 min. El recipiente fue entonces tapado y sellado y calentado en un baño de aciete a 90°C durante la noche con agitación continua. El recipiente de reacción fue enfriado hasta temperatura ambiente y todos los volátiles fueron removidos bajo presión reducida, y el aceite resultante fue sometido a cromatografía de gel de sílice con un eluyente de etil acetato y hexano a un gradiente de 0 – 50 % con una columna ISCO (12 g de gel de sílice). Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue removido bajo presión reducida para dar (**18**) (968 mg, 75 %).

Al compuesto **18** (950 mg, 1.47 mmol), compuesto **19** (488 mg, 1.54 mmol.), Pd(OAc)2 (23mg, 0.1 mmol) y PPh3 (42mg, 0.16 mmol). Se agregó DME (16 mL) seguido por 6 mL de solución acuosa de NaHCO3 1M. La reacción fue purgada con Argón y calentada hasta 90° C por 3 horas bajo Ar. La reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y concentrada. Se añadió EtOAc y se lavó con NaHCO3 acuoso sat. (2X) y NaCl acuoso sat. (1X). La capa orgánica fue concentrada después de secado sobre sulfato de sodio y se sometió a

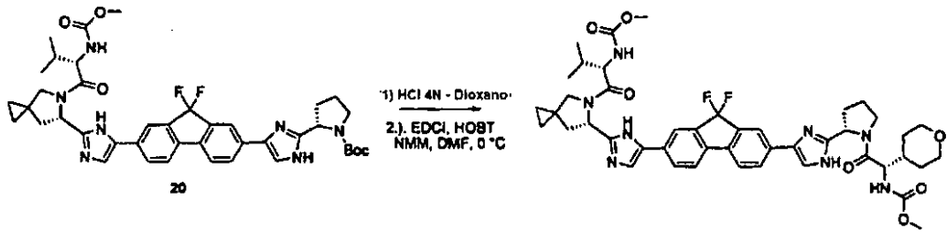
cromatografía de gel de sílice con un eluyente de etil acetato y hexano a un gradiente de 40 – 100 % con una columna ISCO (12 g de gel de sílice). Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue removido bajo presión reducida para dar el producto **20** (1g, 90 %). MS (ESI) *m/z* 757 [M + H]$^+$.

Al compuesto **20** (50 mg, 0.066mmol) en diclorometano (0.8 mL) se le agregó HCl 4M en dioxano (0.8 mL) y la mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y luego se agitó por 2 horas. Después se concentró al vacío para dar las sales de HCl.

A estas sales de HCl en DMF (0.8 mL) se les agregó el compuesto **21** (16 mg, 0.09 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (18 mg, 0.09 mmol) e hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt), (13 mg, 0.09 mmol). La mezcla fue enfriada en un baño de hielo hasta 0°C y se agregó a la mezcla N-metilmorfolina (NMM) (20µL, 0.18 mmol) desde una jeringa. El contenido de la reacción se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó entonces directamente en HPLC prep. de fase reversa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (33 mg, 62 %). MS (ESI) *m/z* 814 [M + H]$^+$.

Ejemplo IT

Metil éster del ácido (S)-1-((S)-6-(5-(9,9-difluoro-7-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico



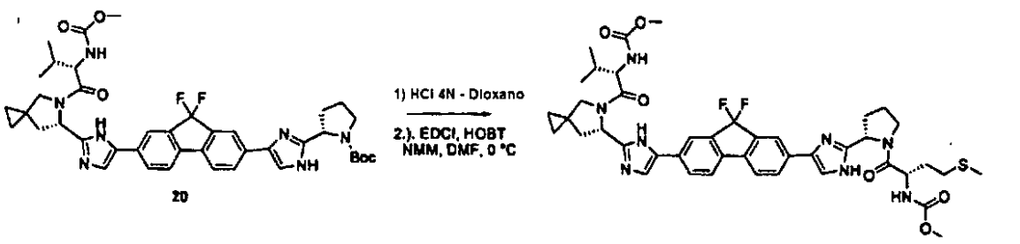
Metil éster del ácido (S)-1-((S)-6-(5-(9,9-difluoro-7-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil) pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico

Al compuesto **20** (50 mg, 0.066mmol) en diclorometano (0.8 mL) se le agregó HCl 4M en dioxano (0.8 mL) y la mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y luego se agitó por 2 horas. Después se concentró al vacío para dar las sales de HCl.

A estas sales de HCl en DMF (0.8 mL) se les agregó compuesto el **3** (20 mg, 0.09 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (18 mg, 0.09 mmol) e hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt), (13 mg, 0.09 mmol). La mezcla fue enfriada en un baño de hielo hasta 0°C y se agregó a la mezcla N-metilmorfolina (NMM)(20µL, 0.18 mmol) desde una jeringa. El contenido de la reacción se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó entonces directamente en HPLC prep. de fase reversa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (30 mg, 54 %). MS (ESI) *m/z* 856 [M + H]$^+$.

Ejemplo IU

Metil éster del ácido (S)-1-((S)-6-(5-(9,9-difluoro-7-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-4-(metiltio)butanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico



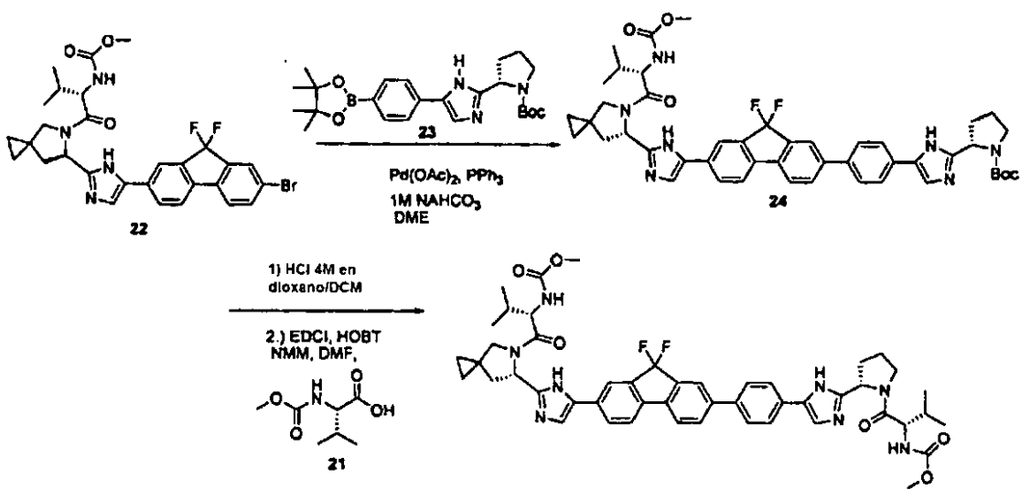
(Metil éster del ácido (S)-1-((S)-6-(5-(9,9-difluoro-7-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-4-(metiltio)butanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico

Al compuesto **20** (50 mg, 0.066mmol) en diclorometano (0.8 mL) se le agregó HCl 4M en dioxano (0.8 mL) y la mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y luego se agitó por 2 horas. Después se concentró al vacío para dar las sales de HCl.

A estas sales de HCl en DMF (0.8 mL) se les agregó el compuesto **7** (19 mg, 0.09 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (18 mg, 0.09 mmol) e hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt), (13 mg, 0.09 mmol). La mezcla fue enfriada en un baño de hielo hasta 0°C y se agregó a la mezcla N-metilmorfolina (NMM) (20µL, 0.18 mmol) desde una jeringa. El contenido de la reacción se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó entonces directamente en HPLC prep. de fase reversa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (30 mg, 55 %). MS (ESI) *m/z* 846 [M + H]$^+$.

Ejemplo IV

Metil éster del ácido (S)-1-((S)-6-(5-(9,9-difluoro-7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico



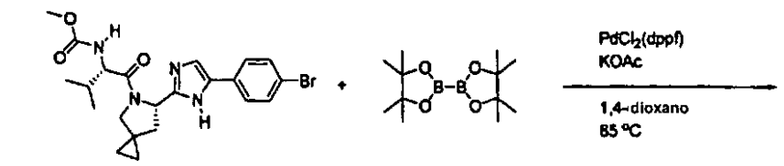
Metil éster del ácido (S)-1-{(S)-6-(5-(9,9-difluoro-7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbámico

Al compuesto **22** (320 mg, 0.53 mmol), compuesto **23** (282mg, 0.64 mmol,), Pd(OAc)2 (8.4mg, 0.04 mmol) y PPh3 (16mg, 0.06 mmol). Se agregó DME (5.5 mL) seguido por 2.2 mL de solución acuosa de NaHCO3 1M. La reacción fue purgada con Argón y calentada hasta 90° C por 3 horas bajo Ar. La reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y concentrada. Se añadió EtOAc y se lavó con NaHCO3 acuoso sat. (2X) y NaCl acuoso sat. (1X). La capa orgánica fue concentrada después de secado sobre sulfato de sodio y sometida a cromatografía de gel de sílice con un eluyente de etil acetato y hexano a un gradiente de 40 – 100 % con una columna ISCO (12 g de gel de sílice). Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue removido bajo presión reducida para dar el producto **24** (266 mg, 60 %). MS (ESI) *m/z* 833 $[M + H]^+$.

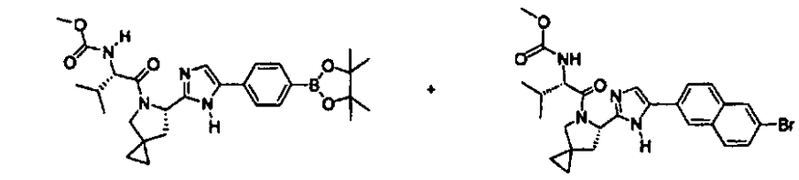
Al compuesto **24** (120 mg, 0.15mmol) en diclorometano (1.5 mL) se le agregó HCl 4M en dioxano (1.5 mL) y la mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y luego se agitó por 2 horas. Después se concentró al vacío para dar las sales de HCl.

A estas sales de HCl en DMF (1.5 mL) se les agregó el compuesto **21** (35 mg, 0.2 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (38 mg, 0.2 mmol) e hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt), (27 mg, 0.2 mmol). La mezcla fue enfriada en un baño de hielo hasta 0°C y se agregó a la mezcla N-metilmorfolina (NMM) (50µL, 0.45 mmol) desde una jeringa. El contenido de la reacción se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó entonces directamente en HPLC prep. de fase reversa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (65 mg, 56 %). MS (ESI) *m/z* 890 $[M + H]^+$.

Ejemplo IW

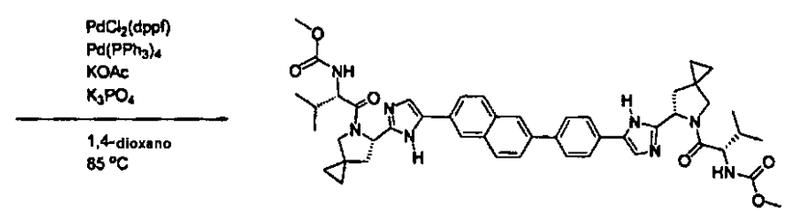


metil éster del ácido (1-{6-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico



metil éster del ácido [2-Metil-1-(6-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-propil]-carbámico

metil éster del ácido (1-{6-[5-(6-Bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4] heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico



Metil éster del ácido [1-(6-{5-[6-(4-{2-[5-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]-heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

Metil éster del ácido [1-(6-{5-[6-(4-{2-[5-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-

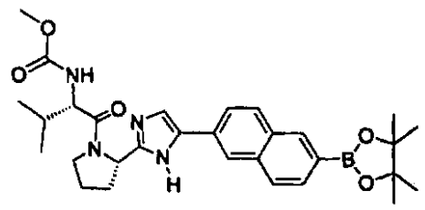
imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico:

El metil éster del ácido (1-{6-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (0.10g, 0.24mmol), bis(pinacolato)diboro (0.073g, 0.29mmol), dicloruro de Paladio (dppf) (0.018g, 0.024mmol), y acetato de potasio (0.071g, 0.72mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (1.2mL) y degasificaron con argón por 30 minutos. La suspensión se calentó a 85° C por 2 horas. La mezcla fue enfriada, se agregó metil éster del ácido (1-{6-[5-(6-Bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4] heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (0.182g, 0.346mmol) y fosfato de potasio acuoso (2M, 0.84mL, 0.84mmol). La mezcla se devolvió al calor por 16 horas tiempo al cual se adicionó Paladio(tetrakis)trifenilfosfina (0.014g, 0.012mmol). La reacción se calentó por 4 horas adicionales. A la terminación, la mezcla de reacción cruda fue concentrada al vacío y filtrada a través de un cartucho depurador de Pd (Polymer Labs, PL-Guanidina MP SPE). La suspensión resultante se diluyó en DMF y purificó mediante HPLC de fase reversa (15-40% acetonitrilo: agua; modificador de 0.1% de ácido fórmico), y liofilizó dando metil éster del ácido [1-(6-{5-[6-(4-{2-[5-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (0.048g, 24%) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 – 7.34 (m, 12H), 5.65 – 5.20 (m, 3H), 4.30 (s, 2H), 4.03 – 3.87 (m, 1H), 3.74 (d, 9H), 3.53 (s, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.34 – 1.88 (m, 5H), 1.26 (s, 1H), 1.10 (m, 3H), 0.91 (m, 12H), 0.71 (s, 6H).

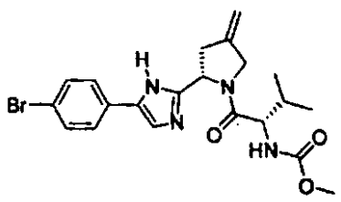
LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{48}H_{56}N_8O_6$: 840.43 (M^+); Encontrado: 841.9 ($M+H^+$).

Ejemplo IX

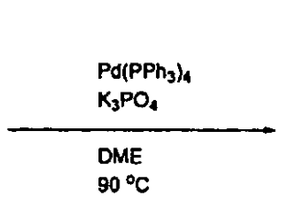


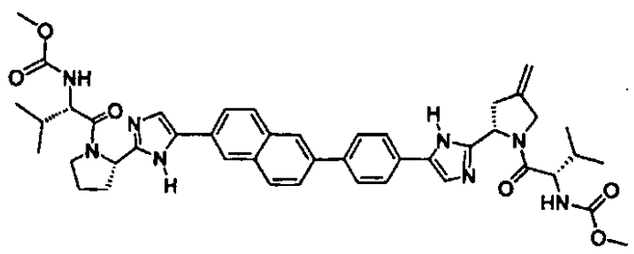
metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico

+



Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-metilen-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico





Metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-metilen pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-metilen-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Este compuesto se preparó usando el procedimiento empleado para preparar 1-terc-butil éster del ácido (1-{2-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico usando ácido 4-metilen-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.
LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{21}H_{25}BrN_4O_3$: 460.11 (M^+); Encontrado: 463.61 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-metilen pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Este compuesto se preparó usando el procedimiento empleado para preparar metil éster del ácido [1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico usando metil éster del ácido [2-metil-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-

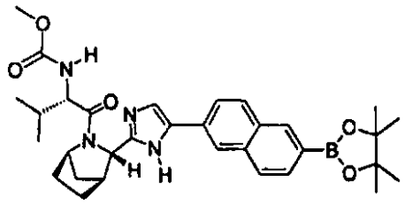
2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-propil]-carbámico (0.177g, 0.324mmol) y metil éster del ácido (1-{2-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-metilen-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (0.100g, 0.216mmol). El fosfato de potasio (acuoso, 0.32mL, 0.648mmol) fue sustituido por carbonato de potasio y la reacción se llevó a cabo bajo una atmosfera de argón. La reacción cruda fue purificada mediante HPLC de fase reversa (10-45% acetonitrilo: agua; modificador de 0.1% ácido fórmico), y liofilizada dando metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-metilene pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (0.009g, 5%) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 – 7.96 (m, 1H), 7.93 – 7.79 (m, 5H), 7.77 – 7.67 (m, 5H), 6.32 (s, 1H), 5.73 – 5.54 (m, 1H), 5.50 – 5.22 (m, 6H), 4.49 – 4.28 (m, 3H), 3.96 – 3.82 (m, 2H), 3.72 (s, 9H), 3.06 – 2.86 (m, 2H), 2.50 – 2.34 (m, 1H), 2.31 – 2.21 (m, 1H), 2.18 – 2.09 (m, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 3H), 1.90 (s, 4H), 1.26 (s, 3H), 1.13 – 1.04 (m, 3H).

LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{45}H_{52}N_8O_6$: 800.4 (M^+); Encontrado: 801.90 ($M+H^+$).

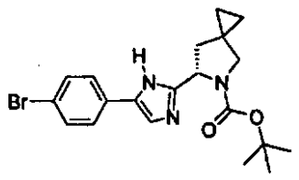
1101

Ejemplo IY



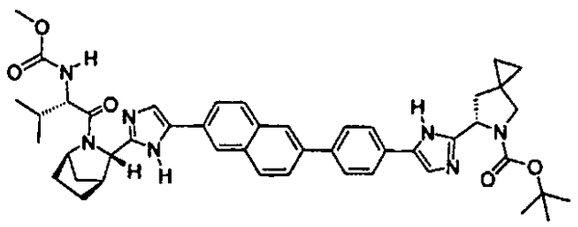
metil éster del ácido [2-Metil-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo [2.2.1]heptano-2-carbonil)-propil]-carbámico

+



terc-butil éster del ácido 6-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4] heptano-5-carboxílico

$Pd(PPh_3)_4$
K_2CO_3
DME
95 °C



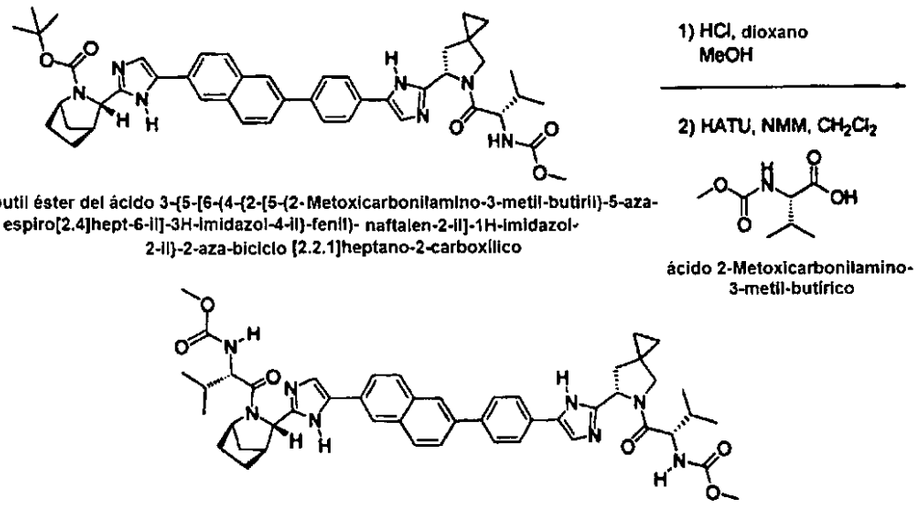
terc-butil éster del ácido 6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico

terc-butil éster del ácido 6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico: Este compuesto se preparó usando el procedimiento empleado para preparar metil éster del ácido [1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (ejemplo EZ) usando metil éster del ácido [2-Metil-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-propil]-carbámico (2.25mmol), terc-butil éster del ácido 6-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico (2.39mmol), y carbonato de potasio (2M, 4.3mL, 8.55mmol). La reacción se llevó a cabo bajo una atmósfera de argón. La reacción cruda se diluyó en etil acetato, se lavó con agua y purificó mediante cromatografía de

sílice de fase normal (50-100% Hexanos:EtilAcetato+10%Metanol). El terc-butil éster del ácido 6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico (1.05g, 60%) se obtuvo como un sólido quemado.

LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{46}H_{53}N_7O_5$: 783.41 (M^+); Encontrado: 784.35 ($M+H^+$).

Ejemplo IZ



terc-butil éster del ácido 3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)- naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo [2.2.1]heptano-2-carboxílico

ácido 2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butírico

Metil éster del ácido [1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

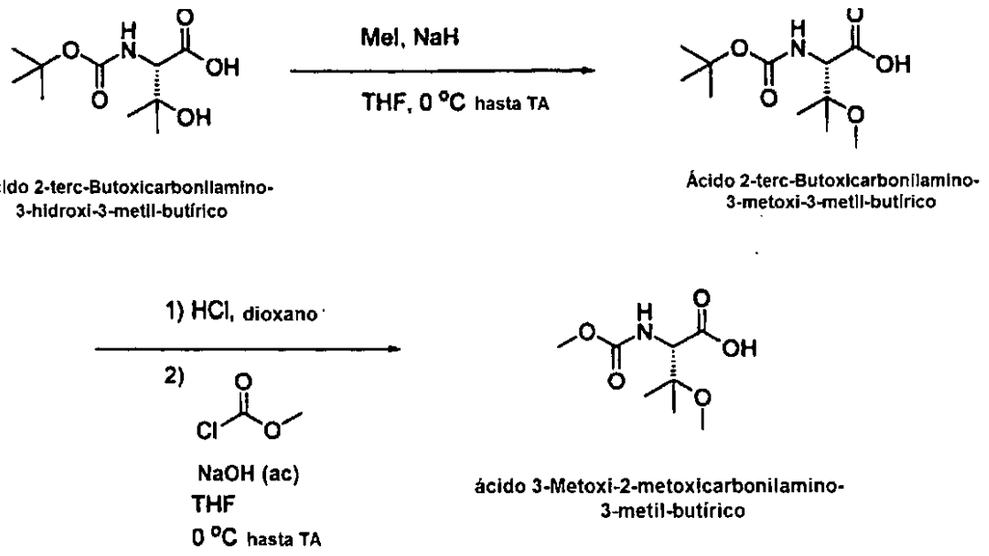
Metil éster del ácido [1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Este compuesto se preparó usando el procedimiento empleado para preparar metil éster del ácido [1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-Ciclopropil-2-metoxicarbonilamino-acetil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico usando ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico para dar metil éster del ácido [1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-

aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (0.070g, 65%) como un polvo blanco.

RMN ^{1}H: 400 MHz, (DMSO-d_6) δ: 11.75 (s, 1H), 11.72 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.93-7.74 (m, 8H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 5.22 (t, 1H), 4.52-4.50 (m, 2H), 4.16 (t, 1H), 4.00 (t, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.32-1.41 (m, 10H), 1.01-0.57 (m, 16H).

LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{48}H_{56}N_8O_6$: 840.43 (M^+); Encontrado: 841.99 ($M+H^+$).

Ejemplo JA



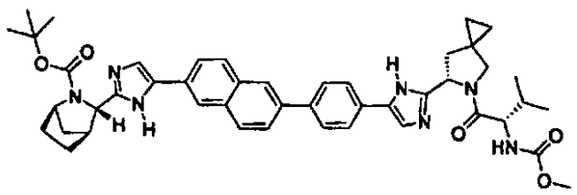
Ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-metoxi-3-metil-butírico:

El ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-3-metil-butírico (1.0g, 4.29mmol) se disolvió en THF (14mL) y se enfrió hasta 0° C en un baño exerno de hielo/salmuera. Se adicionó MeI (2.13mL, 34.3mmol) a 0° C. Se añadió lentamente NaH sólido (dispersión en aceite mineral al 60%, 0.514g, 12.87mmol) a 0° C. A la terminación de la adición, la solución fue removida del baño de hielo y se dejó tibiar hasta temperatura ambiente, y se agitó. Después de 18 horas, la

mezcla de reacción cruda fue diluida en etil acetato y se añadió agua lentamente con agitación. La mezcla extinguida fue concentrada al vacío y dividida entre dietil éter y agua. La capa de éter se extrajo con bicarbonato de sodio dos veces. Las capas de bicarbonato combinadas fueron acidificadas con ácido cítrico acuoso hasta pH 3 y se extrajeron tres veces con etil acetato. Las capas de etil acetato combinadas fueron lavadas con agua, tiosulfato de sodio, agua, secadas con sulfato de sodio y concentradas para dar ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-metoxi-3-metil-butírico (0.99g, 94%) como un aceite.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.76 – 3.66 (m, 3H), 3.29 (s, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.33 (s, 3H).

Ácido 3-Metoxi-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico:
El ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-metoxi-3-metil-butírico se disolvió en dioxano (40mL) y se agregó HCl (4N en dioxano, 5.4mL, 21.6mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 18 horas y se concentró hasta sequedad. El sólido se disolvió en THF (14mL) y enfrió hasta 0° C en un baño externo de hielo/salmuera. Se adicionaron hidróxido de sodio acuoso (6.25M, 1.9mL, 11.76mmol) y metil cloroformiato (0.5mL, 5.88mmol) a 0° C. A la terminación de la adición, la solución fue removida del baño de hielo y se dejpo tibiar hasta temperatura ambiente, y se agitó. Después de 18 horas, la mezcla de reacción cruda fue ajustada hasta pH 1 con Hcl 1N y se extrajo dos veces con dietil éter. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas con sulfato de magnesio y concentradas para dar ácido 3-Metoxi-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (0.653g, 65%) como un sólido blanco opaco.
RMN ^{1}H (400 MHz, acetone) δ 3.76 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.37 – 1.31 (m, 1H).

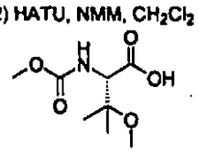
Ejemplo JB



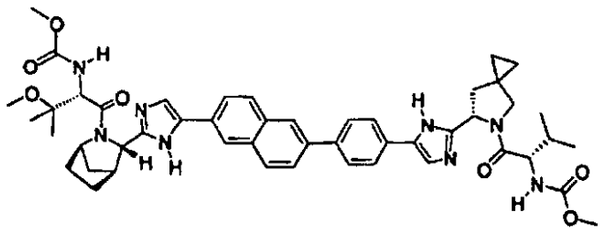
terc-butil éster del ácido 3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo [2.2.1]heptano-2-carboxílico

1) HCl, dioxano
MeOH

2) HATU, NMM, CH_2Cl_2



ácido 3-metoxi-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico



Metil éster del ácido [2-Metoxi-1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

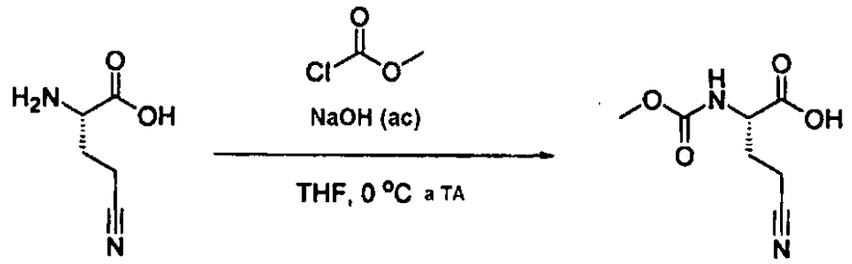
Metil éster del ácido [2-Metoxi-1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Este compuesto se preparó usando el procedimiento empleado para preparar metil éster del ácido [1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-Ciclopropil-2-metoxicarbonilamino-acetil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (ejemplo de JJC) usando ácido 3-metoxi-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (0.020g, 0.096mmol) para dar metil éster del ácido [2-Metoxi-1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (0.019g, 35%) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 – 7.88 (m, 4H), 7.84 – 7.35 (m, 8H), 5.81 – 5.33 (m, 2H), 4.88 – 4.57 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 3.91 – 3.54 (m, 9H), 3.46 – 3.16

(m, 4H), 3.09 – 2.82 (m, 1H), 2.24 (dd, 2H), 1.93 (m, 6H), 1.61 (s, 1H), 1.47 – 1.17 (m, 7H), 1.11 (d, 1H), 1.02 – 0.83 (m, 7H), 0.72 (s, 3H).

LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{49}H_{58}N_8O_7$: 870.44 (M^+); Encontrado: 871.90 ($M+H^+$).

Ejemplo JC



ácido 2-Amino-4-ciano-butírico

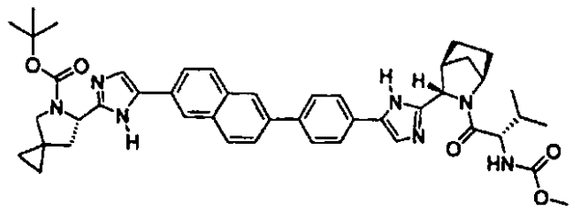
ácido 4-Ciano-2-metoxicarbonilamino-butírico

Ácido 4-ciano-2-metoxicarbonilamino-butírico:

Este compuesto se preparó usando el procedimiento empleado para preparar áido 3-Metoxi-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico usando ácido 2-amino-4-ciano-butírico.

LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_7H_{10}N_2O_4$: 186.06 (M^+); Encontrado: 187.09 ($M+H^+$).

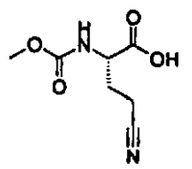
Ejemplo JD



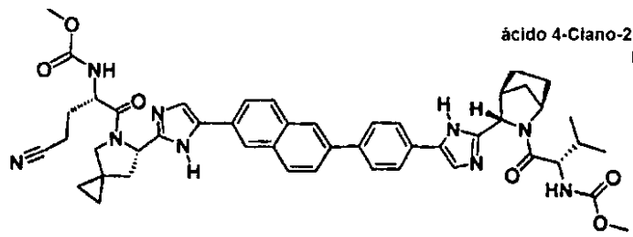
terc-butil éster del ácido 6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]- 3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4] heptano-5-carboxílico

1) HCl, dioxano
MeOH

2) HATU, NMM, CH_2Cl_2



ácido 4-Ciano-2-metoxicarbonilamino-butírico



Metil éster del ácido [3-Ciano-1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-propil]-carbámico

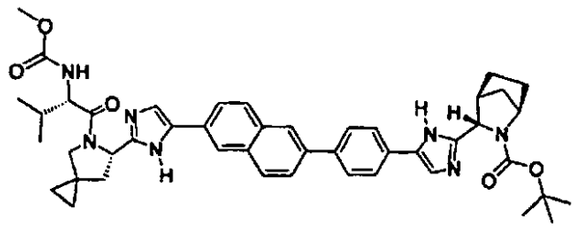
Metil éster del ácido [3-Ciano-1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-propil]-carbámico:

Este compuesto se preparó usando el procedimiento empleado para preparar metil éster del ácido [1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-Ciclopropil-2-metoxicarbonilamino-acetil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (ejemplo de JJC) usando ácido 4-Ciano-2-metoxicarbonilamino-butírico para dar metil éster del ácido [3-Ciano-1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-propil]-carbámico (0.015g, 28%) como un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 – 8.10 (m, 1H), 8.05 – 7.84 (m, 1H), 7.80 – 7.62 (m, 8H), 7.53 (d, 2H), 5.47 – 5.22 (m, 1H), 4.92 – 4.61 (m, 1H), 4.49 (d, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.10 (d, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.70 – 3.42 (m, 6H), 3.32 – 3.23 (m, 2H),

3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.59 – 2.06 (m, 4H), 2.02 – 1.79 (m, 3H), 1.75 – 1.60 (m, 2H), 1.50 – 1.38 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.06 – 0.77 (m, 6H), 0.72 – 0.50 (m, 3H). LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{48}H_{53}N_9O_6$: 851.41 (M^+); Encontrado: 852.90 ($M+H^+$).

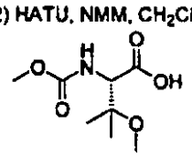
Ejemplo JE



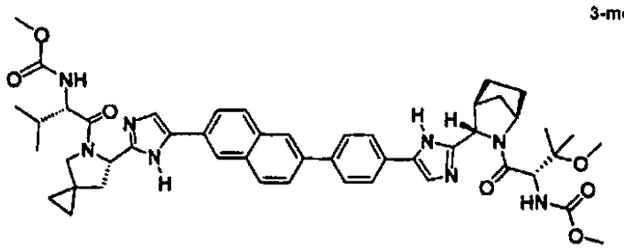
terc-butil éster del ácido 3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H- imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1] heptano-2-carboxílico

1) HCl, dioxano
MeOH

2) HATU, NMM, CH_2Cl_2



ácido 3-Metoxi-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico



Metil éster del ácido [2-Metoxi-1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

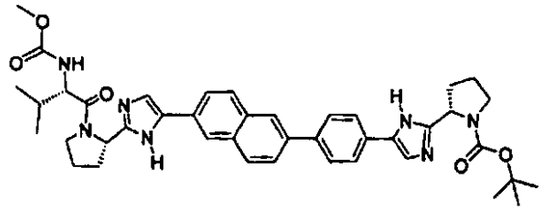
Metil éster del ácido [2-Metoxi-1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Este compuesto se preparó usando el procedimiento empleado para preparar metil éster del ácido [1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-Ciclopropil-2-metoxicarbonilamino-acetil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (ejemplo de JJC) usando ácido 3-Metoxi-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (0.020g, 0.096mmol) para dar metil éster del ácido [2-Metoxi-1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-

aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (0.016g, 29%) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 – 7.88 (m, 4H), 7.84 – 7.35 (m, 8H), 5.81 – 5.33 (m, 2H), 4.88 – 4.57 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 3.91 – 3.54 (m, 9H), 3.46 – 3.16 (m, 4H), 3.09 – 2.82 (m, 1H), 2.24 (dd, 2H), 1.93 (m, 6H), 1.61 (s, 1H), 1.47 – 1.17 (m, 7H), 1.11 (d, 1H), 1.02 – 0.83 (m, 7H), 0.72 (s, 3H).

LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{49}H_{58}N_8O_7$: 870.44 (M^+); Encontrado: 871.47 ($M+H^+$).

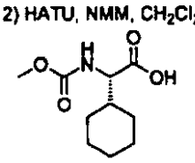
Ejemplo JF



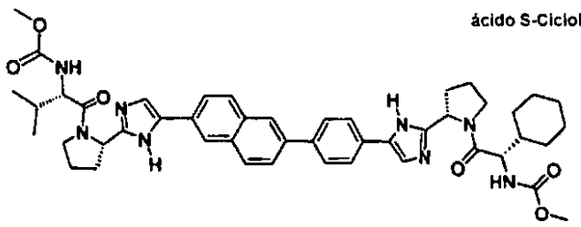
tert-butil éster del ácido 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico

1) HCl, dioxano
MeOH

2) HATU, NMM, CH_2Cl_2



ácido S-Ciclohexil-metoxicarbonilamino-acético



Metil éster del ácido [1-{2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Ciclohexil-2-metoxicarbonilamino-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

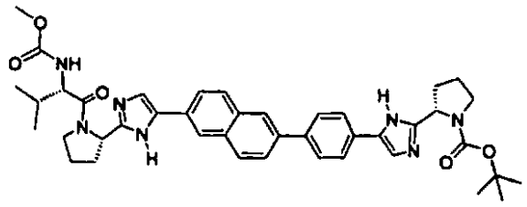
Metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Ciclohexil-2-metoxicarbonilamino-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Este compuesto se preparó usando el procedimiento empleado para preparar metil éster del ácido [1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-Ciclopropil-2-metoxicarbonilamino-acetil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-

5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (ejemplo de JJC) usando ácido S-ciclohexil-metoxicarbonilamino-acético (0.022g, 0.102mmol) para dar metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Ciclohexil-2-metoxicarbonilamino-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (0.036g, 28%) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 – 7.62 (m, 10H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.60 (d, 1H), 5.53 (d, 1H), 5.41 (d, 1H), 5.31 (dd, 1H), 4.38 (t, 1H), 4.25 (t, 1H), 4.03 – 3.74 (m, 5H), 3.72 – 3.65 (m, 6H), 2.97 – 2.65 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.13 (m, 6H), 1.96 – 1.63 (m, 6H), 1.36 – 0.99 (m, 6H), 0.93 (dd, 6H).

LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{47}H_{56}N_8O_6$: 828.43 (M^+); Encontrado: 829.70 ($M+H^+$).

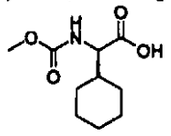
Ejemplo JG



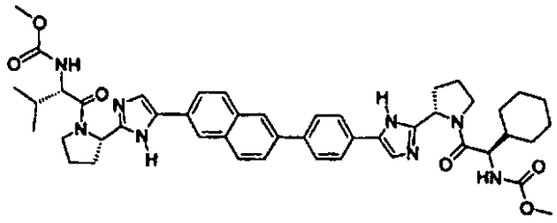
terc-butil éster del ácido 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2- Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)- fenil]-1H-imidazol-2-il}- pirrolidin-1-carboxílico

1) HCl, dioxano
MeOH

2) HATU, NMM, CH_2Cl_2



ácido R-Ciclohexil-metoxicarbonilamino-acético



Metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Ciclohexil-2-metoxicarbonilamino-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

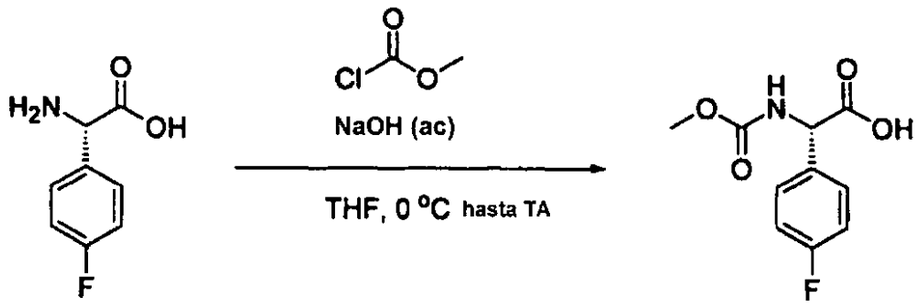
Metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Ciclohexil-2-metoxicarbonilamino-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Este

compuesto se preparó usando el procedimiento empleado para preparar metil éster del ácido [1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-Ciclopropil-2-metoxicarbonilamino-acetil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (ejemplo de JJC) usando ácido R-ciclohexil-metoxicarbonilamino-acético (0.041g, 0.191mmol) para dar metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Ciclohexil-2-metoxicarbonilamino-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (0.047g, 59%) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 – 7.62 (m, 10H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.60 (d, 1H), 5.53 (d, 1H), 5.41 (d, 1H), 5.31 (dd, 1H), 4.38 (t, 1H), 4.25 (t, 1H), 4.03 – 3.74 (m, 5H), 3.72 – 3.65 (m, 6H), 2.97 – 2.65 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.13 (m, 6H), 1.96 – 1.63 (m, 6H), 1.36 – 0.99 (m, 6H), 0.93 (dd, 6H).

LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{47}H_{56}N_8O_6$: 828.43 (M^+); Encontrado: 829.70 ($M+H^+$).

Ejemplo JH



ácido S-Amino-(4-fluoro-fenil)-acético

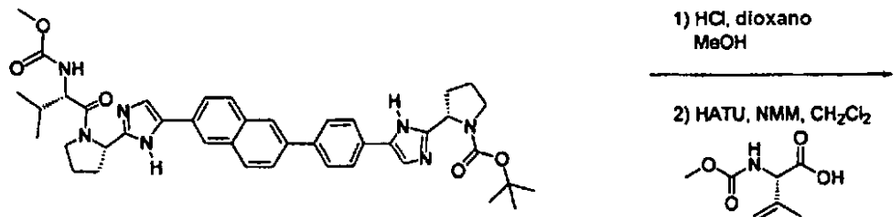
ácido S-(4-Fluoro-fenil)-metoxicarbonilamino-acético

Ácido S-(4-fluoro-fenil)-metoxicarbonilamino-acético: Este compuesto se preparó usando el procedimiento empleado para preparar ácido 3-metoxi-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico usando ácido S-amino-(4-fluoro-fenil)-acético para dar ácido S-(4-fluoro-fenil)-metoxicarbonilamino-acético (0.560g, 82%).

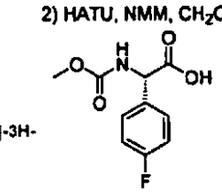
1200

LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{10}H_{10}FNO_4$: 227.06 (M^+); Encontrado: 227.84 ($M+H^+$).

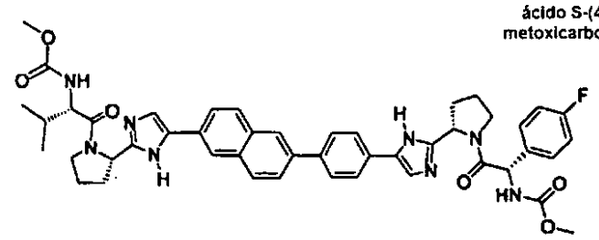
Ejemplo JI



terc-butil éster del ácido 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico



ácido S-(4-Fluoro-fenil)-metoxicarbonilamino-acético



Metil éster del ácido {1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(4-Fluoro-fenil)-2-metoxicarbonilamino-acetil]-pirrolidin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-fenil]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

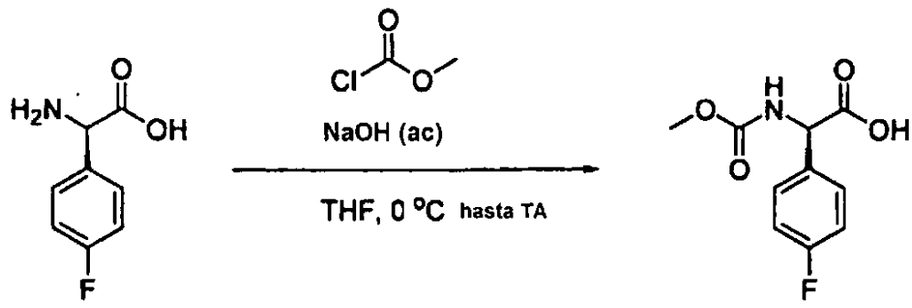
Metil éster del ácido {1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(4-Fluoro-fenil)-2-metoxicarbonilamino-acetil]-pirrolidin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-fenil]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: Este compuesto se preparó usando el procedimiento empleado para preparar metil éster del ácido [1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-Ciclopropil-2-metoxicarbonilamino-acetil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (ejemplo de JJC) usando ácido S-(4-Fluoro-fenil)-metoxicarbonilamino-acético (0.023g, 0.100mmol) para dar metil éster del ácido {1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(4-Fluoro-fenil)-2-metoxicarbonilamino-acetil]-pirrolidin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-fenil]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (0.015g, 27%) como un sólido blanco.

1201

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 – 7.71 (m, 8H), 7.55 – 6.93 (m, 8H), 6.06 (d, 1H), 5.43 (dd, 1H), 5.30 (m, 3H), 4.34 (t, 1H), 3.85 – 3.77 (m, 2H), 3.74 – 3.47 (d, 6H), 3.25 – 2.92 (m, 4H), 2.36 (s, 1H), 2.23 – 1.98 (m, 7H), 1.05 (t, 1H), 0.88 (t, 6H).

LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{47}H_{49}FN_8O_6$: 840.38 (M^+); Encontrado: 841.42 ($M+H^+$).

Ejemplo JJ



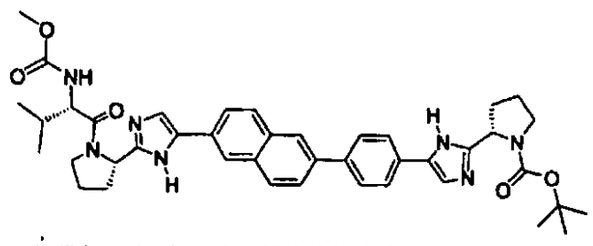
ácido R-Amino-(4-fluoro-fenil)-acético

ácido R-(4-Fluoro-fenil)-metoxicarbonilamino-acético

Ácido R-(4-fluoro-fenil)-metoxicarbonilamino-acético: Este compuesto se preparó usando el procedimiento empleado para preparar ácido 3-Metoxi-2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico usando ácido R-amino-(4-fluoro-fenil)-acético para dar ácido R-(4-fluoro-fenil)-metoxicarbonilamino-acético (0.575g, 84%)

LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{10}H_{10}FNO_4$: 227.06 (M^+); Encontrado: 227.84 ($M+H^+$).

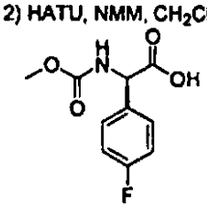
Ejemplo JK



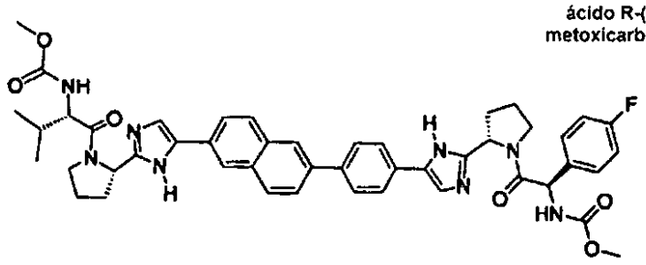
terc-butil éster del ácido 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxilico

1) HCl, dioxano
MeOH

2) HATU, NMM, CH_2Cl_2



ácido R-(4-Fluoro-fenil)-metoxicarbonilamino-acético



Metil éster del ácido {1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(4-Fluoro-fenil)-2-metoxicarbonilamino-acetil]-pirrolidin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-fenil]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico

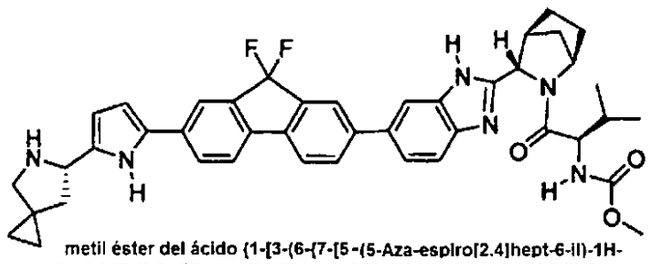
Metil éster del ácido {1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(4-Fluoro-fenil)-2-metoxicarbonilamino-acetil]-pirrolidin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-fenil]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico: Este compuesto se preparó usando el procedimiento empleado para preparar metil éster del ácido [1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-Ciclopropil-2-metoxicarbonilamino-acetil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (ejemplo de JJC) usando ácido R-(4-Fluoro-fenil)-metoxicarbonilamino-acético (0.023g, 0.100mmol) para dar metil éster del ácido {1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(4-Fluoro-fenil)-2-metoxicarbonilamino-acetil]-pirrolidin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-fenil]-naftalen-2-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil}-carbámico (0.008g, 14%) como un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 – 7.71 (m, 8H), 7.55 – 6.93 (m, 8H), 6.06 (d, 1H), 5.43 (dd, 1H), 5.30 (m, 3H), 4.34 (t, 1H), 3.85 – 3.77 (m, 2H), 3.74 – 3.47 (d,

6H), 3.25 – 2.92 (m, 4H), 2.36 (s, 1H), 2.23 – 1.98 (m, 7H), 1.05 (t, 1H), 0.88 (t, 6H).

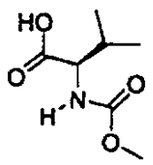
LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{47}H_{49}FN_8O_6$: 840.38 (M^+); Encontrado: 841.27 ($M+H^+$).

Ejemplo JL



metil éster del ácido (1-[3-(6-{7-[5-(5-Aza-espiro[2.4]hept-6-il)-1H-pirrol-2-il]-(9,9-difluoro-9H-fluoren- 2-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-2- metil-propil}-carbámico

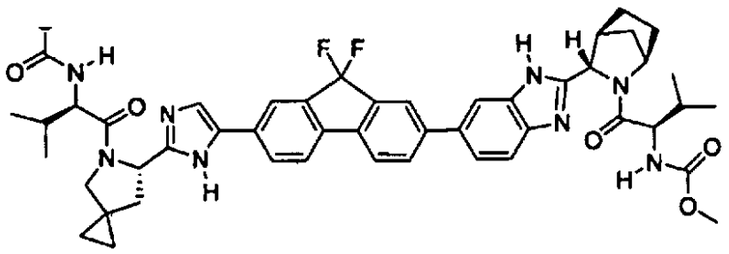
1. Pd/C, H_2, IPA húmedo
2. ECDI, HOBt, DIEPA, DMF



ácido 2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butírico

ECDI, HOBt

DIEPA, DMF



metil éster del ácido (1-{3-[6-(9,9-Difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico

El metil éster del ácido (1-{3-[6-(9,9-Difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-9H-fluoren-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico se preparó de una manera similar al Ejemplo C para dar el compuesto del título como un polvo blanco (68 mg).

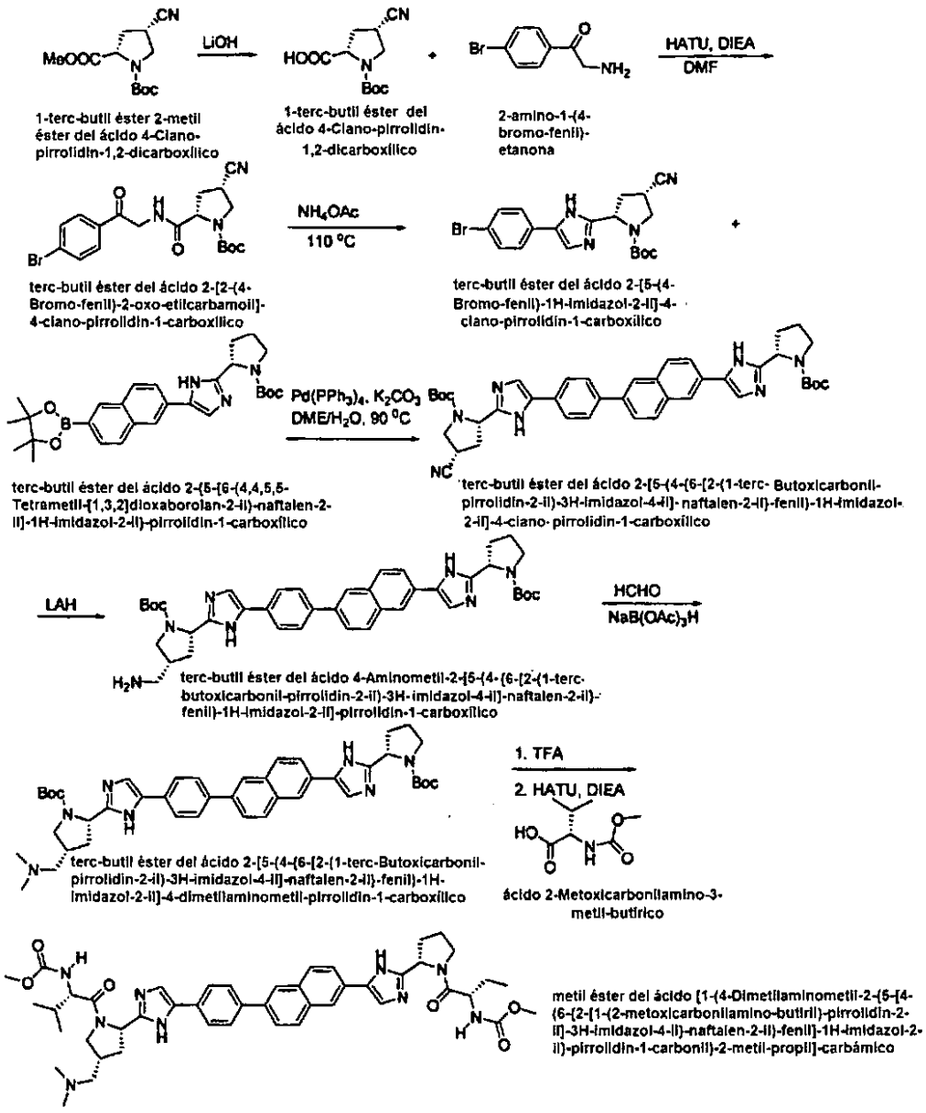
RMN ^{1}H: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ: 12.56 (d, J=13.5Hz, 0.5H), 12.05 (dd, 1H), 11.84 (s, 0.5H), 8.1 – 7.1 (m, 12H), 5.71 (d, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 5.19 (d, 0.5H),

1204

4.70 (s, 0.5H), 4.64 (s, 0.5H), 4.49 (s, 0.5H), 4.2-3.9(m, 2H), 3.6-3.2 (m, 20H), 2.8-1.1 (m, 12H), 0.9-0.4 (m , 16H).

LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{49}H_{54}F_2N_8O_6$: 890.0 ($M+H^+$); Encontrado: 889.4 ($M+H^+$).

Ejemplo JM



Se agregó $LiOH.H_2O$ (167 mg, 3.98 mmol) a 1-terc-butil éster 2-metil éster del ácido 4-ciano-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (674 mg, 2.65 mmol) en solución de metanol (5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada. El crudo se usa en la reacción del siguiente paso.

Se disolvió la sal de HCl de 2-amino-1-(4-bromo-fenil)-etanona (664 mg, 2.65 mmol) en DMF (10 mL) y a esta solución se le agregó 1-terc-butil éster del ácido 4-Ciano-pirrolidin-1,2-dicarboxílico crudo del paso anterior, diisopropil etilamina (0.93 mL, 5.3 mmol), seguida por HATU (1 g, 2.65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ^{0}C por 30 minutos. La mezcla de reacción se disolvió en etil acetato y se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 80% etil acetato/hexano) para dar terc-butil éster del ácido 2-[2-(4-Bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-4-ciano-pirrolidin-1-carboxílico (1.05 g, rendimiento del 91%). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{19}H_{22}BrN_3O_4$: 435.08; Encontrado: 458.0 ($M+Na^+$).

Una mezcla de terc-butil éster del ácido 2-[2-(4-Bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-4-ciano-pirrolidin-1-carboxílico (1.05 g, 2.4 mmol) y acetato de amoníaco (3.7 g, 20 eq.) en Xileno (2 mL) se calentó en microondas a 110 ^{0}C por 2 horas. La mezcla fue concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 80% etil acetato/hexano) para dar terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carboxílico (356 mg, que contiene 15% de material de partida, rendimiento 35%). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{19}H_{21}BrN_4O_2$: 417.30; Encontrado: 418.9 ($M+H^+$).

La mezcla de terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carboxílico (356 mg, 0.85 mmol), terc-butil éster del ácido 2-{5-[6-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-

pirrolidin-1-carboxílico (501 mg, 1.02 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (99 mg, 0.08 mmol) y acetato de potasio (425 mg, 3.07 mmol) en 7 mL de 1,2-dimetoxietano y 2 mL de agua se calentó hasta 90 ^{0}C por 2 hora. La mezcla de reacción fue enfriada y se disolvió en etil acetato y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, 20 a 80% etil acetato/hexano) para dar terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-{6-[2-(1-terc-Butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-naftalen-2-il}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carboxílico (200 mg, rendimiento del 33%) y el producto de amida. LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{41}H_{45}N_7O_4$: 699.84; Encontrado: 700.2 ($M+H^+$).

Se agregó LAH (45 mg, 6 eq.) a solución de mezcla de terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-{6-[2-(1-terc-Butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-naftalen-2-il}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-ciano-pirrolidin-1-carboxílico (146 mg, 0.066 mmol) en 3 ml THF a 0 ^{0}C. La reacción fue extinguida después de 30 minutos usando agua, solución acuosa al 10% de NaOH y agua en 3 pasos. La mezcla de reacción fue filtrada. El filtrado fue concentrado y purificado mediante HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar la sal de TFA del terc-butil éster del ácido 4-Aminometil-2-[5-(4-{6-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-naftalen-2-il}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (150 mg, rendimiento del 95%). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{41}H_{49}N_7O_4$: 703.87; Encontrado: 704.2 ($M+H^+$).

Se agregó triacetil boro hidruro de sodio (54mg, 3 eq.) a la mezcla de terc-butil éster del ácido 4-aminometil-2-[5-(4-{6-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-naftalen-2-il}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (60 mg, 0.085 mmol) y 0.1 mL de formaldehído (37% en agua) en 3 ml de THF, seguido por 1 gota de ácido acético. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. La reacción estaba completa según monitoreo usando LC-MS. La

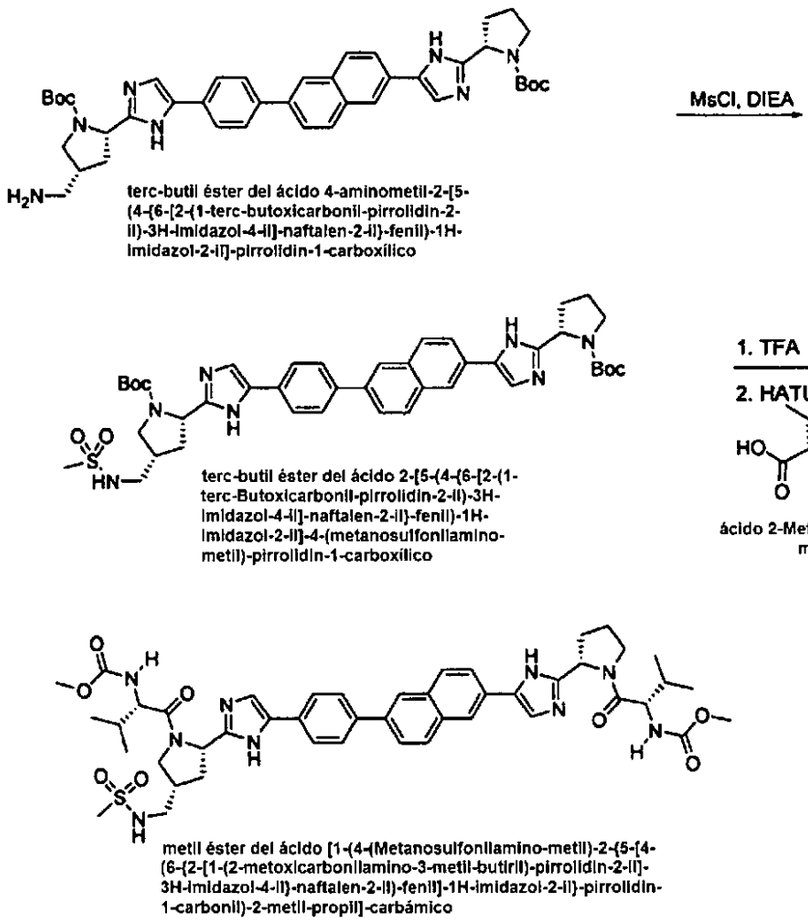
mezcla de reacción fue filtrada. El filtrado fue concentrado y purificado mediante HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar la sal de TFA del terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-{6-[2-(1-terc-Butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-naftalen-2-il}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-dimetilaminometil-pirrolidin-1-carboxílico (41.7 mg, rendimiento del 67%). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{43}H_{53}N_7O_4$: 731.93; Encontrado: 732.3 ($M+H^+$).

Se agregó ácido trifluoroacético (0.5 mL) al terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-{6-[2-(1-terc-Butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-naftalen-2-il}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-dimetilaminometil-pirrolidin-1-carboxílico (41.7 mg, 0.057 mmol) en 1 ml de DCM y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y secada durante la noche al vacío. El residuo se disolvió en DMF (1.5 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (20 mg, 0.124 mmol), diisopropil etilamina (60 µl), seguida por HATU (43 mg). La mezcla de reacción se agitó a 0 ^{0}C por 60 minutos. La mezcla de reacción se disolvió en etil acetato y se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar la sal de bis-TFA del metil éster del ácido [1-(4-Dimetilaminometil-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (Ejemplo **A**) (13.1 mg).

RMN ^{1}H: 300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ: 8.28 (d, 2H), 8.02 (m, 2H), 7.83-7.92 (m, 8H), 5.38 (m, 2H), 4.58(m, 1H), 4.22(m, 2H), 4.18(m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.62 (s, 6H),3.42(m,2H), 3.02(s, 6H), 3.00(m,1H), 2.81(m,1H), 2.62 (m, 1H), 2.40-2.00 (m, 5H), 0.95-1.05 (m, 12 H).

LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{47}H_{59}N_9O_6$: 846.03; Encontrado: 848.4 ($M+H^+$).

Ejemplo JN



terc-butil éster del ácido 4-aminometil-2-[5-(4-{6-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-naftalen-2-il}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-{6-[2-(1-terc-Butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-naftalen-2-il}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-(metanosulfonilamino-metil)-pirrolidin-1-carboxílico

ácido 2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butírico

metil éster del ácido [1-(4-(Metanosulfonilamino-metil)-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

Se agregó MsCl (7.6 mg, 1 eq.) a la mezcla de terc-butil éster del ácido 4-aminometil-2-[5-(4-{6-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-naftalen-2-il}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (69 mg, 0.098 mmol) y DIEA(51 µl, 3eq) en 1 ml de MeCN. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla de reacción fue concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar la sal de TFA del terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-{6-[2-(1-terc-Butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-

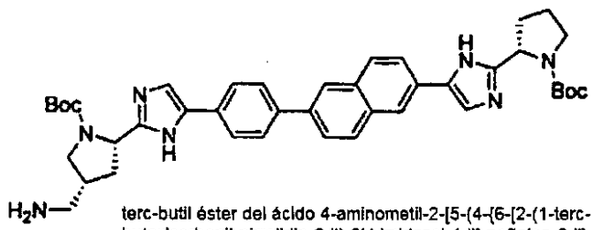
naftalen-2-il}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-(metanosulfonilamino-metil)-pirrolidin-1-carboxílico (29 mg, rendimiento del 38%). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{42}H_{51}N_7O_6S$: 781.96; Encontrado: 782.2 ($M+H^+$).

Se agregó ácido trifluoroacético (0.5 mL) a terc-butil éster del ácido 2-[5-(4-{6-[2-(1-terc-Butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-naftalen-2-il}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-(metanosulfonilamino-metil)-pirrolidin-1-carboxílico (29 mg, 0.037 mmol) en 1 ml de DCM y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y secada durante la noche al vacío. El residuo se disolvió en DMF (0.5 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (13 mg, 2 eq.), diisopropil etilamina (39 µl, 6 eq.), seguida por HATU (28 mg, 2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 0 ^{0}C por 60 minutos. La mezcla de reacción se disolvió en etil acetato y se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar la sal de bis-TFA del metil éster del ácido [1-(4-(Metanosulfonilamino-metil)-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (Ejemplo **B**) (12.9 mg).

RMN ^{1}H: 300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ: 8.28 (d, 2H), 8.08 (m, 2H), 7.95 (m, 4H), 7.82(m, 4H), 5.28 (m, 2H), 4.38(m, 1H), 4.22(m, 2H), 4.12(m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.62 (s, 6H),3.61(m,2H), 3.02(s, 3H), 2.72(m,2H), 2.60 (m, 1H), 2.40-1.98 (m, 5H), 0.95-1.05 (m, 12 H).

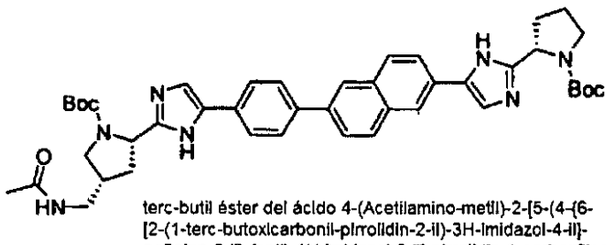
LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{46}H_{57}N_9O_8S$: 896.07; Encontrado: 896.3 ($M+H^+$).

Ejemplo JO



terc-butil éster del ácido 4-aminometil-2-[5-(4-{6-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-naftalen-2-il}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

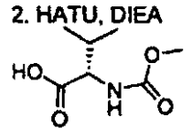
AcCl, DIEA



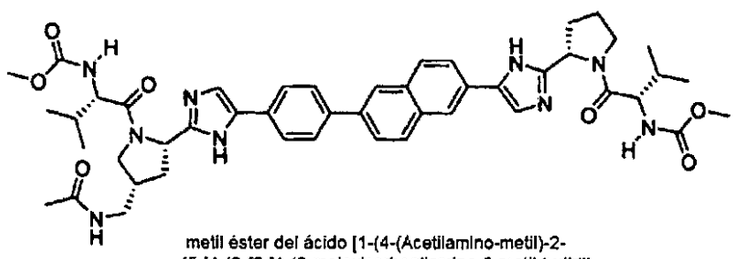
terc-butil éster del ácido 4-(Acetilamino-metil)-2-[5-(4-{6-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-naftalen-2-il}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

1. TFA

2. HATU, DIEA



ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico



metil éster del ácido [1-(4-(Acetilamino-metil)-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

Se agregó AcCl (5 µl, 1 eq.) a la mezcla de terc-butil éster del ácido 4-aminometil-2-[5-(4-{6-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-naftalen-2-il}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (50 mg, 0.071 mmol) y DIEA(37 µl, 3eq) en mezcla de 1 ml de DCM y 1 mL de MeCN. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La LC-MS mostró el producto deseado y el bis-acetilo. La mezcla de reacción fue concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar la sal de TFA de terc-butil éster del ácido 4-

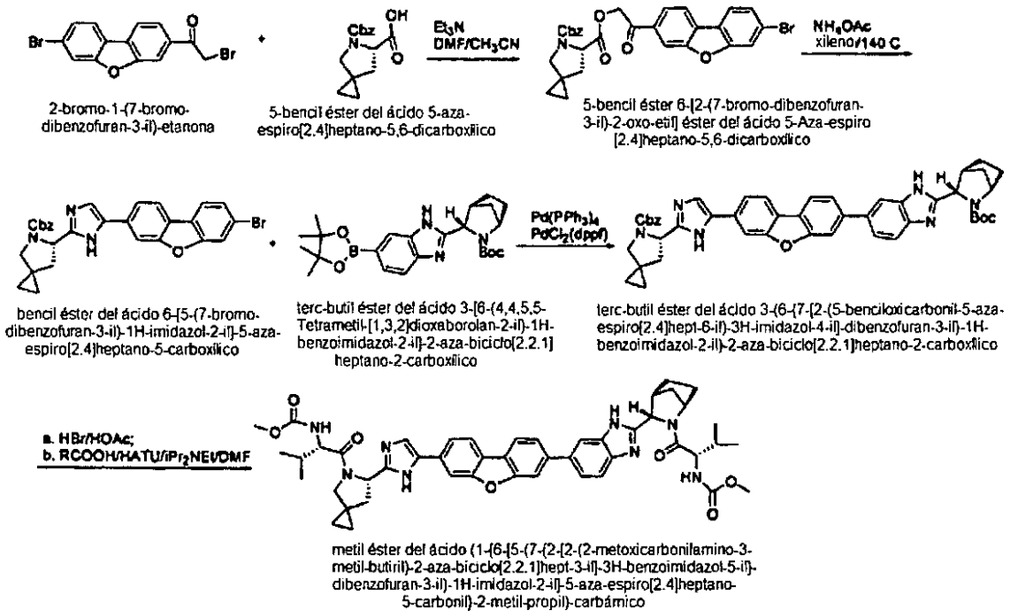
(Acetilamino-metil)-2-[5-(4-{6-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-naftalen-2-il}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (13 mg, rendimiento del 25%). LCMS-ESI$^-$: calc. para $C_{43}H_{51}N_7O_5$: 745.91; Encontrado: 746.2 ($M+H^+$).

Se agregó ácido trifluoroacético (0.5 mL) a terc-butil éster del ácido 4-(acetilamino-metil)-2-[5-(4-{6-[2-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-naftalen-2-il}-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (13 mg, 0.017 mmol) en 1 ml de DCM y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y secada durante la noche al vacío. El residuo se disolvió en DMF (0.5 mL) y a esta solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (6 mg, 2 eq.), diisopropil etilamina (18 µl, 6 eq.), seguida por HATU (13 mg, 2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 0 ^{0}C por 60 minutos. La mezcla de reacción se disolvió en etil acetato y se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio. La capa orgánica fue secada (MgSO4), concentrada y purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (Gemini, 5 a 100% ACN/H_2O + 0.1% TFA). El producto fue liofilizado para dar la sal de bis-TFA del metil éster del ácido [1-(4-(Acetilamino-metil)-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico (Ejemplo **C**) (6.6 mg).

RMN ^{1}H: 300 MHz, (CD_3OD-d_4) δ: 8.28 (d, 2H), 8.08 (m, 2H), 7.95 (m, 4H), 7.82(m, 4H), 5.28 (m, 2H), 4.38(m, 1H), 4.22(m, 2H), 4.17(m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.62 (s, 6H), 3.59(m,1H), 3.42(m, 2H), 2.64(m,2H), 2.24 (m, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 0.95-1.05 (m, 12 H).

LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{47}H_{57}N_9O_7$: 859.44; Encontrado: 860.4 ($M+H^+$).

Ejemplo JP



5-bencil éster 6-[2-(7-bromo-dibenzofuran-3-il)-2-oxo-etil] éster del ácido 5-aza-espiro[2.4]heptano-5,6-dicarboxílico: A la solución de 5-bencil éster del ácido (s) 5-aza-espiro[2.4]heptano-5,6-dicarboxílico (138 mg, 0.5 mmol) y trietilamina (65 µl, 0.47 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se le agregó lentamente una solución de 2-bromo-1-(7-bromo-dibenzofuran-3-il)-etanona (143 mg, 0.39 mmol) en DMF (4 ml). La mezcla se agitó por 12 horas, y el solvente fue evaporado. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con solución de NaOH 1.0 N, agua y salmuera, y se secó con sulfato de sodio. La concentración produjo 5-bencil éster 6-[2-(7-bromo-dibenzofuran-3-il)-2-oxo-etil] éster del ácido 5-Aza-espiro[2.4]heptano-5,6-dicarboxílico (210 mg)

Bencil éster del ácido 6-[5-(7-Bromo-dibenzofuran-3-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico: La mezcla de 5-bencil éster 6-[2-(7-bromo-dibenzofuran-3-il)-2-oxo-etil] éster del ácido 5-aza-espiro[2.4]heptano-5,6-dicarboxílico (210 mg, 0.39 mmol) y acetato de amonio (330 mg, 4.3 mmol) en

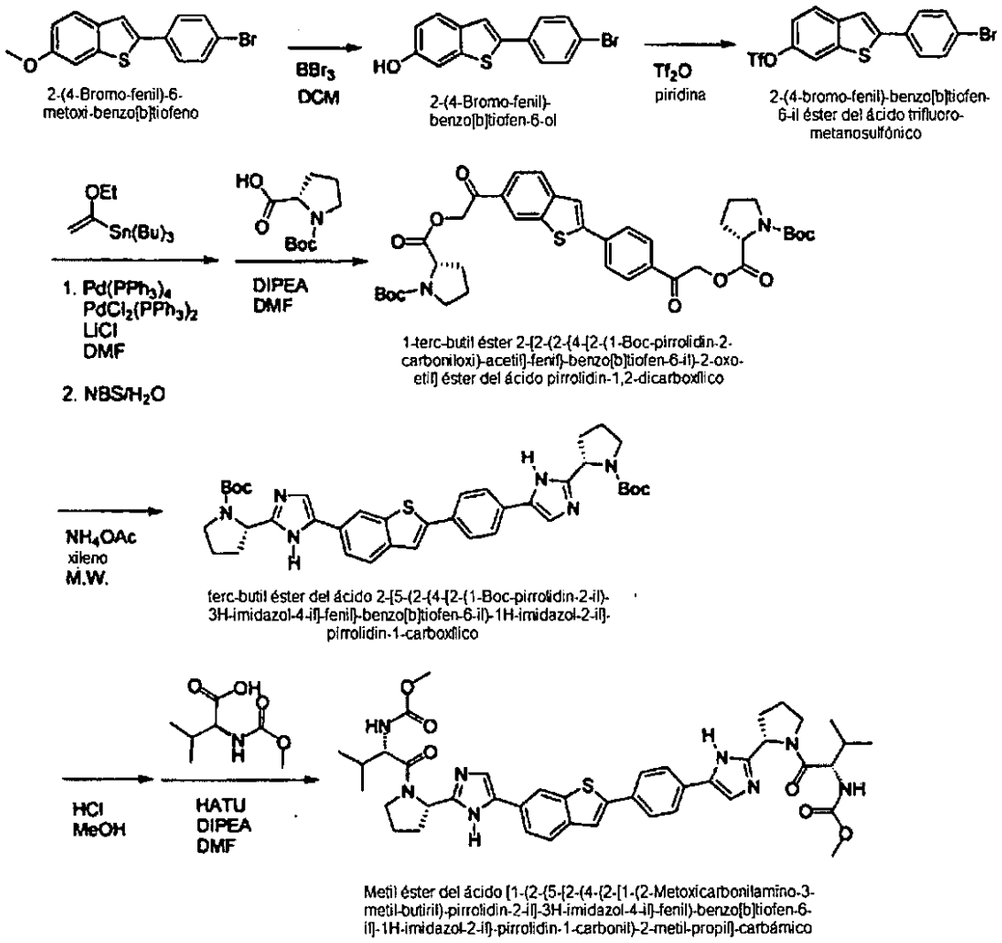
xileno (3 ml) se calentó a 140 C por 80 minutos bajo microondas. La mezcla fue extinguida con agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera, y fue secada con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante cromatografía de columna instantánea (EtOAc) produjo bencil éster del ácido 6-[5-(7-bromo-dibenzofuran-3-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico (150 mg). m/z: 542.1 (M+1), 540.1 (M-1).

terc-butil éster del ácido 3-(6-{7-[2-(5-benciloxicarbonil-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il)-3H-imidazol-4-il]-dibenzofuran-3-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico: A la solución del bencil éster del ácido 6-[5-(7-bromo-dibenzofuran-3-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico (150 mg, 0.28 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-[6-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (160 mg, 0.36 mmol) en DME (2.25 ml) y agua (0.75 ml), se le agregó carbonato de potasio (78 mg, 0.56 mmol), seguido por $Pd(PPh_3)_4$ (15 mg) y $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (15 mg). La mezcla se calentó a 90 C por 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, y fue lavada con agua y salmuera, y se secó con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante cromatografía de columna instantánea (hexanos/EtOAc) produjo terc-butil éster del ácido 3-(6-{7-[2-(5-benciloxicarbonil-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il)-3H-imidazol-4-il]-dibenzofuran-3-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (190 mg). m/z: 775.2 (M+1), 773.3 (M-1), 338.2 (M+2)/2.

Metil éster del ácido (1-{6-[5-(7-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-dibenzofuran-3-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: A la solución de terc-butil éster del ácido 3-(6-{7-[2-(5-benciloxicarbonil-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il)-3H-imidazol-4-il]-dibenzofuran-3-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (185 mg, 0.24

mmol) en DCM (3.6 ml) se le agregó lentamente HBr al 33% /HOAc (1 ml). La mezcla se agitó por dos horas, y el solvente y reactivo se sometieron bajo presión reducida para dar un sólido marrón. El sólido fue suspendido en DCM/Et_2O (2.5 ml/25 ml) y se agitó. El sólido fue recolectado mediante filtración. A la solución del sólido anterior (0.24 mmol) y MeOCO-Val-OH (84 mg, 0.48 mmol) en DMF (7.0 ml) se le agregó HATU (192 mg, 0.50 mmol), seguido por diisopropiletilamina (0.42 ml, 2.4 mmol). La mezcla se agitó por diez horas y se evaporó y luego diluyó con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con solución de NaOH 1N, agua, y salmuera, y se secó con sulfato de sodio. La concentración y purificación mediante HPLC (0.1%TFA/CH_3CN/0.1%TFA/H_2O) produjo el metil éster del ácido (1-{6-[5-(7-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-benzoimidazol-5-il}-dibenzofuran-3-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (151 mg). m/z: 855.3 (M+1), 853.2 (M-1), 428.4 (M+2)/2. RMN ^1H (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.25-7.70 (10 H, m), 5.4 (1 H, m), 4.95-4.7 (1 H, m), 4.38 (1 H, m), 4.16 (1 H, m), 3.95 (1 H, m), 3.83 (1 H, m), 3.69 (3 H, s), 3.67 (3 H, s), 3.5-3.2 (1 H, m), 2.98 (1 H, m), 2.5 -1.7 (10 H, m), 1.2-0.8 (16 H, m).

Ejemplo JQ



2-(4-Bromo-fenil)-6-metoxi-benzo[b]tiofeno estaba reportado en la literatura (Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50, 2682-2692).

2-(4-Bromo-fenil)-benzo[b]tiofen-6-ol. A una solución agitada de 2-(4-bromo-fenil)-6-metoxi-benzo[b]tiofeno (80 mg, 0.25 mmol) se le agregó BBr_3 (0.5 mL de 1 M en DCM, 0.5 mmol) a 0° C. La mezcla se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. Se removió el DCM al vacío, y el residuo se disolvió en etil acetato (30

mL). La capa orgánica fue lavada con solución de $NaHCO_3$, agua y salmuera, secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada al vacío. El residuo obtenido fue tratado con hexano para dar el producto (67 mg, 88%). m/z 303.0, 305.0 $(M-H)^-$.

2-(4-bromo-fenil)-benzo[b]tiofen-6-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico. Se agregó Tf_2O lentamenta a una mezcla de 2-(4-bromo-fenil)-benzo[b]tiofen-6-ol (200 mg, 0.66 mol) en piridina (3 mL) a 0° C con agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas antes de extinguir con solución de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con etil acetato (50 mL). La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada al vacío. El residuo obtenido se usó para el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

1-terc-butil éster 2-[2-(2-{4-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-carboniloxi)-acetil]-fenil}-benzo[b]tiofen-6-il)-2-oxo-etil] éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico. Se agregaron $Pd(Ph_3)_4$ (43 mg, 0.037 mmol), $PdCl_2(Ph_3)_2$ (26 mg, 0.037 mmol) y LiCl (78 mg, 1.8 mmol) a una mezcla de 2-(4-bromo-fenil)-benzo[b]tiofen-6-il éster del ácido ácido trifluoro-metanosulfónico (200 mg, 0.46 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estaño (0.37 mL, 1.1 mmol) en 8 mL DMF. La mezcla de reacción se lavó con nitrógeno, se calentó a 80° C por 16 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron agua (3 mL) y NBS (180 mg, 1.0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 40 min, luego se diluyó con etil acetato (300 mL). La capa de etil acetato fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada al vacío. El residuo obtenido fue suspendido en acetonitrilo (30 mL). A esto se le agregó una solución de 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (792 mg, 3.7 mmol) y DIPEA (0.56 mL, 3.2 mmol) en 5 mL de acetonitrilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, se diluyó con etil acetato (100 mL). La capa orgánica fue lavada con solución de $NaHCO_3$ y agua, secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada al vacío. El residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía

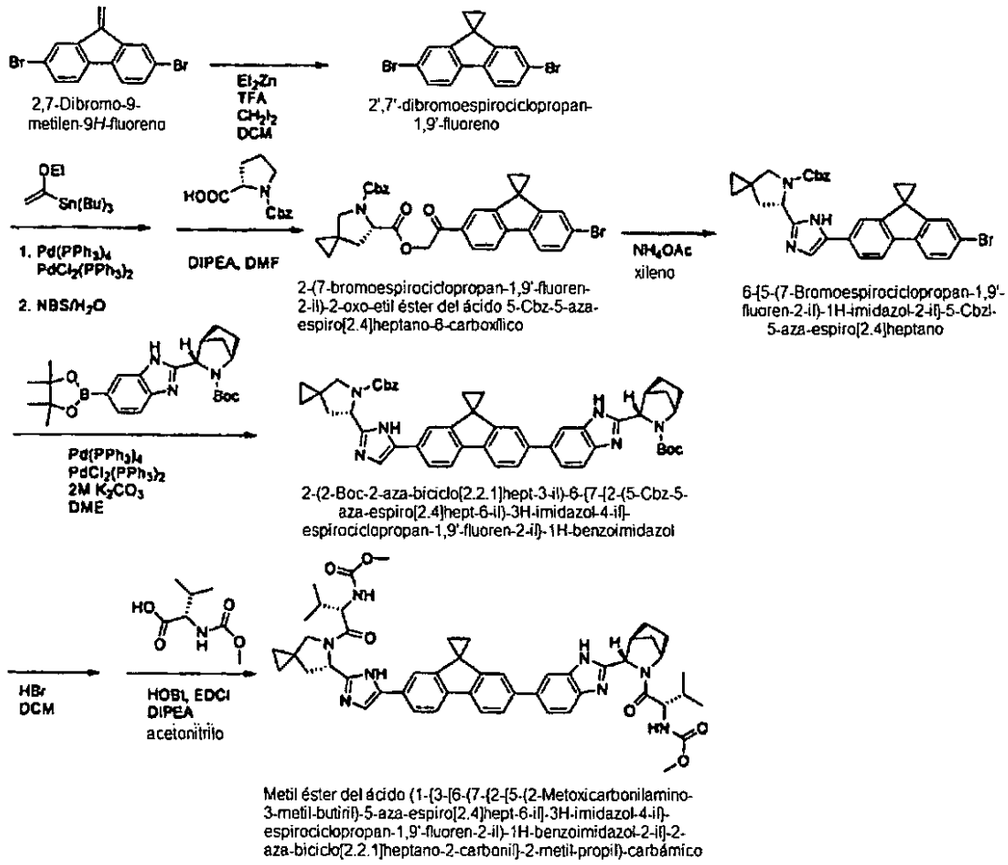
instantánea para dar el producto deseado (90 mg, 27% en dos pasos). m/z 743.2 $(M+Na)^+$.

terc-butil éster del ácido 2-[5-(2-{4-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-benzo[b]tiofen-6-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico. Una mezcla de 1-terc-butil éster 2-[2-(2-{4-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-carboniloxi)-acetil]-fenil}-benzo[b]tiofen-6-il)-2-oxo-etil] éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (90 mg, 0.12 mmol) y acetato de amonio (192 mg, 2.5 mmol) en xileno (10 mL) se calentó en un tubo sellado a 140° C por 1.5 horas bajo condición de microondas. El componente volátil fue removido al vacío, y el residuo se disolvió en etil acetato (100 mL), se lavó con solución de $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró al vacío. El residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía instantánea para dar el producto deseado (60 mg, 70%). m/z 681.2 $(M+H)^+$.

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[2-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-benzo[b]tiofen-6-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico. A una solución de terc-butil éster del ácido 2-[5-(2-{4-[2-(1-Boc-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-benzo[b]tiofen-6-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (60 mg, 0.09 mmol) en metanol (3 mL) se le agregó HCl 4N en 1,4-dioxano (0.4 mL, exceso). La mezcla se agitó por 2 horas a 50° C y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se secó por congelación durante la noche. El sólido blanco obtenido se disolvió en DMF (3 mL), a la solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (34 mg, 0.19 mmol), HATU (84 mg, 0.22 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.12 mL, 0.70 mmol). La mezcla se agitó al ambiente por 2 horas, y luego el componente volátil fue removido al vacío. El residuo se disolvió en etil acetato (100 mL), se lavó con solución de NaOH 1N, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró al vacío. El residuo obtenido fue purificado mediante HPLC para dar el producto deseado como una

sal de TFA (45 mg, 64%). RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 8.00-7.70 (m, 9H), 5.30-5.20 (m, 2H), 4.23 (d, 2H), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.75-3.60 (m, 6H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.35-2.00 (m, 8H), 1.00-0.80 (m, 12H); m/z 795.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo JR



2,7-Dibromo-9-metilen-9*H*-fluoreno estaba reportado en la literatura (Tetrahedron, 2006, 62, 3355-3361).

2',7'-dibromoespirociclopropan-1,9'-fluoreno. A una solución agitada de dietilzinc (9.0 mL de 1.0 M en hexano, 9.0 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (0.69 mL, 9.0 mmol) en DCM (10 mL) lentamente a 0° C.

La mezcla se agitó por 20 min a 0° C antes de la adición de diyodometano (0.72 mL, 9.0 mmol). La mezcla se agitó por otros 20 min a 0° C, luego se agregó una solución de 2,7-dibromo-9-metilen-9*H*-fluoreno (750 mg, 2.2 mmol) en DCM (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 días, luego se extinguió lentamente con solución de NH_4Cl. La mezcla se extrajo con etil acetato, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, fue filtrada y concentrada al vacío. El residuo obtenido se disolvió en un solvente mezclado de THF/agua/acetona (18 mL con relación 12/4/4), NMO (264 mg, 2.2 mmol) y se le agregó OsO_4. La mezcla se agitó por 16 hs a temperatura ambiente, se extinguió con $Na_2S_2O_3$ 1M, luego se extrajo con etil acetato. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada al vacío. El residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía instantánea para dar el producto deseado (480 mg, 61%).

2-(7-bromoespirociclopropan-1,9'-fluoren-2-il)-2-oxo-etil éster del ácido 5-Cbz-5-aza-espiro[2.4]heptano-6-carboxílico. Se agregaron $Pd(Ph_3)_4$ (67 mg, 0.058 mmol) y $PdCl_2(Ph_3)_2$ (41 mg, 0.058 mmol) a una mezcla de 2',7'-dibromoespirociclopropan-1,9'-fluoreno (670 mg, 1.93 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estaño (0.66 mL, 1.93 mmol) en 20 mL dioxano. La mezcla de reacción se lavó con nitrógeno, se calentó a 80° C por 16 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron agua (7 mL) y NBS (344 mg, 1.93 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 40 min, luego se diluyócon etil acetato (300 mL). La capa de etil acetato fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada al vacío. El residuo obtenido fue suspendido en acetonitrilo (30 mL). A esto se le agregó una solución de 1-bencil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (780 mg, 2.8 mmol) y DIPEA (0.44 mL, 2.5 mmol) en 5 mL de acetonitrilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, se diluyó con etil acetato (100 mL). La capa orgánica fue lavada con solución de $NaHCO_3$ y agua, secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada al vacío. El residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía instantánea

para dar el producto deseado (825 mg, 73% en dos pasos). m/z 585.9, 587.9 $(M+H)^+$.

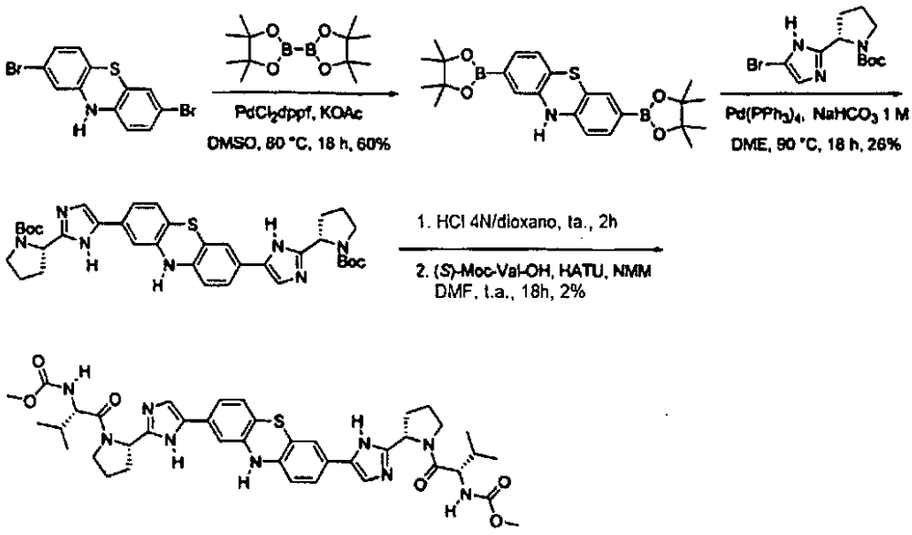
6-[5-(7-Bromoespirociclopropan-1,9'-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-Cbzl-5-aza-espiro[2.4]heptano. Una mezcla de 2-(7-bromoespirociclopropan-1,9'-fluoren-2-il)-2-oxo-etil éster del ácido 5-Cbz-5-aza-espiro[2.4]heptano-6-carboxílico (825 mg, 1.4 mmol) y acetato de amonio (1.5 g, 19.5 mmol) en xileno (15 mL) se calentó en un tubo sellado a 140° C por 1.5 horas bajo condición de microondas. El componente volátil fue removido al vacío, y el residuo se disolvió en etil acetato (100 mL), se lavó con solución de $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, fue filtrado y concentrado al vacío. El residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía instantánea para dar el producto deseado (140 mg, 18%). m/z 566.1, 568.1 $(M+H)^+$.

2-(2-Boc-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il)-6-{7-[2-(5-Cbz-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il)-3H-imidazol-4-il]-espirociclopropan-1,9'-fluoren-2-il}-1H-benzoimidazol. Se agregaron $Pd(Ph_3)_4$ (14 mg, 0.012 mmol) y $PdCl_2(Ph_3)_2$ (9 mg, 0.012 mmol) a una mezcla de 6-[5-(7-bromoespirociclopropan-1,9'-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-Cbzl-5-aza-espiro[2.4]heptano (140 mg, 0.25 mmol), terc-butil éster del ácido 3-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (120 mg, 0.27 mmol), K_2CO_3 2M (0.5 mL, 1.0 mmol) en 1,2-dimetoxietano (5 mL). La mezcla de reacción fue lavada con nitrógeno, calentada a 80° C por 16 horas, y luego el componente volátil fue removido al vacío. El residuo se disolvió en etil acetato (100 mL), se lavó con solución de $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, fue filtrado y concentrado al vacío. El residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía instantánea para dar el producto deseado (80 mg, 40%). m/z 799.3 $(M+H)^+$.

Metil éster del ácido (1-{3-[6-(7-{2-[5-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-espirociclopropan-1,9'-fluoren-

2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico. A una solución de 2-(2-Boc-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il)-6-{7-[2-(5-Cbz-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il)-3H-imidazol-4-il]-espirociclopropan-1,9'-fluoren-2-il}-1H-benzoimidazol (80 mg, 0.1 mmol) en DCM (3 mL) se le agregó HBr (0.8 mL 5.7M en AcOH, exceso). La mezcla se agitó por 2 horas a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con éter/DCM para dar un sólido blanco opaco. El producto obtenido se disolvió en DMF (3 mL), a la solución se le agregó ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (39 mg, 0.22 mmol), HATU (95 mg, 0.25 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.14 mL, 0.80 mmol). La mezcla se agitó al ambiente por 2 horas, y luego el componente volátil fue removido al vacío. El residuo se disolvió en etil acetato (100 mL), se lavó con solución de NaOH 1N, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró al vacío. El residuo obtenido fue purificado mediante HPLC para dar el producto deseado como una sal de TFA (55 mg, 62%). m/z 879.4 $(M+H)^+$.

Ejemplo JS



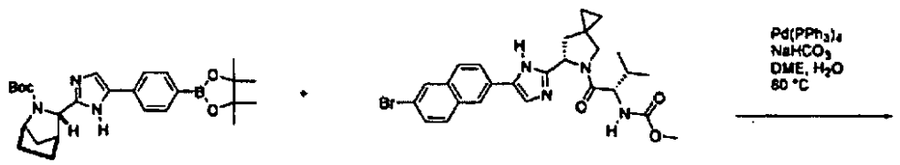
2,7-Bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-10H-fenotiazina: La 2,7-dibromo-10H-fenotiazina (590 mg, 1.65 mmol, WuXi AppTec) en DMSO (16 mL) se trató con bis(pinacolato)diboro (1.68 g, 6.60 mmol), KOAc (1.30 g, 13.2 mmol), y $PdCl_2$dppf (135 mg, 0.165 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C por 18 h y la mezcla fue enfriada y filtrada a través de un cojín de CELITA. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lacó con H_2O (2 × 50 mL) y solución saturada de NaCl (1 × 50 mL). La solución fue secada sobre $MgSO_4$ y tratada para una columna COMBIFLASH de 80 g de SiO_2 (gradiente de 0–25% EtOAc–hexanos) para dar 2,7-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-10H-fenotiazina (450 mg, 60%): HPLC (RP: gradiente 6–98% MeCN–H_2O [no polar], modificador de 0.05% TFA) t_R = 6.821 min (~80% de pureza @ 254 nM).

(2*S*,2'*S*)-terc-Butil 2,2'-(5,5'-(10H-fenotiazin-2,7-diil)bis(1H-imidazol-5,2-diil))dipirrolidin-1-carboxilato: La 2,7-Bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-10H-fenotiazina (450 mg, 1.00 mmol) en DME (10 mL) se trató con (*S*)-terc-butil 2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato (662 mg, 2.09 mmol), $NaHCO_3$ 1 M (5 mL, 5.00 mmol), y $Pd(PPh_3)_4$ (69 mg, 0.06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C por 18 h y la mezcla fue enfriada y filtrada a través de un cojín de CELITA. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con H_2O (2 × 50 mL) y solución saturada de NaCl (1 × 50 mL). La solución fue secada sobre $MgSO_4$ y tratada a una columna COMBIFLASH de 40 g de SiO_2 (gradiente de 0–100% EtOAc–hexanos, seguido por un gradiente de 0–100% 20%–MeOH/EtOAc–hexanos) para dar (2*S*,2'*S*)-terc-butil 2,2'-(5,5'-(10H-fenotiazina-2,7-diil)bis(1H-imidazol-5,2-diil))dipirrolidin-1-carboxilato (175 mg, 26%): MS (ESI) *m/z* 670 $[M + H]^+$.

Dimetil (2*S*,2'*S*)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(10H-fenotiazin-2,7-diil)bis(1H-imidazol-5,2-diil))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato: El (2*S*,2'*S*)-terc-butil 2,2'-(5,5'-(10H-fenotiazina-2,7-diil)bis(1H-imidazol-5,2-diil))dipirrolidin-1-carboxilato (175 mg, 0.26 mmol) se trató con HCl

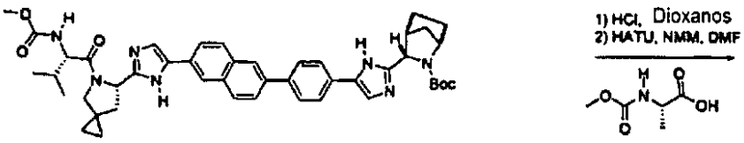
4N (5 mL) y se agiró por 2 h. La mezcla de reacción fue concentrada y la mezcla fue suspensida en DMF (5.5 mL) y se trató con (*S*)-Moc-Val-OH (96 mg, 0.55 mmol), HATU (219 mg, 0.57 mmol), y 4-metilmorfolina (143 µL, 1.31 mmol; o hasta básica). Se agitó por 18 h luego se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ (2 × 50 mL), H_2O (2 × 50 mL), y solución saturada de NaCl (1 × 50 mL). La solución se secó sobre $MgSO_4$ y se trató a una columna COMBIFLASH de 40 g de SiO_2 (gradiente de 0–100% EtOAc–hexanos, seguido por un gradiente de 0–100% 20%–MeOH/EtOAc–hexanos) y RP HPLC (gradiente 6–98% MeCN–H_2O, modificador de 0.1% TFA). Finalmente, el material fue sometido a una TLC preparativa de 20 × 20 (10% MeOH–EtOAc) para dar dimetil (2*S*,2'*S*)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(10H-fenotiazina-2,7-diil)bis(1H-imidazol-5,2-diil))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato (3.6 mg, 2%): MS (ESI) *m/z* 784 $[M + H]^+$.

Ejemplo JT



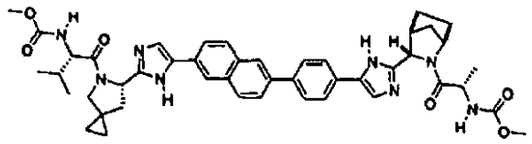
terc-butil éster del ácido 3-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

metil éster del ácido (1-{6-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico



terc-butil éster del ácido 3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

ácido 2-metoxicarbonilamino-propiónico



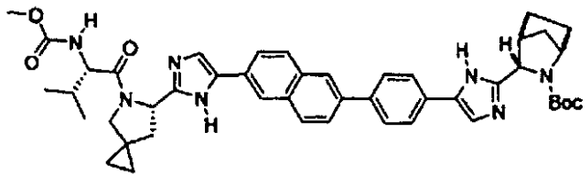
Metil éster del ácido [1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-propionil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

Metil éster del ácido [1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-propionil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Una solución de metil éster del ácido (1-{6-[5-(6-bromo-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (1.00 g, 1.9 mmol), terc-butil éster del ácido 3-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (1.31 g, 2.8 mmol) y $NaHCO_3$ ac (7.6 mL de una solución 1M, 7.6 mmol) en DME (20 mL) fue desgasificada con gas N_2 por 20 minutos. A la solución desgasificada se le agregó $Pd(PPh_3)_4$ (110 mg, 0.095 mmol) y luego la reacción se calentó hasta 80° C durante la noche. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente fue removido bajo presión reducida y el residuo resultante se disolvió

en etil acetato. La fase orgánica fue lavada con H_2O y luego salmuera, luego fue secada sobre sulfato de sodio. Después de filtración, el solvente fue removido del filtrado bajo presión reducida. El material crudo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (70-100% de EtOAc/Hexanos) para dar terc-butil éster del ácido 3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (835 mg, 1.07 mmol, 56% de rendimiento). LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{46}H_{54}N_7O_5$: 784.4 ($M+H^+$); Encontrado: 784.8 ($M+H^+$).

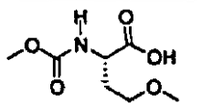
Metil éster del ácido [1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-propionil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Al terc-butil éster del ácido 3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (46 mg, 0.059 mmol) en dioxanos (2 mL) y MeOH (0.5 mL) se le agregó HCl 4N en dioxanos (160 µL). La suspensión se agitó por 2 h, luego se concentró para dar la sal de HCl de la amina cruda. A la amina cruda en DMF (1 mL) se le agregó *N*-metilmorfolina (19.5 µL, 0.18 mmol), ácido 2-metoxicarbonilamino-propiónico (13 mg, 0.089 mmol) y HATU (25 mg, 0.065 mmol). Después de agitación por durante la noche la reacción fue extinguida con ácido fórmico, luego purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (5-45% MeCN-H_2O; modificador de 0.1% ácido fórmico) para dar el producto del título (26 mg, 0.032 mmol, 54% de rendimiento). LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{46}H_{53}N_8O_6$: 813.4 ($M+H^+$); Encontrado: 813.4 ($M+H^+$).

Ejemplo JU

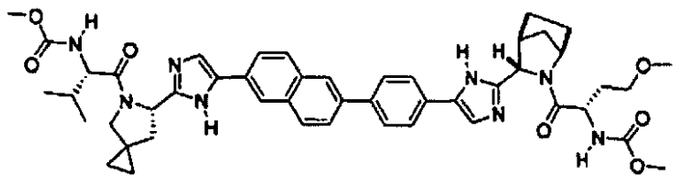


terc-butil éster del ácido 3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

1) HCl, Dioxanos
2) HATU, NMM, DMF



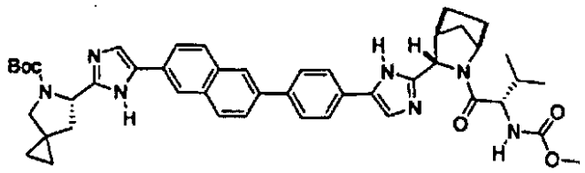
ácido 4-metoxi-2-metoxicarbonilamino-butírico



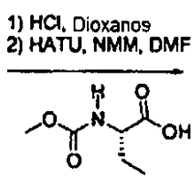
Metil éster del ácido [1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(4-Metoxi-2-metoxicarbonilamino-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

Metil éster del ácido [1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(4-Metoxi-2-metoxicarbonilamino-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Al terc-butil éster del ácido 3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (46 mg, 0.059 mmol) en dioxanos (2 mL) y MeOH (0.5 mL) se le agregó HCl 4N en dioxanos (160 µL). La suspensión se agitó por 2 h, luego se concentró para dar la sal de HCl de la amina cruda. A la amina cruda en DMF (1 mL) se le agregó *N*-metilmorfolina (19.5 µL, 0.18 mmol), ácido 4-metoxi-2-metoxicarbonilamino-butírico (17 mg, 0.089 mmol) y HATU (25 mg, 0.065 mmol). Después de agitación durante la noche la reacción fue extinguida con ácido fórmico, luego purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (5-45% MeCN-H_2O; modificador de 0.1% ácido fórmico) para dar el producto del título (40 mg, 0.047 mmol, 79% de rendimiento). LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{48}H_{57}N_8O_7$: 857.4 ($M+H^+$); Encontrado: 857.4 ($M+H^+$).

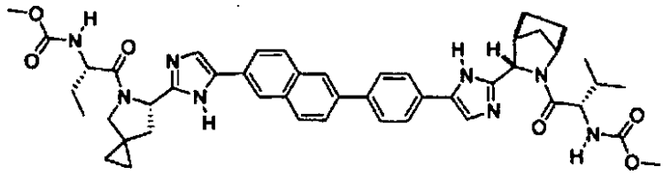
Ejemplo JV



terc-butil éster del ácido 6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico



ácido 2-metoxicarbonilamino-butírico

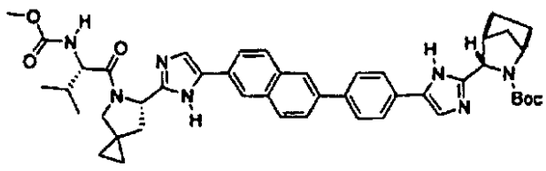


Metil éster del ácido [1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-Metoxicarbonilamino-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

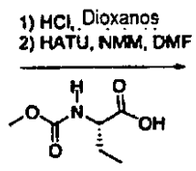
Metil éster del ácido [1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-Metoxicarbonilamino-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Al terc-butil éster del ácido 6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico (50 mg, 0.064 mmol) en dioxanos (2 mL) y MeOH (0.5 mL) se le agregó HCl 4N en dioxanos (160 µL). La suspensión se agitó por por 2 h, luego se concentró para dar la sal de HCl de la amina cruda. A la amina cruda en DMF (1 mL) se le agregó *N*-metilmorfolina (21 µL, 0.19 mmol), ácido 2-metoxicarbonilamino-butírico (16 mg, 0.096 mmol) y HATU (27 mg, 0.070 mmol). Después de agitación durante la noche la reacción fue extinguida con ácido fórmico, luego purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (5-45% MeCN-H_2O; modificador de 0.1% ácido fórmico) para dar el producto del

título (30 mg, 0.036 mmol, 57% de rendimiento). LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{47}H_{55}N_8O_6$: 827.4 ($M+H^+$); Encontrado: 827.4 ($M+H^+$).

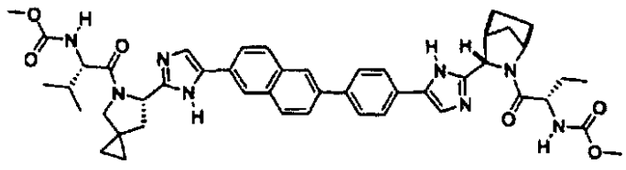
Ejemplo JW



terc-butil éster del ácido 3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



ácido 2-metoxicarbonilamino-butírico

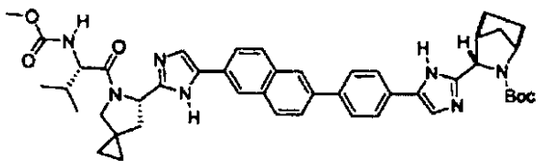


Metil éster del ácido [1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

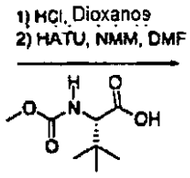
Metil éster del ácido [1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Al terc-butil éster del ácido 3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (60 mg, 0.077 mmol) en dioxanos (2 mL) y MeOH (0.5 mL) se le agregó HCl 4N en dioxanos (160 µL). La suspensión se agitó por 2 h, luego se concentró para dar la sal de HCl de la amina cruda. A la amina cruda en DMF (1 mL) se le agregó *N*-metilmorfolina (34 µL, 0.31 mmol), ácido 2-metoxicarbonilamino-butírico (19 mg, 0.11 mmol) y HATU (35 mg, 0.09 mmol). Después de agitación durante la noche la reacción fue extinguida con

ácido fórmico, luego purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (5-45% MeCN-H_2O; modificador de 0.1% ácido fórmico) para dar el producto del título (51 mg, 0.062 mmol, 80% de rendimiento). LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{47}H_{55}N_8O_6$: 827.4 ($M+H^+$); Encontrado: 827.4 ($M+H^+$).

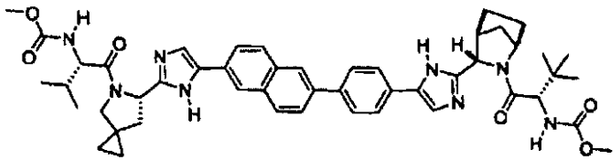
Ejemplo JX



terc-butil éster del ácido 3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



ácido 2-metoxicarbonilamino-3,3-dimetil-butírico

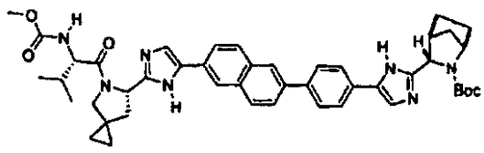


Metil éster del ácido [1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2,2-dimetil-propil]-carbámico

Metil éster del ácido [1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2,2-dimetil-propil]-carbámico: Al terc-butil éster del ácido 3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (60 mg, 0.077 mmol) en dioxanos (2 mL) y MeOH (0.5 mL) se le agregó HCl 4N en dioxanos (160 µL). La suspensión se agitó durante la noche, luego se concentró para dar la sal de HCl de la amina cruda. A la amina cruda en DMF (1 mL) se le agregó *N*-metilmorfolina (25 µL, 0.23 mmol), ácido 2-metoxicarbonilamino-3,3-dimetil-

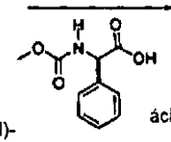
butírico (22 mg, 0.12 mmol) y HATU (35 mg, 0.092 mmol). Después de agitación durante la noche la reacción fue extinguida con ácido fórmico luego purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (5-45% MeCN-H_2O; modificador de 0.1% ácido fórmico) para dar el producto del título (42 mg, 0.049 mmol, 57% de rendimiento). LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{49}H_{59}N_8O_6$: 855.5 ($M+H^+$); Encontrado: 855.5 ($M+H^+$).

Ejemplo JY

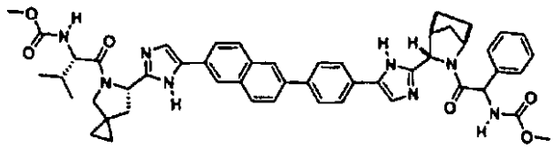


terc-butil éster del ácido 3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

1) HCl, Dioxanos
2) HATU, NMM, DMF



ácido metoxicarbonilamino-fenil-acético

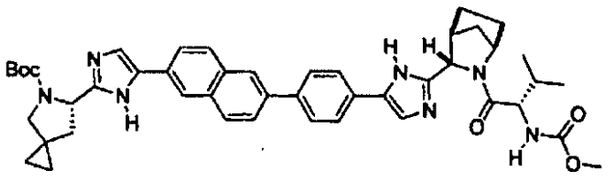


Metil éster del ácido [1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

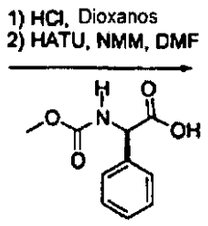
Metil éster del ácido [1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Al terc-butil éster del ácido 3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (60 mg, 0.077 mmol) en dioxanos (2 mL) y MeOH (0.5 mL) se le agregó HCl 4N en dioxanos (160 µL). La suspensión se agitó por 6 h luego de concentró para dar la sal de HCl de la amina cruda. A la amina cruda en DMF (1 mL) se le agregó *N*-metilmorfolina (25

µL, 0.23 mmol), ácido metoxicarbonilamino-fenil-acético (22 mg, 0.12 mmol) y HATU (35 mg, 0.092 mmol). Después de agitación durante la noche la reacción fue extinguida con ácido fórmico luego purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (5-45% MeCN-H_2O; modificador de 0.1% ácido fórmico) para dar los diferentes diastereómeros del producto del título (Diastereómero 1: 24 mg, 0.027 mmol, 36% de rendimiento; Diastereómero 2: 17 mg, 0.019 mmol, 22% de rendimiento). LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{51}H_{55}N_8O_6$: 875.4 ($M+H^+$); Encontrado: 875.5 ($M+H^+$).

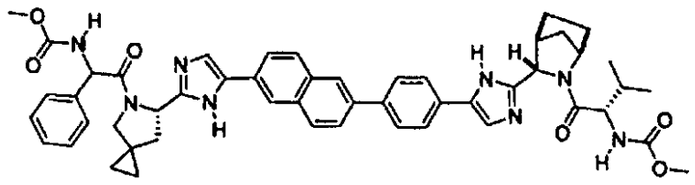
Ejemplo JZ



terc-butil éster del ácido 6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico



ácido metoxicarbonilamino-fenil-acético

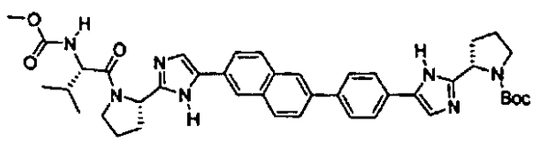


Metil éster del ácido [1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-Metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

Metil éster del ácido [1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-Metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Al terc-butil éster del ácido 6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico (60 mg, 0.077 mmol) en

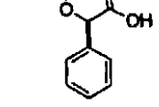
dioxanos (2 mL) y MeOH (0.5 mL) se le agregó HCl 4N en dioxanos (160 µL). La suspensión se agitó por 6 h, luego se concentró para dar la sal de HCl de la amina cruda. A la amina cruda en DMF (1 mL) se le agregó *N*-metilmorfolina (25 µL, 0.23 mmol), ácido metoxicarbonilamino-fenil-acético (22 mg, 0.12 mmol) y HATU (35 mg, 0.092 mmol). Después de agitación durante la noche la reacción fue extinguida con ácido fórmico luego purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (5-45% MeCN-H_2O; modificador de 0.1% ácido fórmico) para dar el producto del título como una mezcla diastereomérica (30 mg, 0.035 mmol, 39% de rendimiento). LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{51}H_{55}N_8O_6$: 875.4 ($M+H^+$); Encontrado: 875.6 ($M+H^+$).

Ejemplo KA

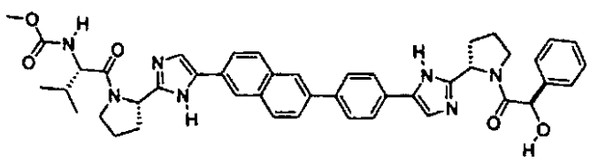


terc-butil éster del ácido 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrofidin-1-carboxílico

1) HCl, dioxanos
2) HATU, NMM, DMF



ácido hidroxi-fenil-acético

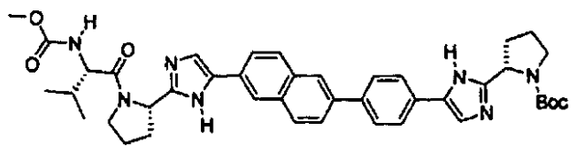


Metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Hidroxi-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Hidroxi-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Al terc-butil éster del ácido 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (40 mg, 0.055 mmol) en MeOH

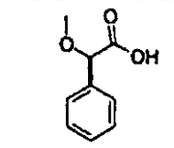
(1 mL) se le agregó HCl 4N en dioxanos (160 µL). La reacción se agitó durante la noche luego se concentró para dar la sal de HCl de la amina cruda. A la amina cruda en DMF (1 mL) se le agregó *N*-metilmorfolina (100 µL), ácido hidroxi-fenil-acético (21 mg, 0.083 mmol) y HATU (35 mg, 0.092 mmol). Después de agitación durante la noche la reacción fue extinguida con ácido fórmico luego purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (10-40% MeCN-H_2O; modificador de 0.1% ácido fórmico) para dar el compuesto del título (32 mg, 0.042 mmol, 76% de rendimiento). LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{45}H_{48}N_7O_5$: 766.4 ($M+H^+$); Encontrado: 766.4 ($M+H^+$).

Ejemplo KB

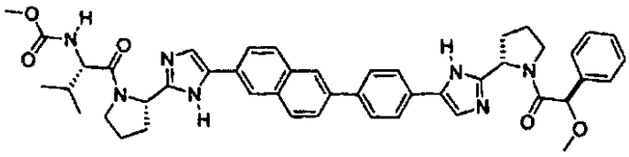


terc-butil éster del ácido 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico

1) HCl, dioxanos
2) EEDQ, DMF



ácido-metoxi-fenil-acético

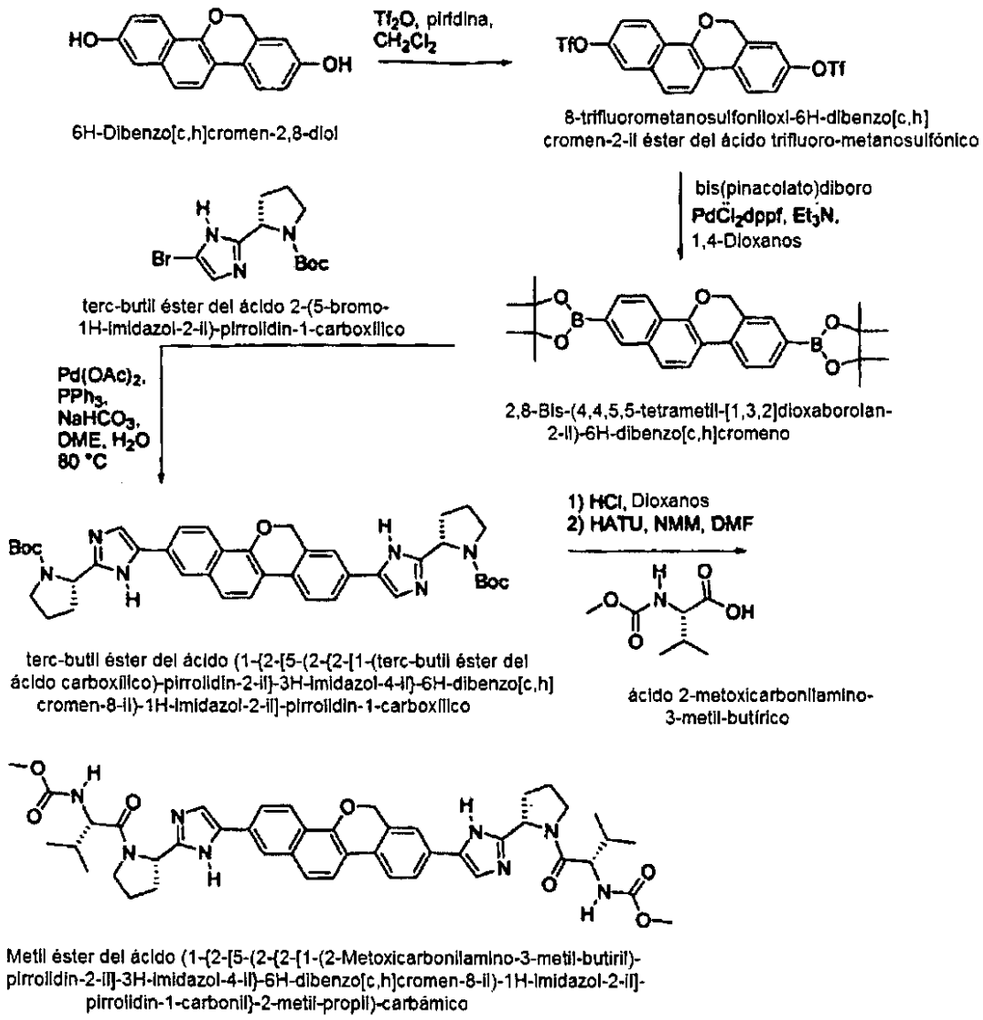


[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Metoxi-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico acid metil éster

Metil éster del ácido [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Metoxi-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: Al terc-butil éster del ácido 2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-naftalen-2-il)-fenil]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (40 mg, 0.055 mmol) en MeOH

(1 mL) se le agregó HCl 4N en dioxanos (160 µL). La reacción se agitó durante la noche luego se concentró para dar la sal de HCl de la amina cruda. A la amina cruda en CH_2Cl_2 y DMF (1 ml de solución 4:1) se le agregó ácido (R)-metoxi-fenil-acético (13.7 mg, 0.083 mmol) y 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (17 mg, 0.069 mmol). Después de agitación durante la noche la reacción fue concentrada, luego purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (10-40% MeCN-H_2O; modificador de 0.1% ácido fórmico) para dar el compuesto del título (13.1 mg, 0.017 mmol, 31% de rendimiento). LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{46}H_{50}N_7O_5$: 780.4 ($M+H^+$); Encontrado: 780.4 ($M+H^+$).

Ejemplo KC



8-trifluorometanosulfoniloxi-6H-dibenzo[c,h]cromen-2-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico: A una suspensión de 6H-Dibenzo[c,h]cromen-2,8-diol (3.46 g, 13.1 mmol) en CH_2Cl_2 a 0 ° C se le agregó piridina (2.65 mL, 32.8 mmol) seguida por anhídrido triflico (4.85 mL, 28.8 mmol). La reacción se dejó tibiar hasta temperatura ambiente,luego se vertió en H_2O. La fase orgánica fue recolectada, luego lavada con HCl 1N y Salmuera. Después de concentration, el

material crudo fue recristalizado de CH_2Cl_2/Hexanos para dar el compuesto del título (4.07 g, 7.70 mmol, 59% de rendimiento). RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.35 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.34 (s, 2H).

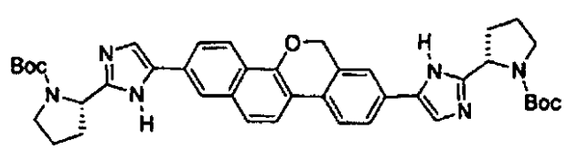
2,8-Bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-6H-dibenzo[c,h]cromeno: Una solución de 8-trifluorometanosulfoniloxi-6H-dibenzo[c,h]cromen-2-il éster del ácido ácido trifluoro-metanosulfónico (1.00 g, 1.9 mmol), bis(pinacolato)diboro (1.44 g, 5.7 mmol) y trietilamina (1.32 mL, 9.5 mmol) en 1,4-Dioxanos (20 mL) fue desgasificada con gas Argón por 20 minutos. A la solución desgasificada se le agregó $PdCl_2$dppf (139 mg, 0.19 mmol) y luego la reacción se calentó hasta 90° C durante la noche. La reacción se estancó en aproximadamente 60% de conversión de manera que se agregó $PdCl_2$dppf (139 mg, 0.19 mmol) y bis(pinacolato)diboro (0.500 g, 1.97 mmol) adicionales y la reacción se agitó por 3 h. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, el material crudo fue preabsorbido sobre sílice, luego purificado mediante cromatografía de gel de sílice (25-50% CH_2Cl_2/Hexanos) para dar el compuesto del título [1.106 g, >100 % de rendimiento debido a algo de impureza de bis(pinacolato)diboro]. LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{29}H_{35}B_2O_5$: 485.3 ($M+H^+$); Encontrado: 485.3 ($M+H^+$). RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.28 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.84-7.81 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 5.31 (s, 2H), 1.38 (s, 12H), 1.35 (s, 12H).

terc-butil éster del ácido (1-{2-[5-(2-{2-[1-(terc-butil éster del ácido carboxílico)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-6H-dibenzo[c,h]cromen-8-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico: Una solución de 2,8-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-6H-dibenzo[c,h]cromen (500 mg, 1.03 mmol), terc-butil éster del ácido 2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (979 mg, 3.09 mmol) y $NaHCO_3$ (3.8 ml of 1N solution, 3.8 mmol) en DME (10 mL) y DMF (3 mL) se desgasificó con gas Argón por 20 minutos. A la solución desgasificada se le agregó $Pd(OAc)_2$ (22 mg, 0.098 mmol) y PPh_3 (52 mg, 0.19

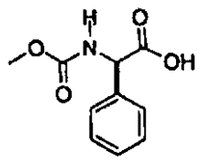
mmol) y luego la reacción se calentó hasta 90° C durante la noche. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, la reacción fue vertida en H_2O, luego se extrajo con EtOAc. La fase orgánica fue entonces lavada con salmuera. La purificación del material crudo mediante cromatografía de gel de sílice (50-100% EtOAc/Hexanos) produjo el compuesto del título [250 mg, 0.35 mmol, 35% de rendimiento). LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{41}H_{47}N_6O_5$: 703.4 ($M+H^+$); Encontrado: 703.2 ($M+H^+$).

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(2-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-6H-dibenzo[c,h]cromen-8-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: Al terc-butil éster del ácido (1-{2-[5-(2-{2-[1-(terc-butil éster del ácido carboxílico)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-6H-dibenzo[c,h]cromen-8-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (70 mg, 0.10 mmol) en MeOH (0.5 mL) se le agregó HCl 4N en dioxanos (1 mL). La reacción se agitó durante la noche, luego se concentró para dar la sal de HCl de la amina cruda. A la amina cruda en DMF (1 mL) se le agregó *N*-metilmorfolina (44 µL, 0.40 mmol), HATU (46 mg, 0.12 mmol) y ácido 2-metoxicarbonilamino-3-metil-butírico (26 mg, 0.15 mmol). Después de agitación por 3h la reacción fue extinguida con ácido fórmico luego purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (10-40% MeCN-H_2O; modificador de 0.1% ácido fórmico) para dar el compuesto del título (27 mg, 0.033 mmol, 33% de rendimiento). LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{45}H_{53}N_8O_7$: 817.4 ($M+H^+$); Encontrado: 817.4 ($M+H^+$).

Ejemplo KD

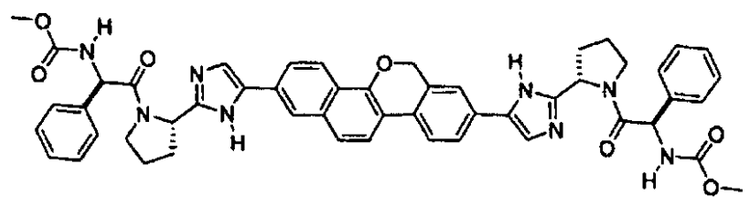


1) HCl, Dioxanos
2) HATU, NMM, DMF



terc-butil éster del ácido (1-{2-[5-(2-{2-[1-(terc-butil éster del ácido carboxílico)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-6H-dibenzo[c,h]cromen-8-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

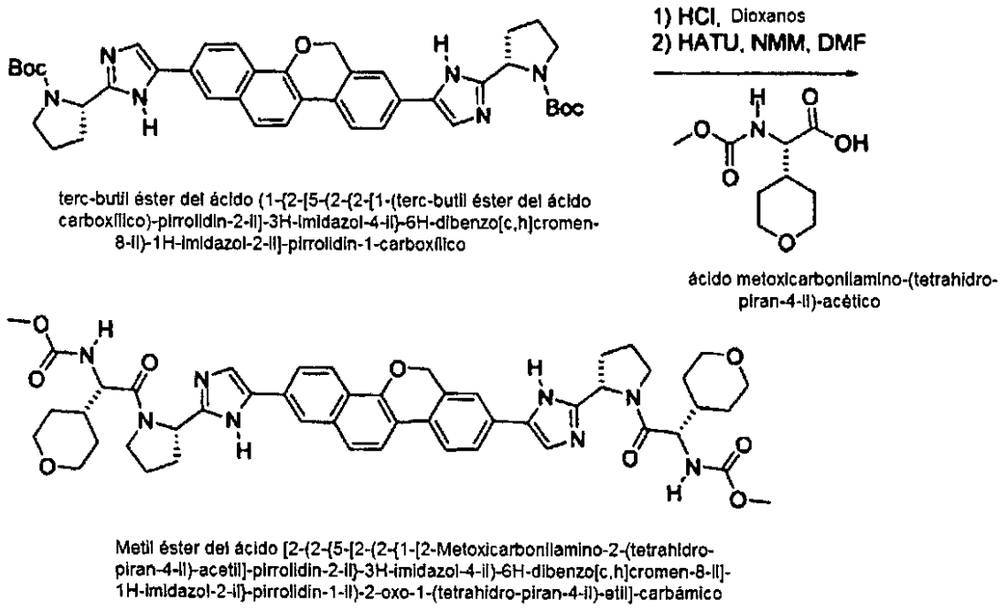
ácido metoxicarbonilamino-fenil-acético



Metil éster del ácido (2-{2-[5-(2-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-6H-dibenzo[c,h]cromen-8-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-1-fenil-etil)-carbámico

Metil éster del ácido (2-{2-[5-(2-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-6H-dibenzo[c,h]cromen-8-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-1-fenil-etil)-carbámico: Al terc-butil éster del ácido (1-{2-[5-(2-{2-[1-(terc-butil éster del ácido carboxílico)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-6H-dibenzo[c,h]cromen-8-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (60 mg, 0.85 mmol) en MeOH (0.5 mL) se le agregó HCl 4N en dioxanos (0.5 mL). La reacción se agitó por 4h luego se concentró para dar la sal de HCl de la amina cruda. A la amina cruda en CH_2Cl_2 (1 mL) se le agregó K_3PO_4 (90 mg, 0.42 mmol), HATU (80 mg, 0.21 mmol) y ácido metoxicarbonilamino-fenil-acético (45 mg, 0.21 mmol). Después de agitación por 3h la reacción fue filtrada, luego se concentró. La purificación mediante HPLC preparativa de fase reversa (10-40% MeCN-H_2O; modificador de 0.1% ácido fórmico) produjo el compuesto del título (34 mg, 0.038 mmol, 45% de rendimiento). LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{51}H_{49}N_8O_7$: 885.4 ($M+H^+$); Encontrado: 885.9 ($M+H^+$).

Ejemplo KE



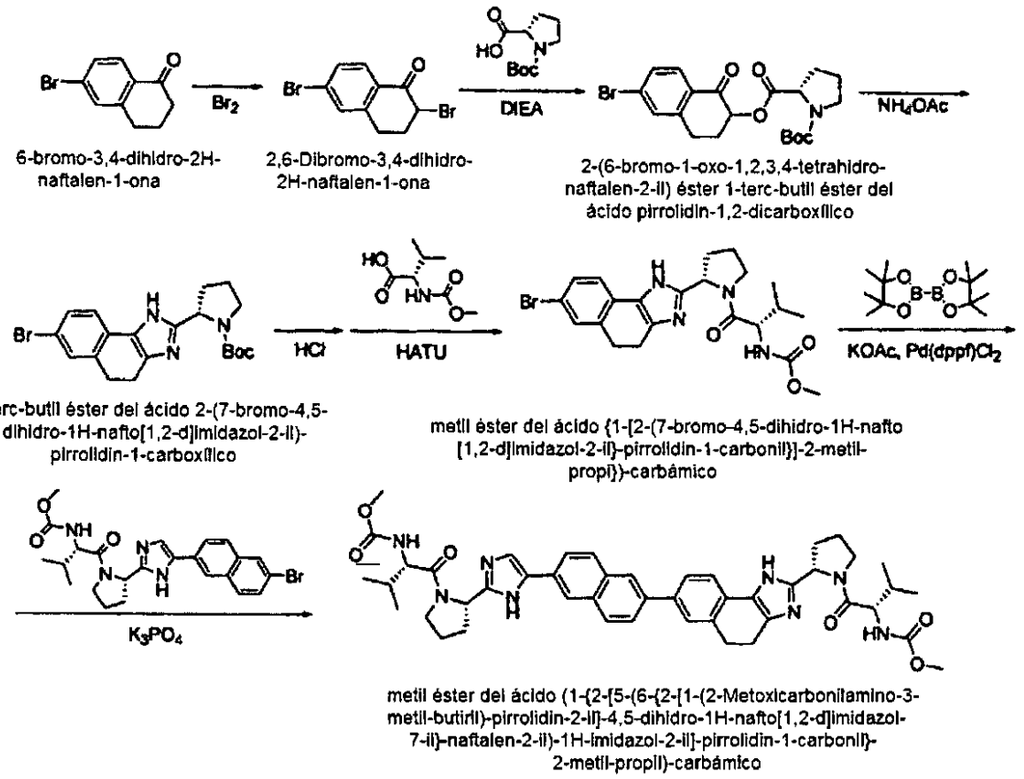
terc-butil éster del ácido (1-{2-[5-(2-{2-[1-(terc-butil éster del ácido carboxílico)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-6H-dibenzo[c,h]cromen-8-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

ácido metoxicarbonilamino-(tetrahidro-piran-4-il)-acético

Metil éster del ácido [2-(2-{5-[2-(2-{1-[2-Metoxicarbonilamino-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetil]-pirrolidin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-6H-dibenzo[c,h]cromen-8-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-carbámico

Metil éster del ácido [2-(2-{5-[2-(2-{1-[2-Metoxicarbonilamino-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetil]-pirrolidin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-6H-dibenzo[c,h]cromen-8-il]-1H-imidazol-2-il}-pirrolidin-1-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-carbámico: Al terc-butil éster del ácido (1-{2-[5-(2-{2-[1-(terc-butil éster del ácido carboxílico)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-6H-dibenzo[c,h]cromen-8-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (20 mg, 0.028 mmol) en MeOH (0.5 mL) se le agregó HCl 4N en dioxanos (0.5 mL). La reacción se agitó por 4h luego se concentró para dar la sal de HCl de la amina cruda. A la amina cruda en DMF (1 mL) se le agregó *N*-metilmorfolina (15 µL, 0.14 mmol), HATU (33 mg, 0.085 mmol) y ácido metoxicarbonilamino-(tetrahidro-piran-4-il)-acético (19 mg, 0.085 mmol). Después de agitación durante la noche la reacción fue extinguida con ácido fórmico luego purificada mediante HPLC preparativa de fase reversa (10-40% MeCN-H_2O; modificador de 0.1% ácido fórmico) para dar el compuesto del título (15 mg, 0.017 mmol, 59% de rendimiento). LCMS-ESI$^+$: calc. para $C_{49}H_{57}N_8O_9$: 901.4 ($M+H^+$); Encontrado: 901.4 ($M+H^+$).

Ejemplo KF



2,6-Dibromo-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona: Se disolvió 6-bromo-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (2.0 g) en éter (80 mL), y se agregó Br_2 (455 µl) a 0°C durante 30 min. Después de diluir con éter (80 mL), la mezcla de reacción fue lavada con Na_2SO_3 al 10%, $NaHCO_3$ sat. y salmuera. Después que el solvente fue removido, el material crudo se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

2-(6-bromo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il) éster 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico: La 2-6-dibromo-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona cruda y 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (3.15 g) se disolvieron en MeCN (80 mL), y se agregó DIEA (2.55 mL). La mezcla se agitó a

65°C durante la noche y se diluypo con etil acetato. La mezcla fue lavada con HCl 1N, $NaHCO_3$ y salmuera. Después que el solvente fue removido, el material resultante fue sometido a cromatografía de gel de sílice usando efluente de 10 - 40 % de etil acetato y hexanos. Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue removido bajo presión reducida para dar 2-(6-bromo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il) éster 1-terc-butil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (1.54 g, 40 % en 2 pasos).

terc-butil éster del ácido 2-(7-bromo-4,5-dihidro-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico: 2-(6-bromo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il) éster 1-terc-butil éster del ácido Pirrolidin-1,2-dicarboxílico (1.54 g) y acetato de amonio (2.71 g) se suspendieron en tolueno (35 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante la noche y se evaporó bajo presión reducida y el residuo resultante fue recuperado en en etil acetato (100 mL). La fase orgánica fue lavada con bicarbonato de sodio saturado (1 x 150 mL) y secada sobre sulfato de sodio. Después que el solvente fue removido, el aceite resultante fue sometido a cromatografía de gel de sílice usando efluente de 60 -90 % de etil acetato y hexanos. Las fracciones que contienen producto fueron combinadas y el solvente fue removido bajo presión reducida para dar terc-butil éster del ácido 2-(7-bromo-4,5-dihidro-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (1.05 g, 71 %) como un sólido marron pálido. MS (ESI) *m/z* 418.1 $[M + H]^+$.

Metil éster del ácido (1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-il]-4,5-dihidro-1H-nafto[1,2-d]imidazol-7-il}-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidin-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método empleado para el metil éster del ácido [1-(6-{5-[6-(4-{2-[1-(2-Metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-4-(2-metoxi-etoxi)-pirrolidin-2-il]-3H-imidazol-4-il}-fenil)-naftalen-2-il]-1H-imidazol-2-il}-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carbonil)-2-metil-propil]-carbámico: MS (ESI) *m/z* 815.5 $[M + H]^+$.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Efecto de las proteínas del suero en la potencia del replicón

Los ensayos de replicón son conducidos en medio de cultivo celular normal (DMEM + 10%FBS) complementado con concentraciones fisiológicas de albúmina de suero humana (40 mg/mL) o glicoproteína de α-ácido (1 mg/mL). Los EC_{50} en la presencia de proteínas de suero humanas son comparados con los EC_{50} en medio normal para determinar el cambio en potencia.

Selectividad enzimática: Se mide la inhibición de proteasas mamíferan incluyendo Elastasa Pancreática Porcina, Elastasa de Leucocito Humana, Proteasa 3, y Catepsina D en K_m para los respectivos sustratos para cada enzima. El IC_{50} para cada enzima es comparado con el IC_{50} obtenido con las proteasa NS3 1b para calcular la selectividad. Los compuestos representativos de la invención han mostrado actividad.

Citotoxicidad de célula MT-4: Las células MT4 son tratadas con diluciones seriales de los compuestos por un período de cinco días. Se mide la viabilidad de celula al final del período de tratamiento usando el ensayo Promega CellTiter-Glo y se realiza regresión no lineal para calcular la CC_{50}.

Concentración de Compuesto Adociada con las Células en EC_{50}: Cultivos Huh-luc son incubados con compuesto a concentraciones iguales al EC_{50}. En multiples puntos de tiempo (0 – 72 horas), las células son lavadas 2X con medio frío y se extraen con acetonitrilo al 85%; también se extraerá una muestra del medio en cada punto de tiempo. Los extractos de célula y medio son analizados mediante LC/MS/MS para determinar la concentración Molar de los compuestos en cada fracción. Los compuestos representativos de la invención han mostrado actividad.

Solubilidad y Estabilidad: La solubilidad se determina tomando una alícuota de solución patrón de DMSO 10 mM y preparando el compuesto a una concentración final de 100 µM en las soluciones de medio de prueba (PBS, pH 7.4 y HCl 0.1 N, pH 1.5) con una concentración total de DMSO de 1%. Las soluciones en medio de prueba son incubadas a temperatura ambiente con agitación por 1 hr. Las soluciones serán luego centrifugadas y los sobrenadantes recuperados son ensayados en la HPLC/UV. La solubilidad sera calculada comparando la cantidad de compuesto detectada en la solución de prueba definida comparada con la cantidad detectada en DMSO a la misma concentración. También se determinará la estabilidad de los compuestos después de una 1 hora incubación con PBS a 37°C.

Estabilidad en Hepatocitos Humanos, de peroo y rata criopreservados: Cada compuesto es incubado por hasta 1 hora en suspensiones de hepatocito (100 µl, 80,000°Células por pozo) a 37°C. Los hepatocitos criopreservados son reconstituidos en el medio de incubación libre de suero. La suspension es transferida a placas de 96 pozos (50 µL/pozo). Los compuestos son diluidos hasta 2 µM en medio de incubación y luego se agregan a las suspensiones de hepatocito para iniciar la incubación. Las muestras son tomadas a 0, 10, 30 y 60 minutos después del inicio de la incubación y la reacción será extinguida con una mezcla que consiste de ácido fórmico al 0.3% en 90% de acetonitrilo/10% de agua. La concentración del compuesto en cada muestra es analizada usando LC/MS/MS. La vida media de desaparición del compuesto en la suspensipón de hepatocito se determina ajustando los datos de tiempo a concentración con una ecuación exponencial monofásica. Los datos también serán escalados para representar la depuración hepática intrínseca y/o depuración hepática total.

Estabilidad en la Fracción hepática S9 Humana, de Perro, y Rata: Cada compuesto es incubado por hasta 1 hora en suspensión S9 (500 µl, 3 mg de

proteína /mL) a 37°C (n = 3). Los compuestos son agregados a la suspension S9 para iniciar la incubación. Las muestras son tomadas a 0, 10, 30, y 60 minutos después del inicio de la incubación. La concentración del compuesto en cada muestra es analizada usando LC/MS/MS. La vida media de desaparición del compuesto en suspensión S9 suspension se determina ajustando los datos de tiempo a concentración con una ecuación exponencial monofásica.

Permeabilidad a Caco-2: Los compuestos son ensayados mediante un servicio de contrato (Absorption Systems, Exton, PA). Los compuestos se proveen al contratista de una manera ciega. Se medirá la permeabilidad tanto hacia adelante (A-a-B) como inversa (B-a-A). Las monocapas de Caco-2 son cultivadas hasta confluencia sobre membranas de policarbonato microporosas, recubiertas de colágeno en placas Costar TRANSWELL® de 12 pozos. Los compuestos son dosificados en el lado apical para permeabilidad delantera (A-a-B), y son dosificados en el lado basolateral para permeabilidad inversa (B-a-A). Las células son incubadas a 37°C con 5% de CO_2 en un incubador humidificado. Al inicio de la incubación y a 1 hr y 2 hr después de la incubación, se toma una alícuota de 200-µL de la cámara receptora, y se reemplaza con amortiguador de ensayo fresco. La concentración del compuesto en cada muestra se determina con LC/MS/MS. Se calcula la permeabilidad aparente, Papp.

Unión a proteína de plasma:

La unión a proteína de plasma se mide mediante diálisis en equilibrio. Cada compuesto es pinchado en plasma blanco a una concentración final de 2 µM. El plasma pinchado y el amortiguador de fosfato son colocados en lados opuestos de las celdas de diálisis ensambladas, las cuales serán luego rotadas lentamente en baño de agua a 37°C. Al final de la incubación se determina la

concentración del compuesto en plasma y amortiguador de fosfato. El porcentaje no unido se calcula usando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ No unido} = 100 \bullet \left(\frac{C_f}{C_b + C_f} \right)$$

Donde C_f y C_b son las concentraciones libres y unidas determinadas como las concentraciones en amortiguador y plasma post-diálisis, respectivamente.

Perfil de CIP450:

Cada compuesto es incubado con cada una de 5 enximas CIP450 humanas recombinantes, incluyendo CIP1A2, CIP2C9, CIP3A4, CIP2D6 y CIP2C19 en la presencia y ausencia de NADPH. Las muestras seriales serán tomadas de la mezcla de incubación al inicio de la incubación y a 5, 15, 30, 45 y 60 minutos después del inicio de la incubación. La concentración del compuesto en la mezcla de incubación se determina mediante LC/MS/MS. Se calcula el porcentaje del compuesto que permanence después de la incubación en cada punto de tiempo por comparación con las muestras al inicio de la incubación.

Estabilidad en Plasma de Rata, Perro, Mono y Humano:

Los compuestos serán incubados por hasta 2 horas en plasma (rata, perro, mono, o humano) a 37°C. Los compuestos son agregados al plasma a concentraciones finales de 1 y 10 µg/mL. Se toman alícuotas a 0, 5, 15, 30, 60, y 120 minutos después de agregar el compuesto. La concentración de los

compuestos y los metabolitos importantes en cada punto de tiempo se miden mediante LC/MS/MS.

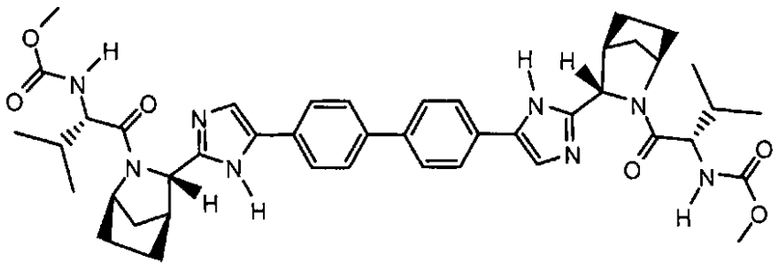
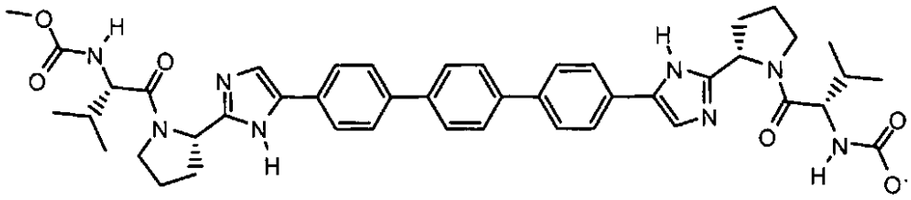
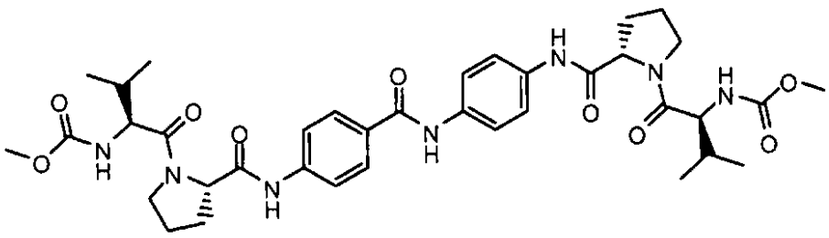
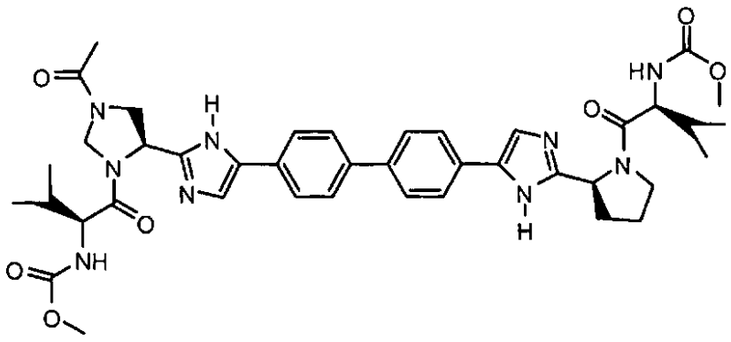
Evaluación de la actividad anti-VHC basada en células:

Se determinó la potencia antiviral (EC_{50}) usando un ensayo de reportero de replicón de VHC basado en *Renilla* luciferasa (RLuc). Para realizar el ensayo, células RLuc de VHC 1b (que cosechan un replicón de genotipo dicistrónico 1b Con1 que codifica para un reportero RLuc), o células RLuc de VHC 1a (que cosechan un replicón de genotipo dicistrónico 1a H77 que codifica para un reportero RLuc), se dispensaron en placas de 384 pozos. Los compuestos fueron re-suspendidos en DMSO a una concentración de 10 mM y se diluyeron serialmente en DMSO usando un instrumento de pipeteado automatizado. Los compuestos diluidos serialmente fueron mezclados con medio de cultivo celular y se agregaron a las células sembradas. Se usó DMSO como un control negativo (solvente), y se incluyó el inhibidor de proteasa ITMN-191 a una concentración > 100 x EC_{50} como un control positivo. 72 horas después, las células fueron lisadas y se cuantificó la actividad de *Renilla* luciferasa según las recomendaciones del fabricante (Promega-Madison, WI). Se realize regresión no lineal para calcular los valores de EC_{50}.

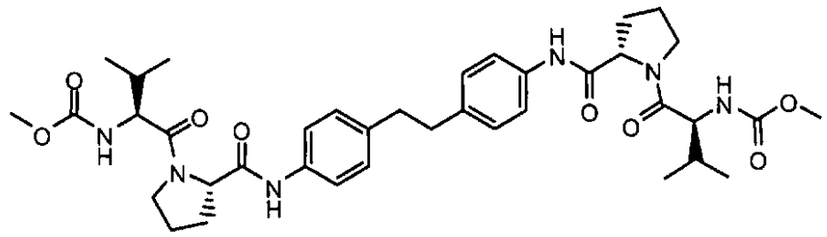
Típicamente, los compuestos de la invención pueden inhibir múltiples genotipos de VHC, por ejemplo, los compuestos de la presente invención son activos contra múltiples genotipos del VHC seleccionados de 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, y 5a.

Los datos biológicos (potencia antiviral [EC_{50}] se determinó usando un ensayo de reportero de replicón del VHC basado en *Renilla* luciferasa (RLuc) - VHC 1b RLuc) para los compuestos representativos de la invención se proveen

en la siguiente tabla. Estos compuestos se pueden preparar usando procedimientos similares a los descritos anteriormente.

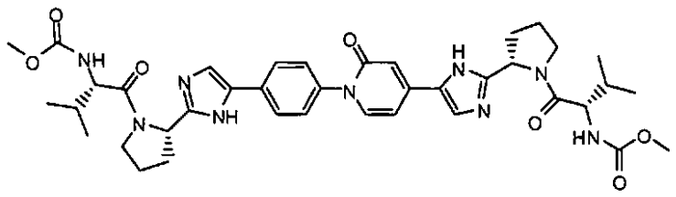
Compuesto Representativo de la invención	Actividad (nM)
	0.0100
	0.0240
	37.7670
	0.0852

5

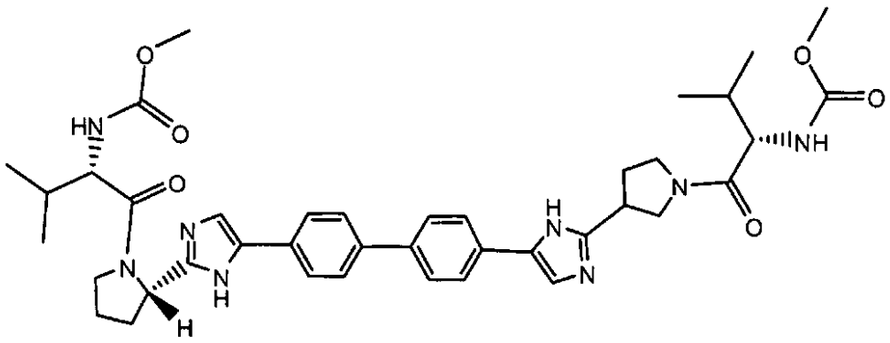


1

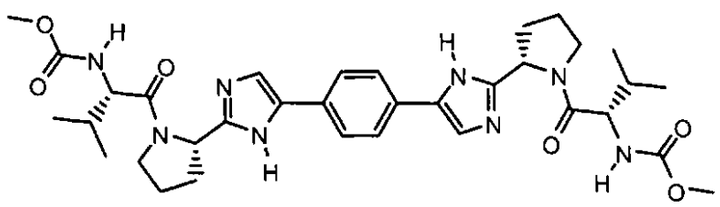
0.2639



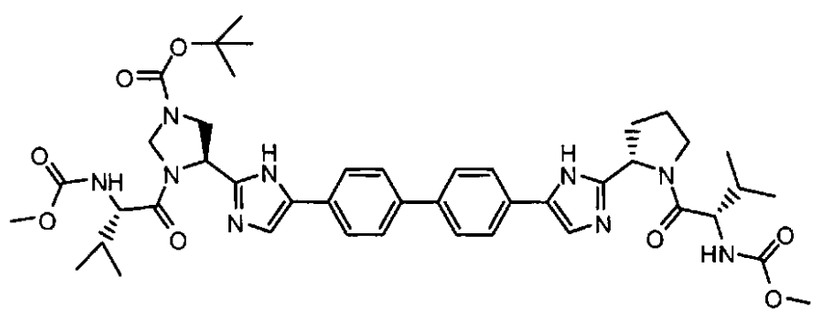
38.1323



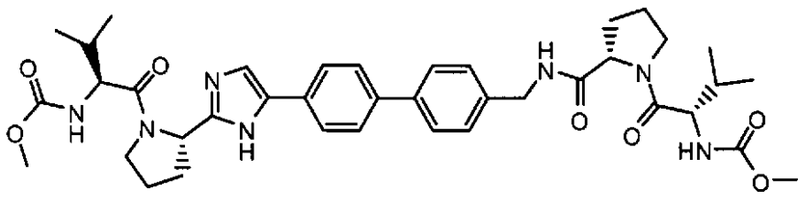
0.7747



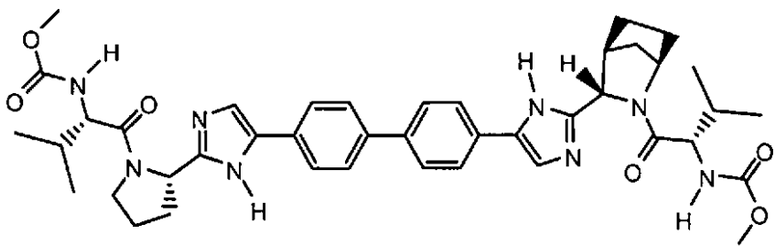
1.2200



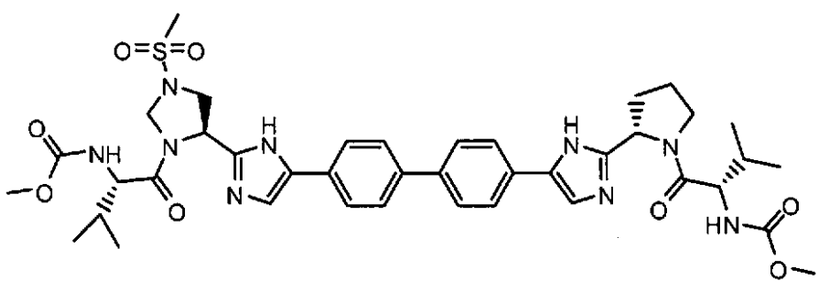
0.0050



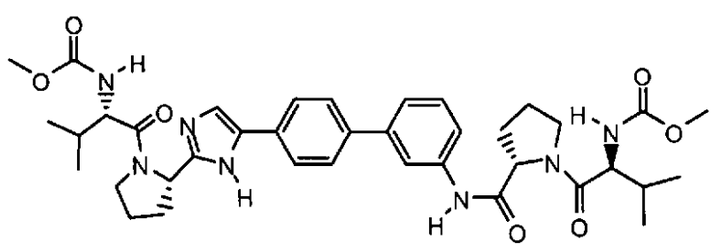
1.4010



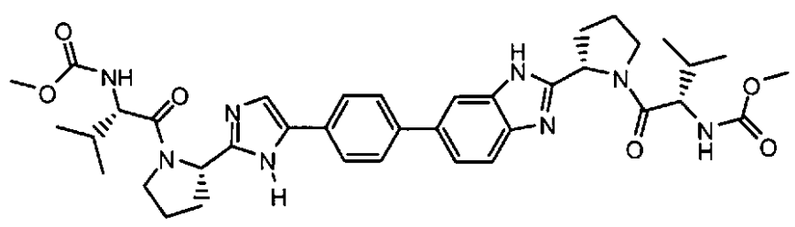
0.0073



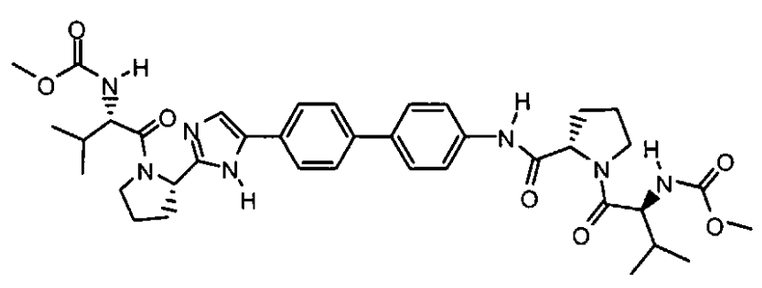
0.0383



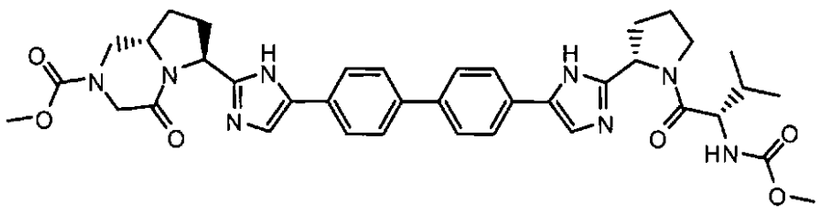
0.1181



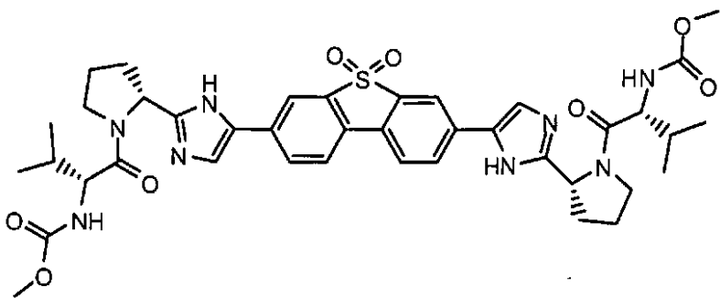
0.0372



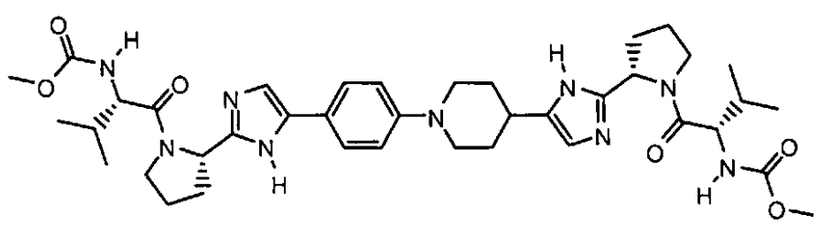
0.1238



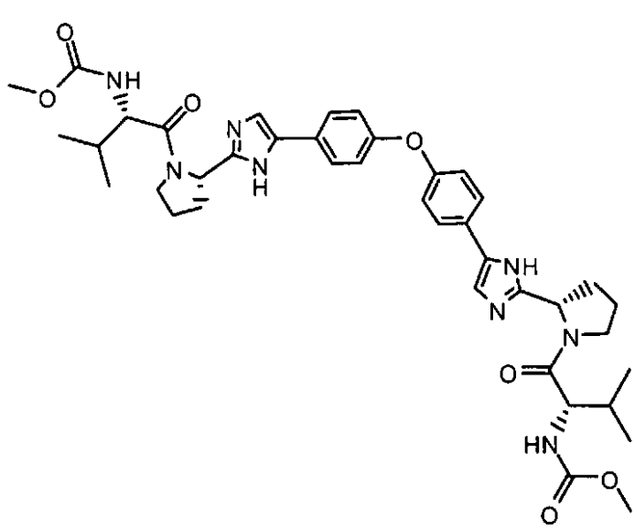
0.0664



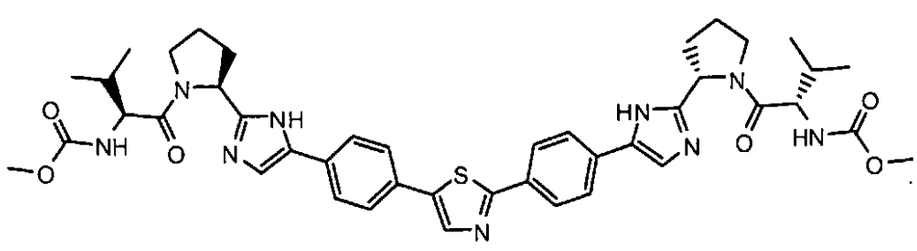
0.0535



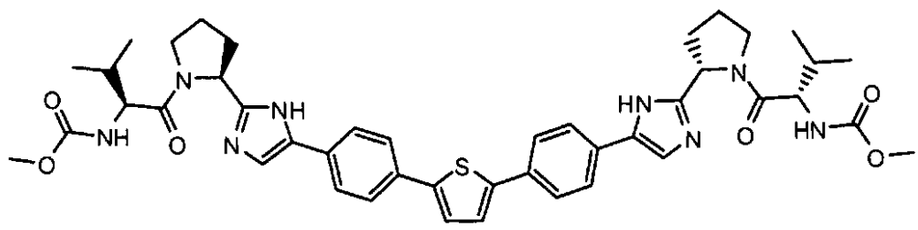
0.4556



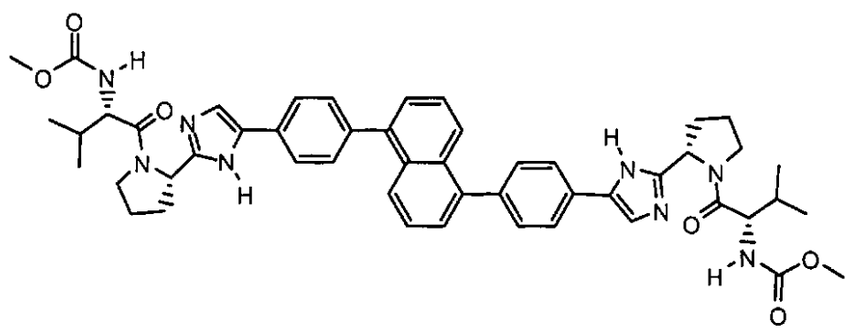
>21.2592



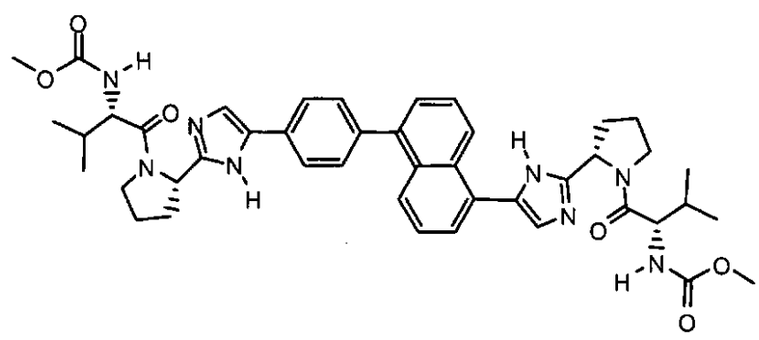
0.0385



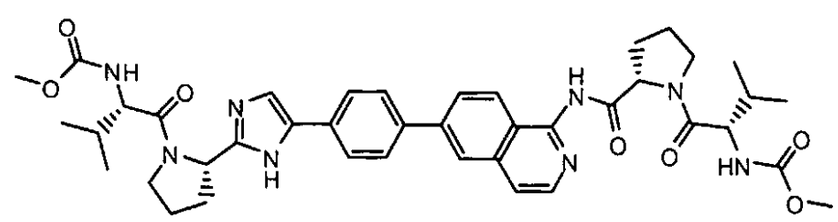
0.0989



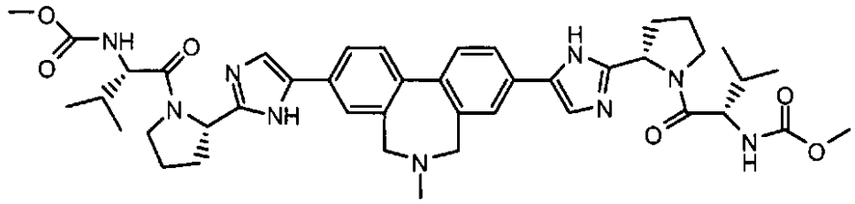
26.7302



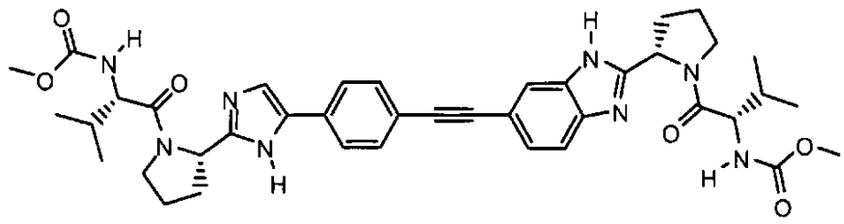
0.0032



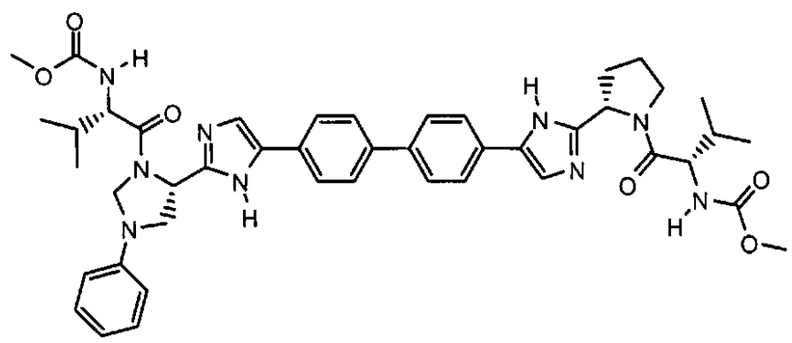
0.7293



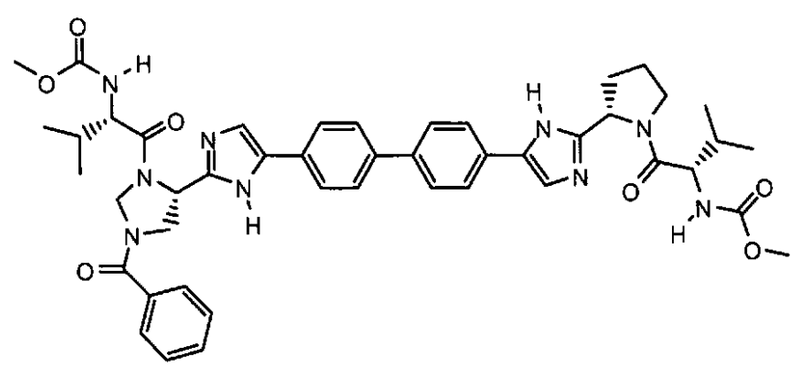
11.1196



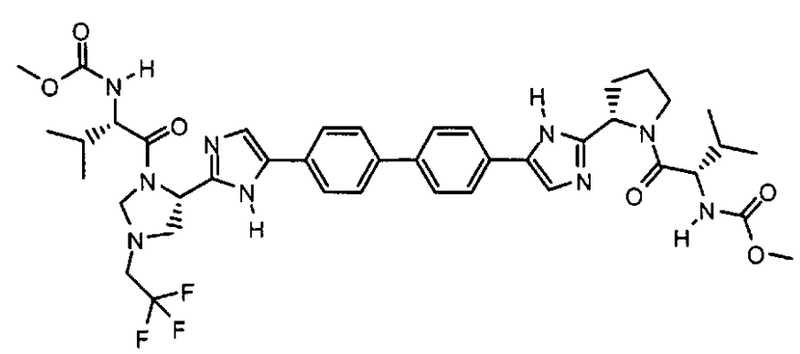
0.0111



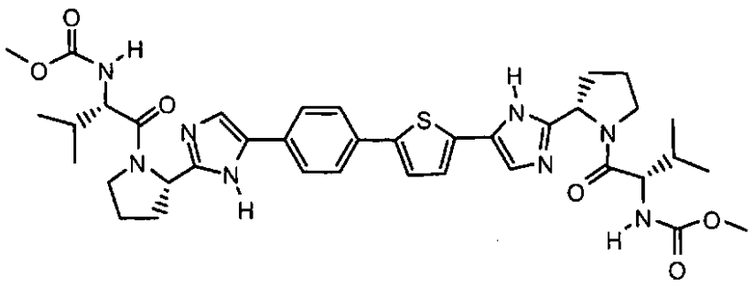
0.0074



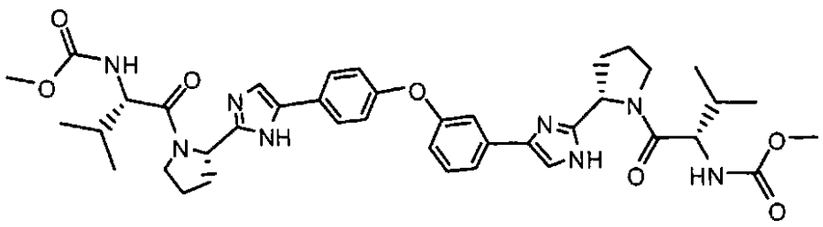
0.0136



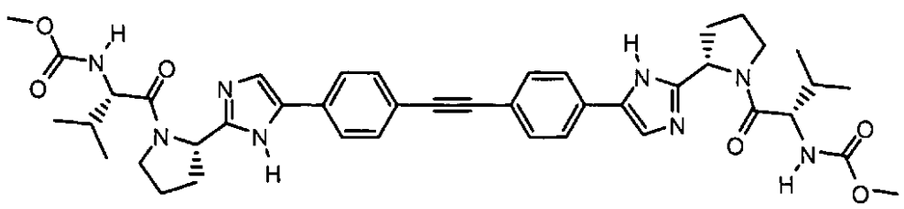
0.0074



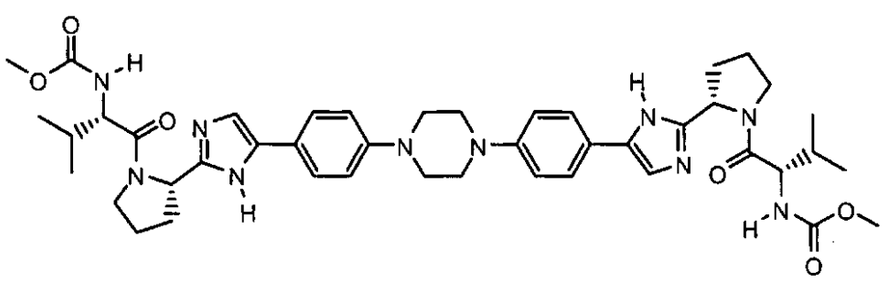
0.0081



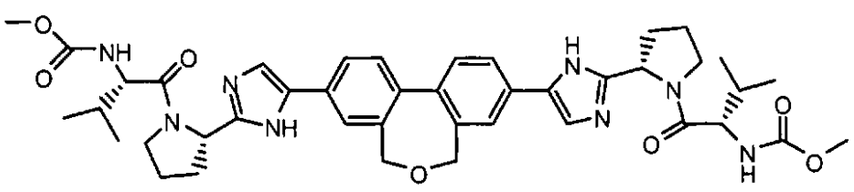
0.0539



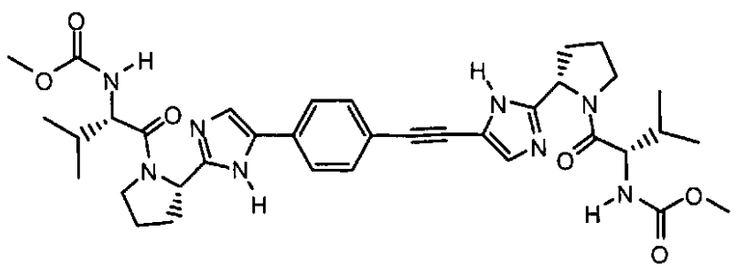
0.0126



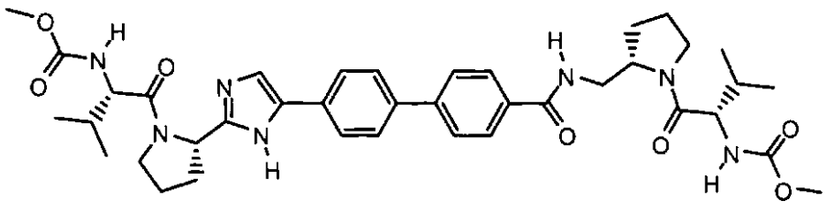
0.1985



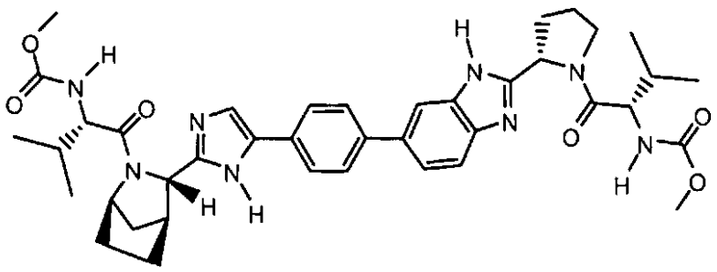
0.0327



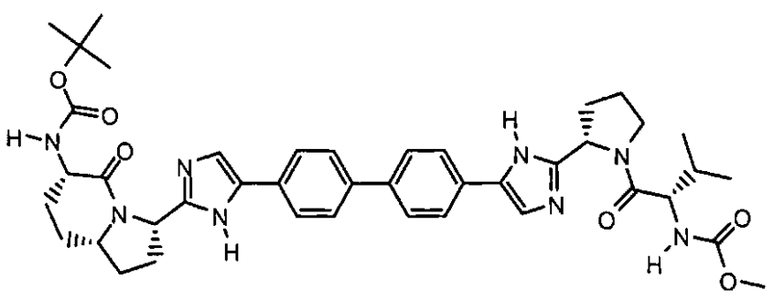
0.1389



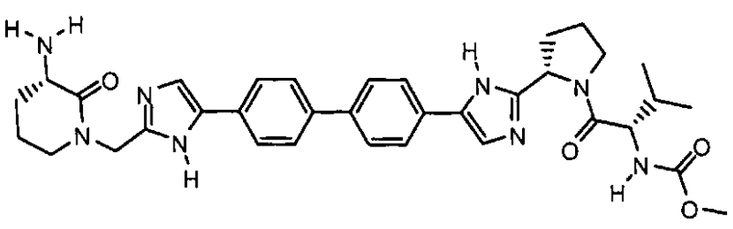
0.0915



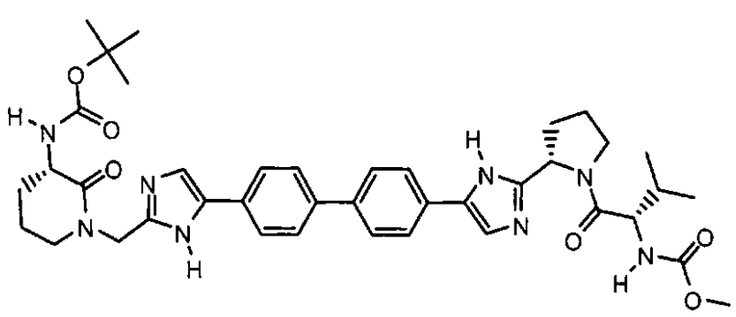
0.0553



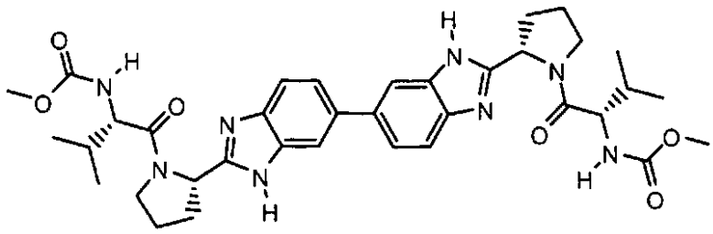
0.3249



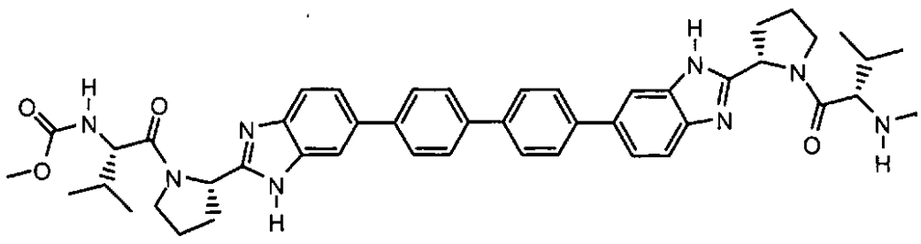
4.8013



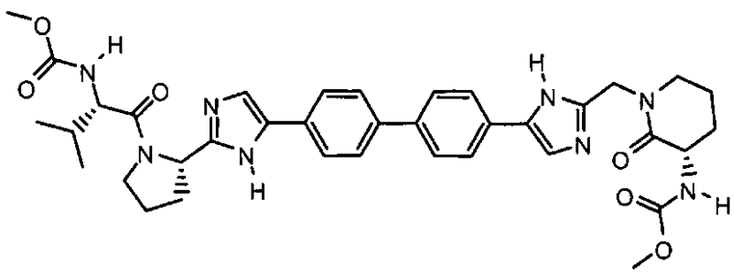
0.0580



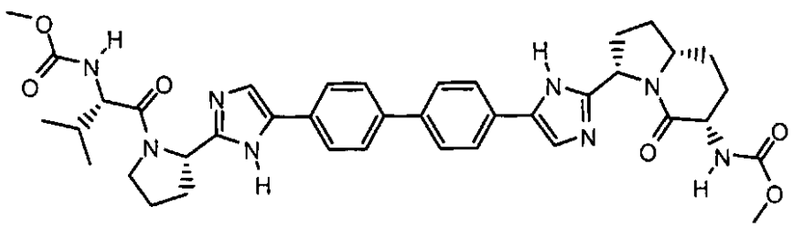
35.4673



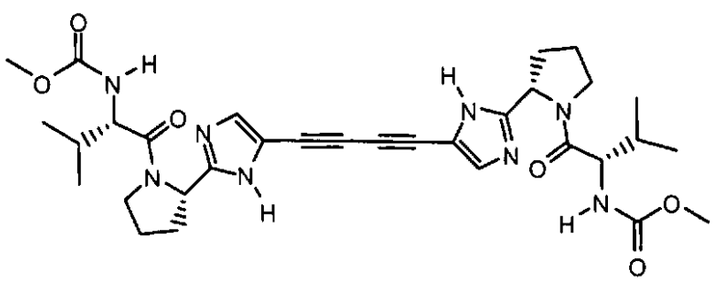
0.0441



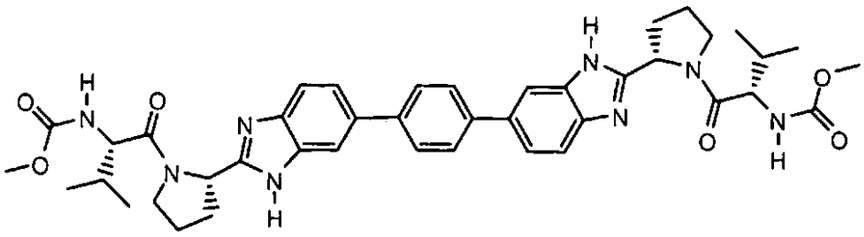
0.1468



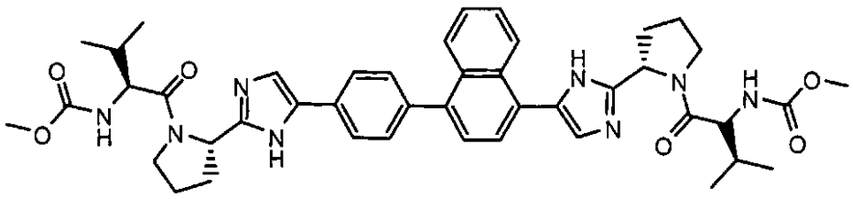
0.1559



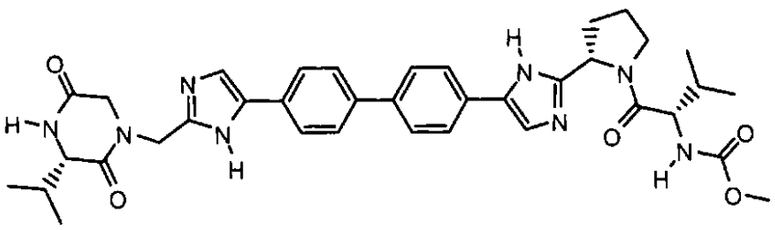
1.3319



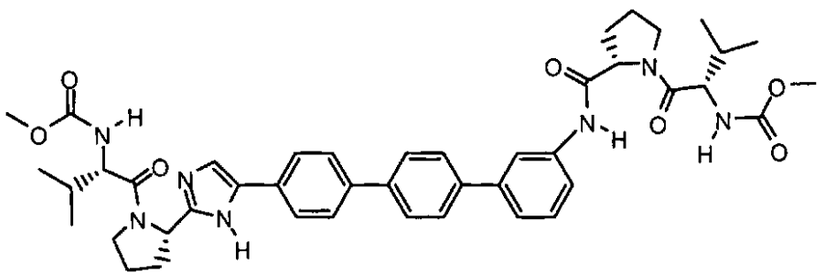
0.0099



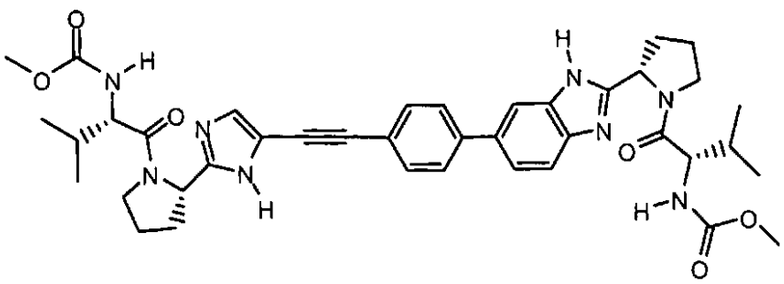
0.0067



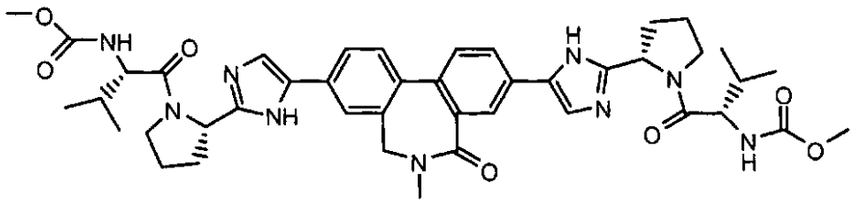
0.5135



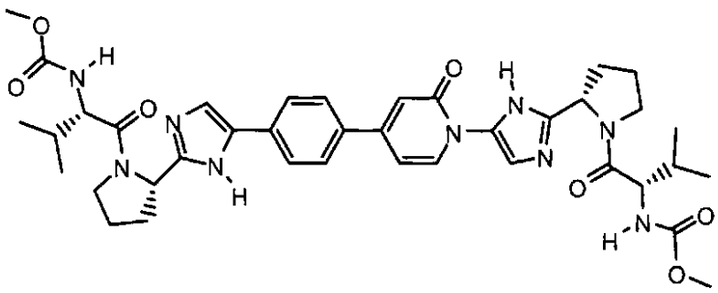
0.0111



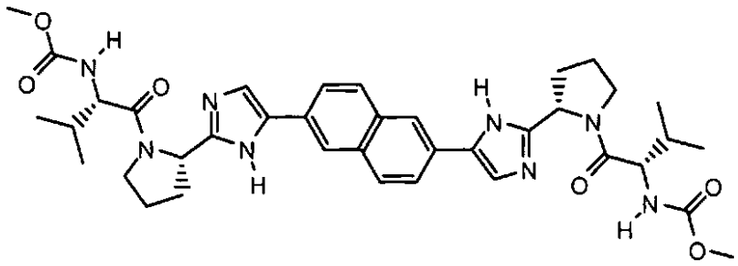
0.0168



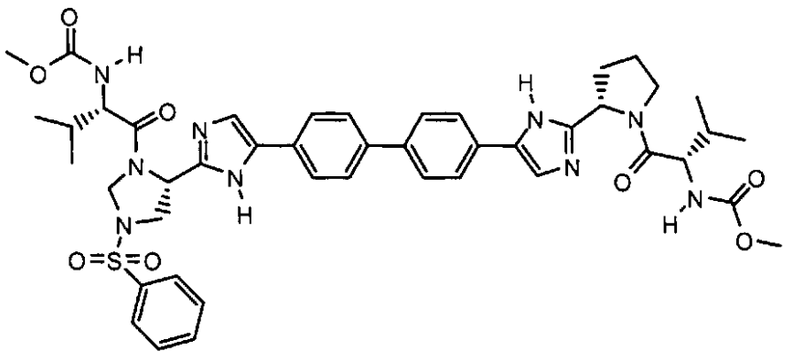
2.1380



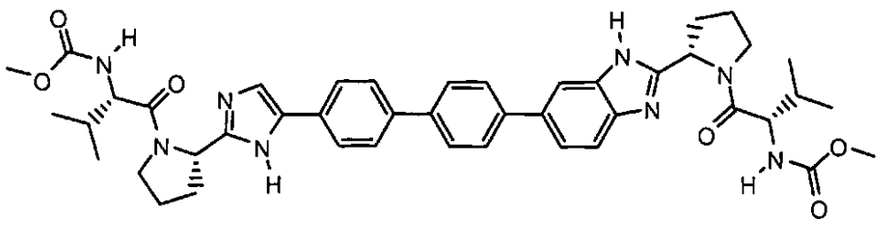
15.8915



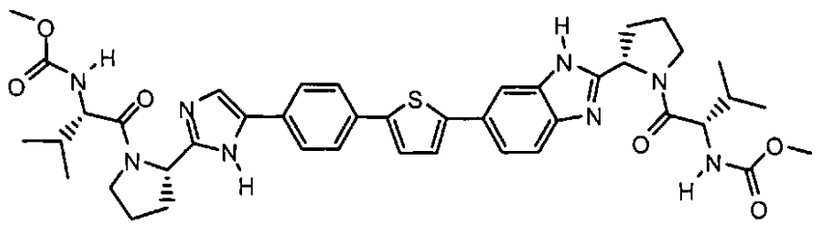
0.0511



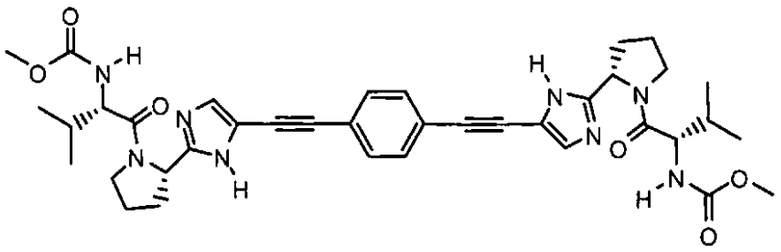
0.0788



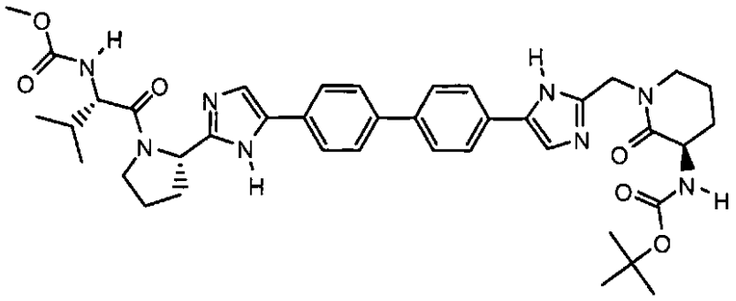
0.0054



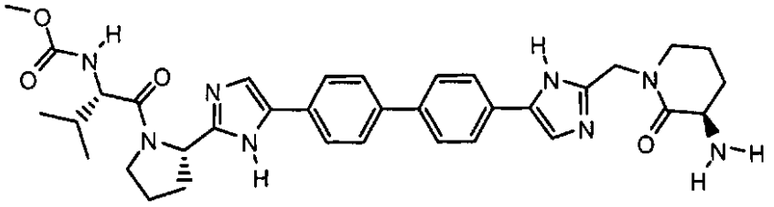
0.0030



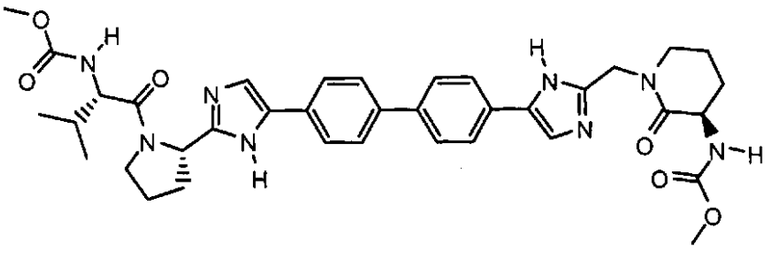
0.0474



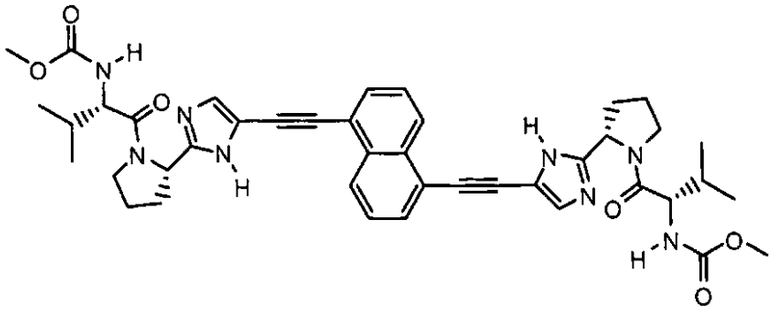
0.0345



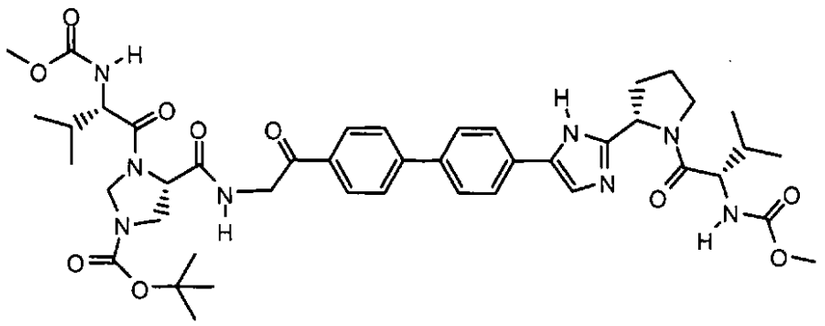
7.5453



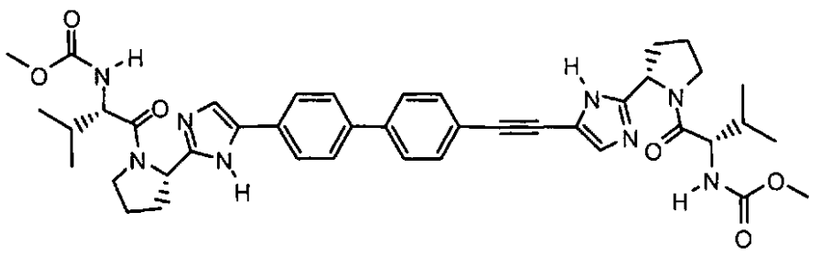
0.2395



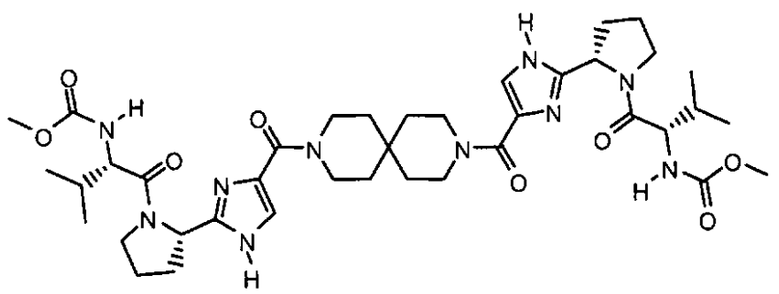
0.0142



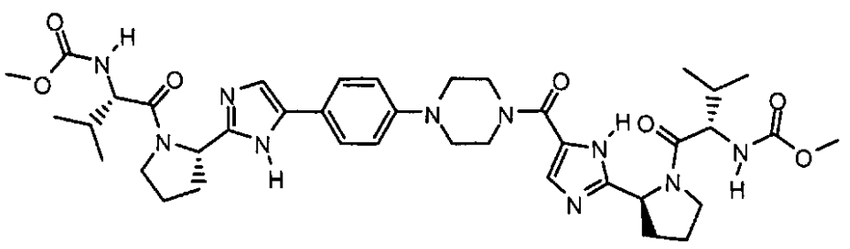
3.4144



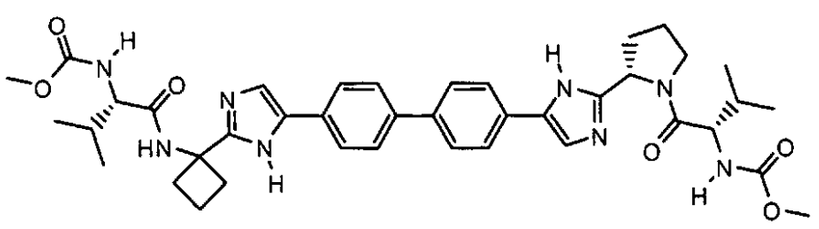
0.0115



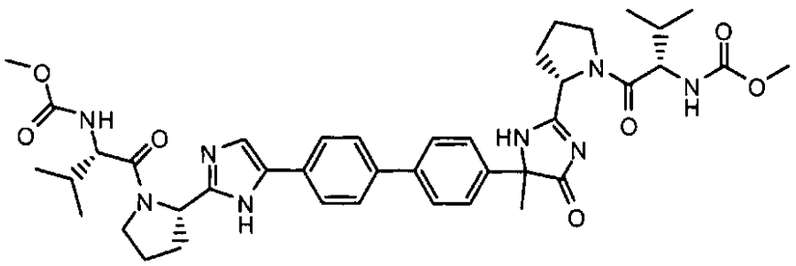
>44.4000



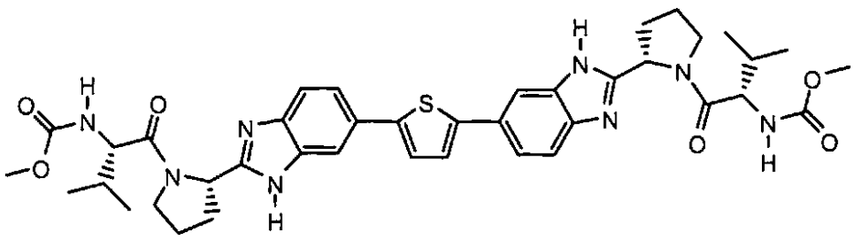
>44.4000



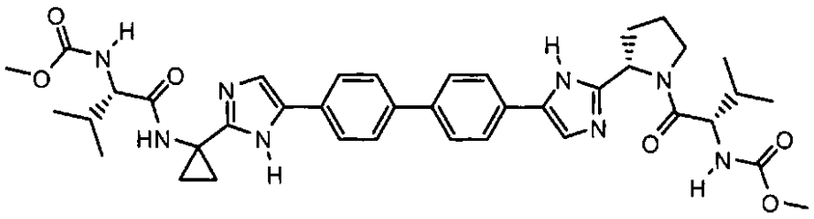
0.0184



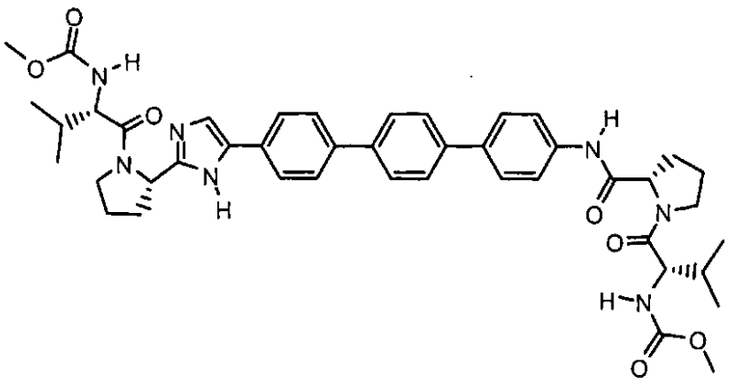
>44.4000



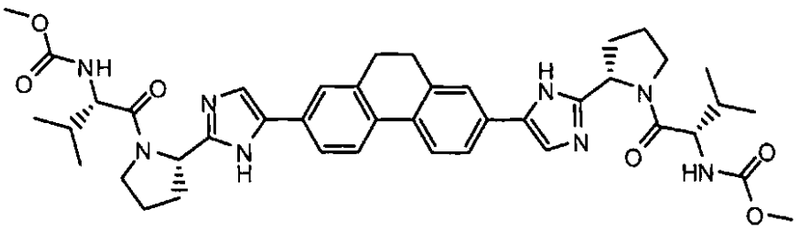
0.0103



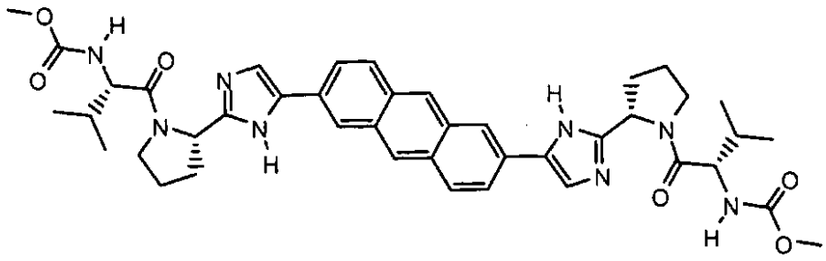
0.0865



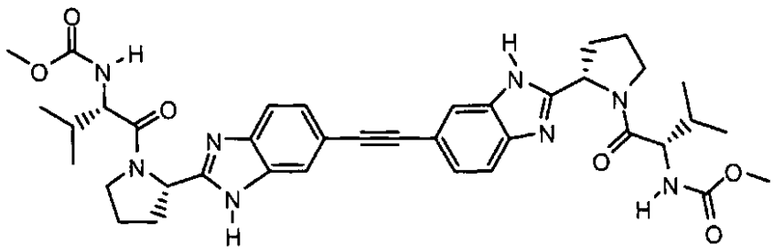
0.0875



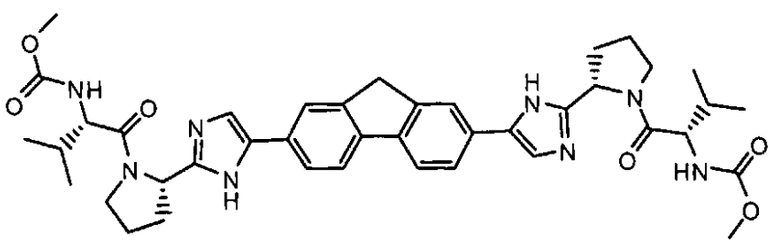
0.0099



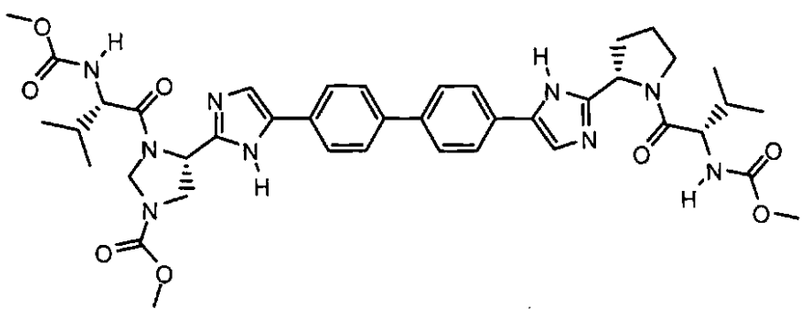
0.0070



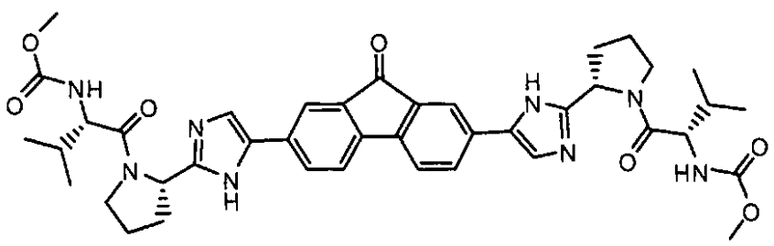
0.1386



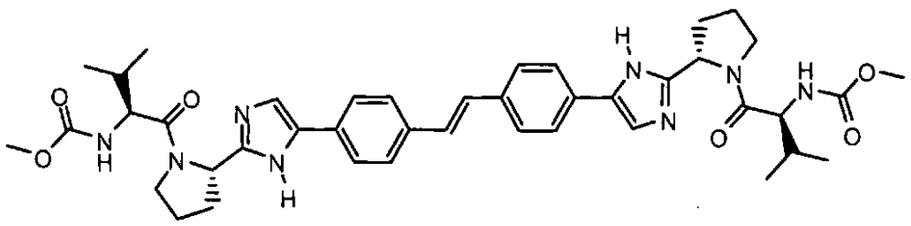
0.0137



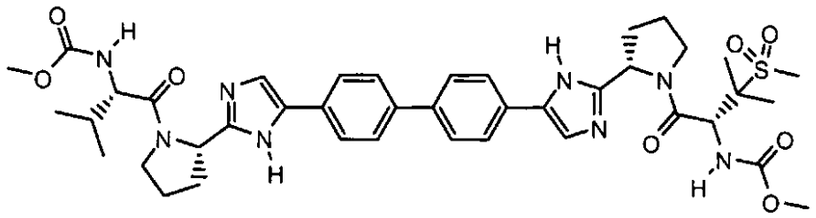
0.0300



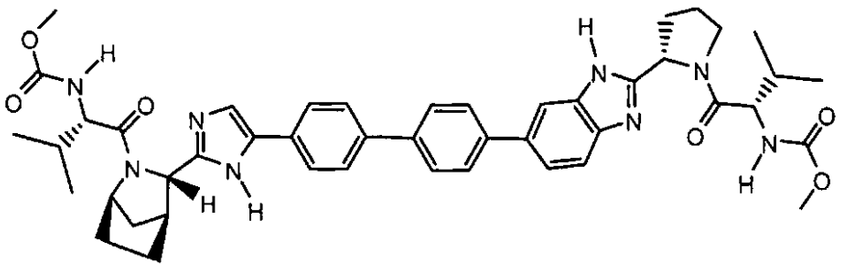
0.0184



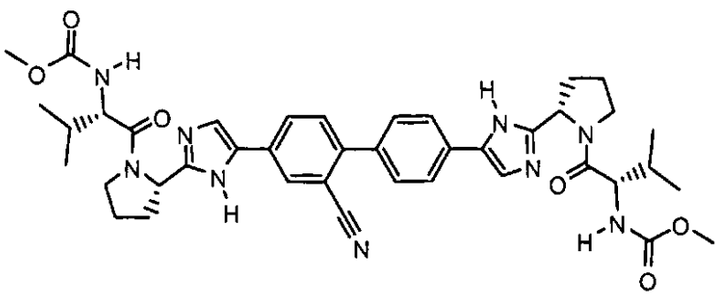
0.0264



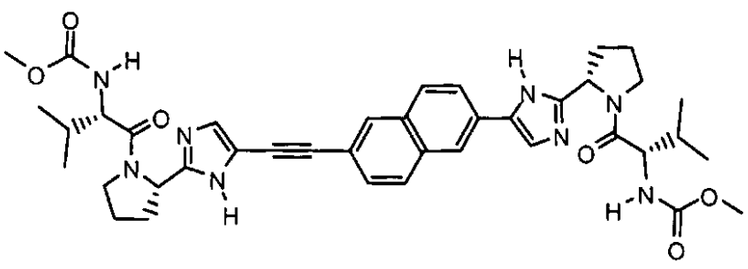
0.1613



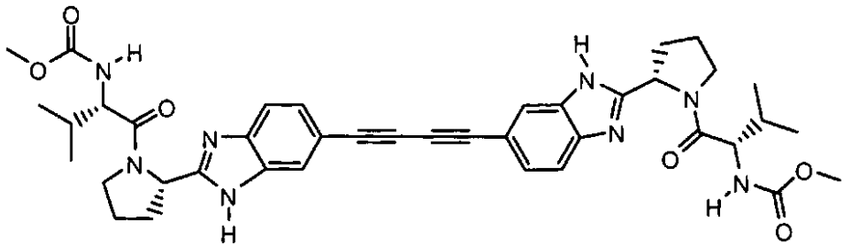
0.0213



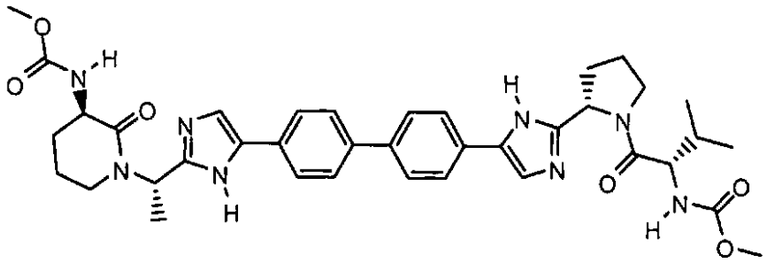
0.0158



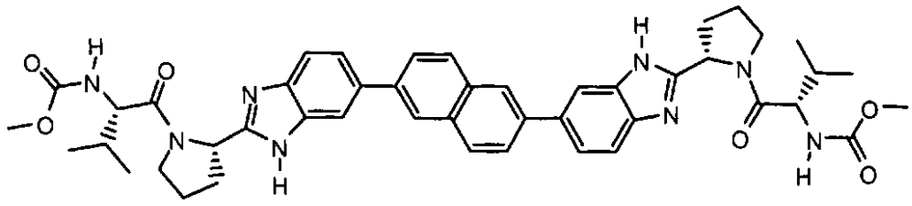
0.0106



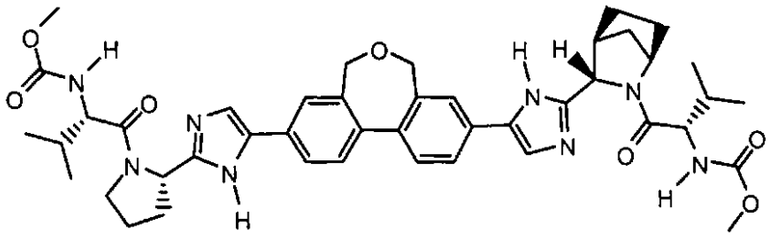
0.0261



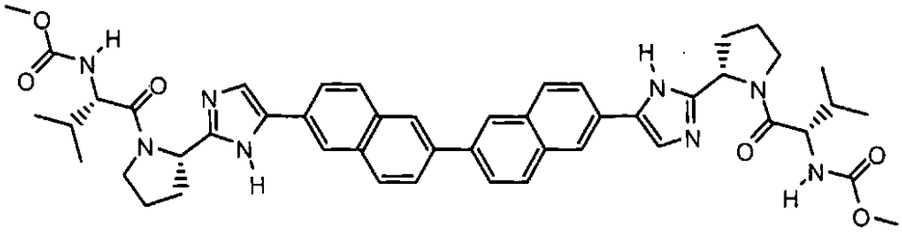
0.6607



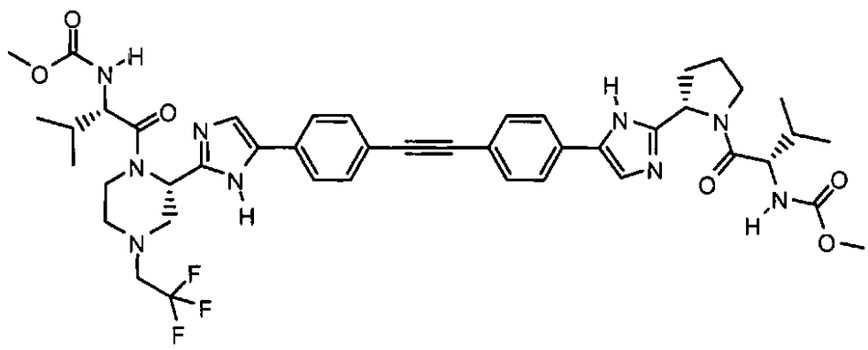
<0.0041



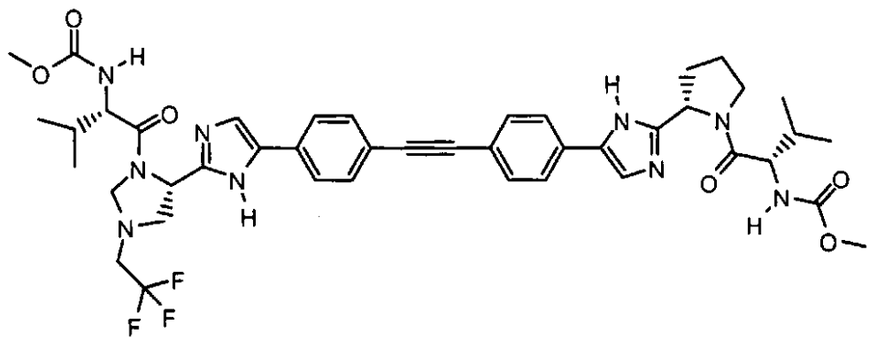
0.0221



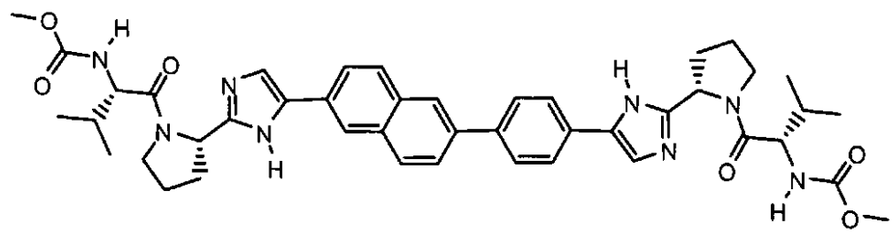
0.0239



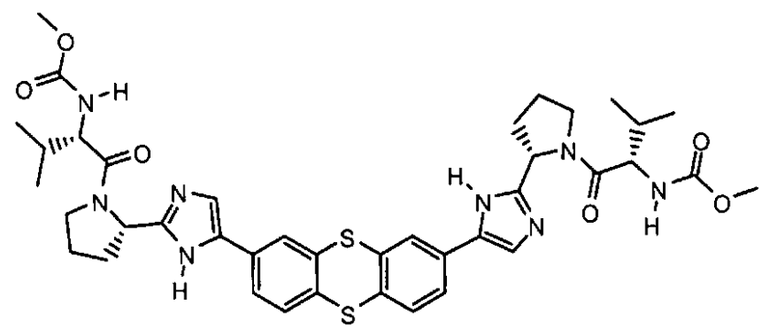
1.5060



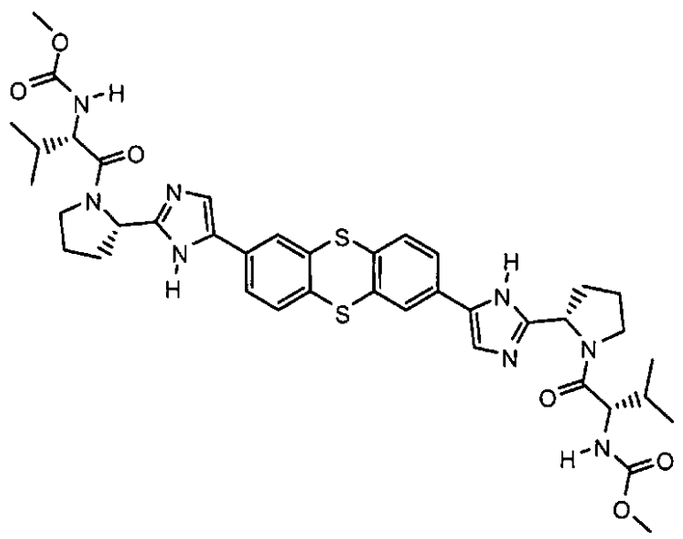
0.0304



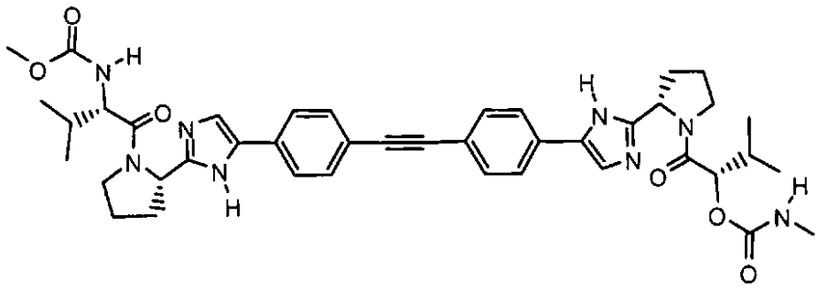
0.0047



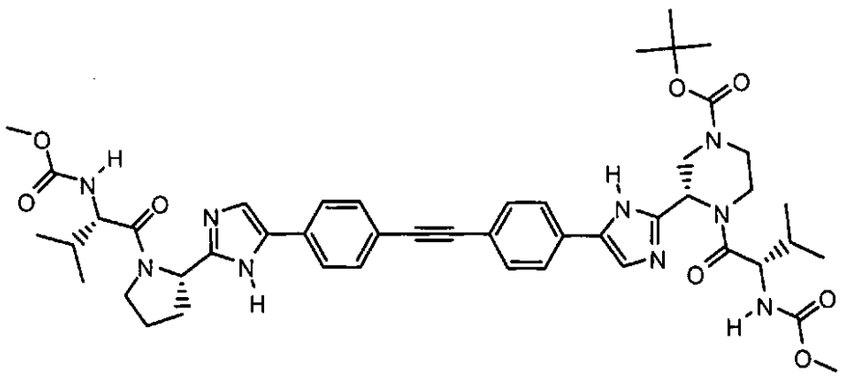
0.3490



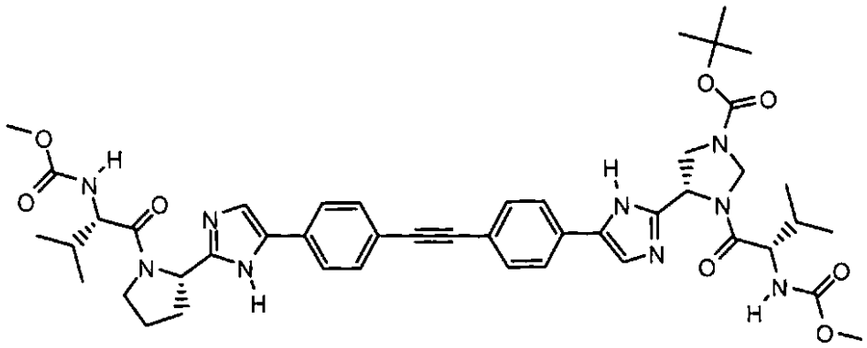
0.0058



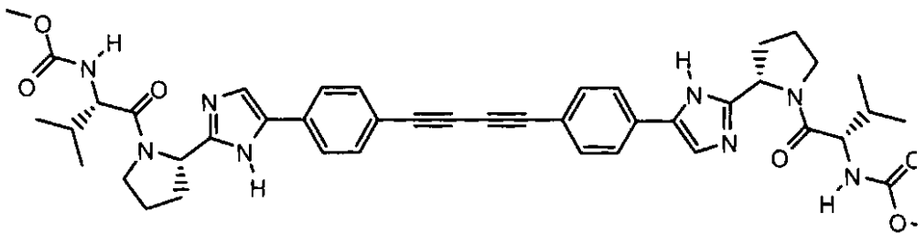
0.1270



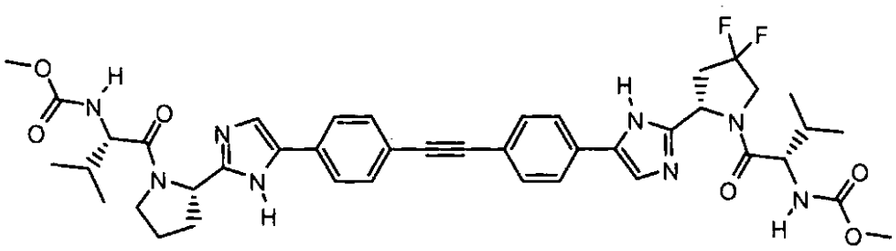
4.7270



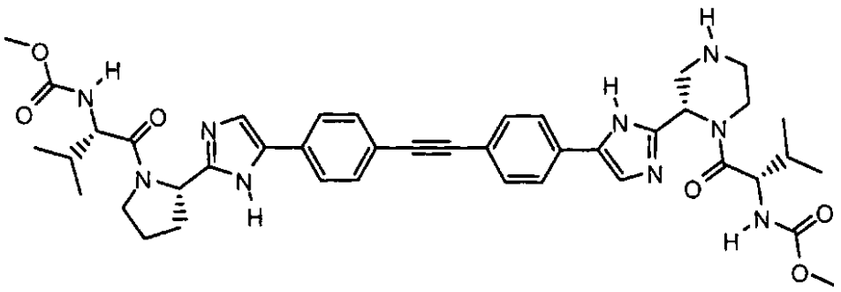
0.3180



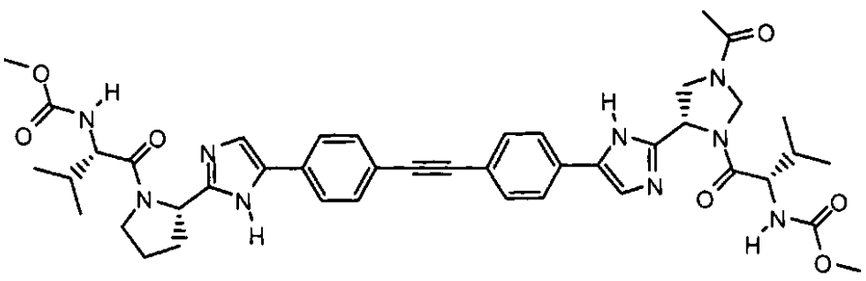
0.3841



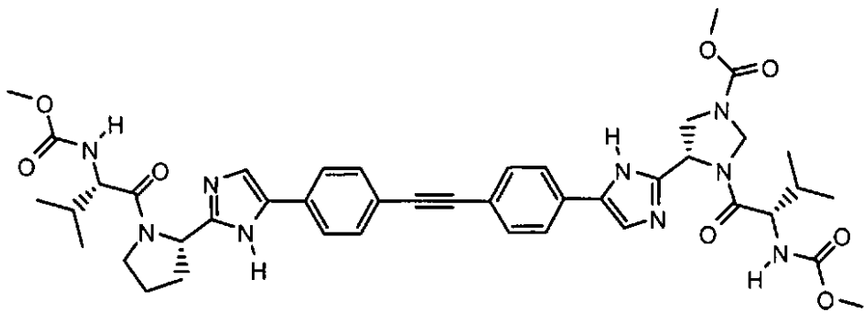
0.0091



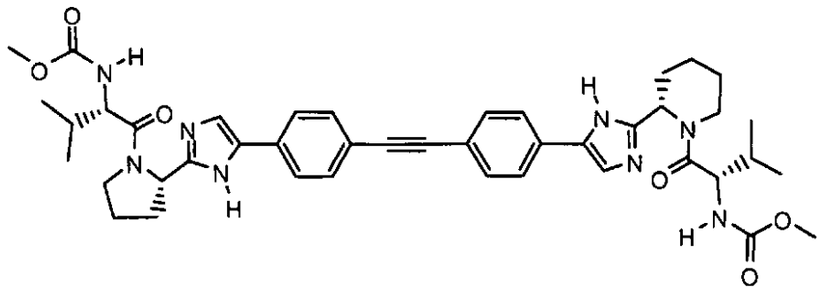
0.2012



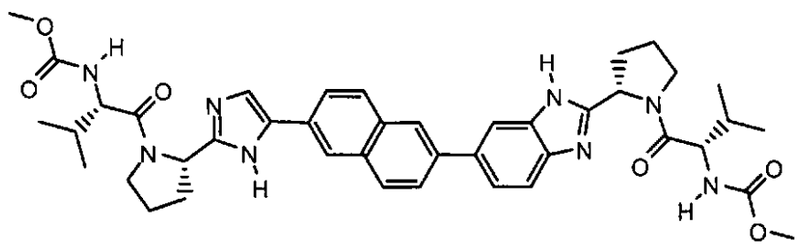
0.0403



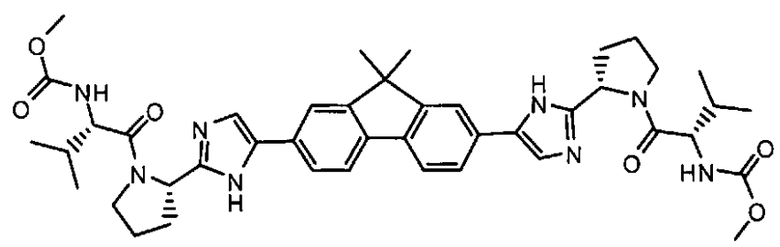
0.0187



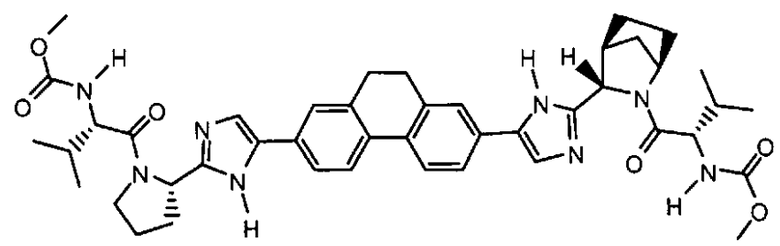
0.0224



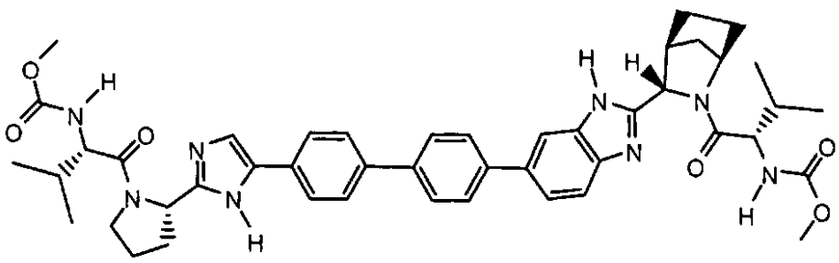
0.0067



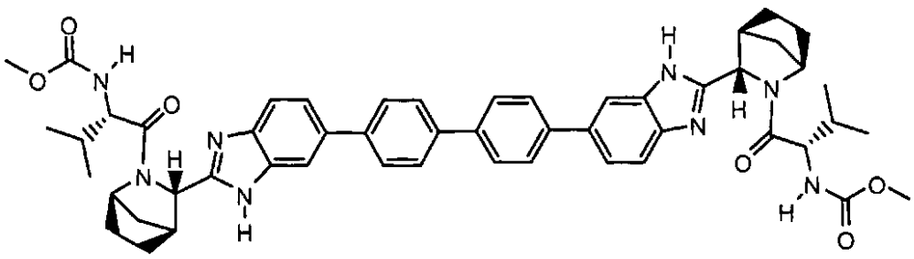
0.0102



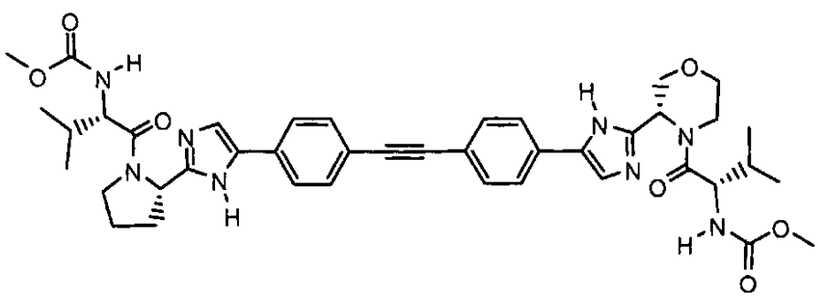
0.0088



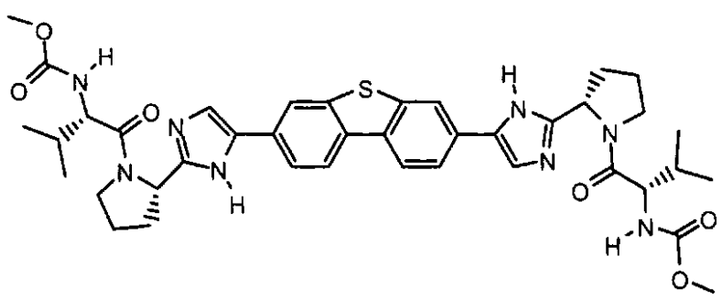
0.0060



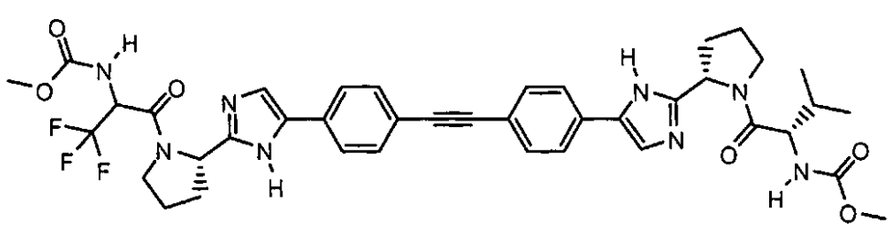
0.2835



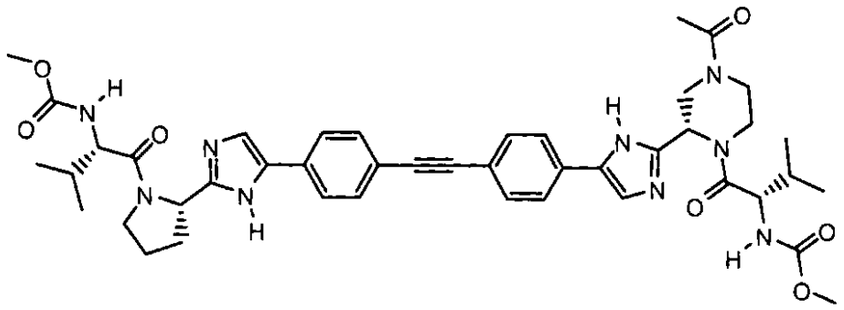
0.0198



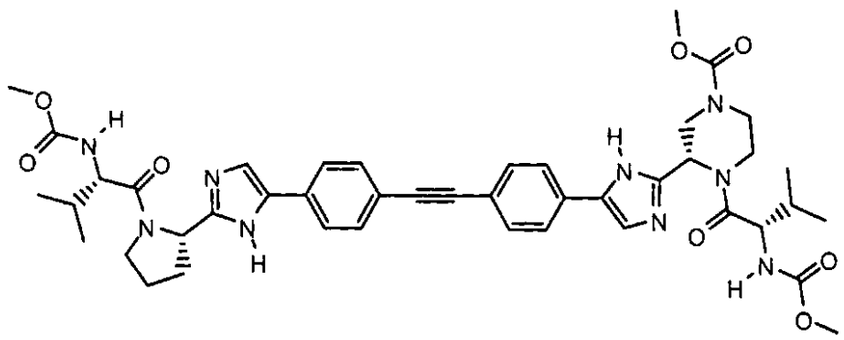
0.0074



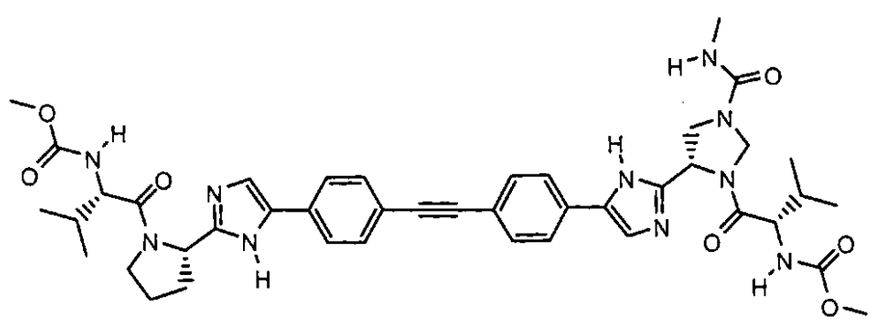
>44.4000



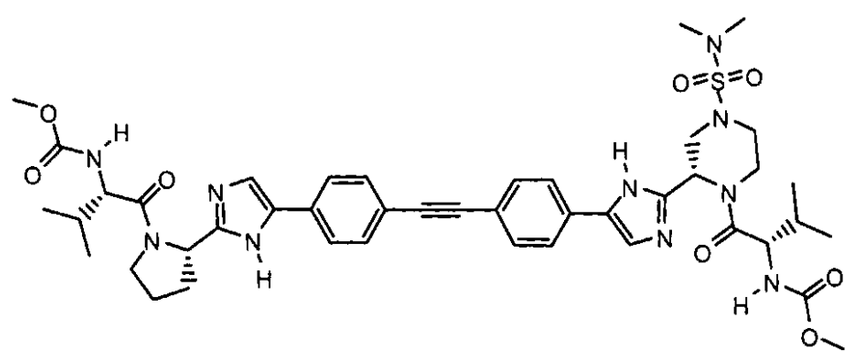
0.2042



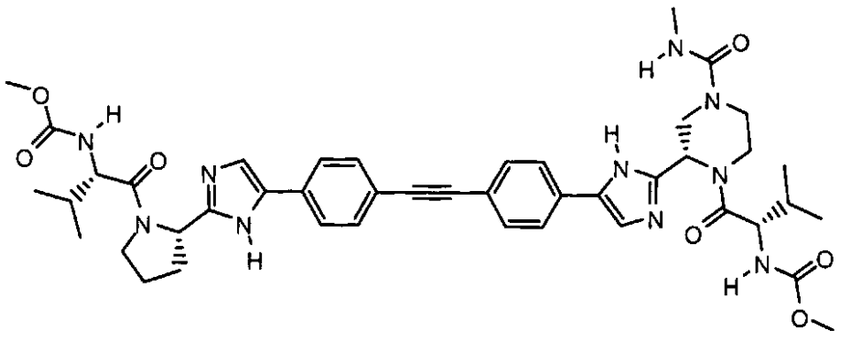
0.2564



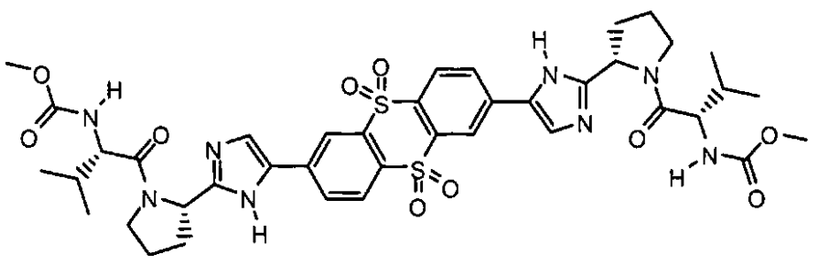
0.2448



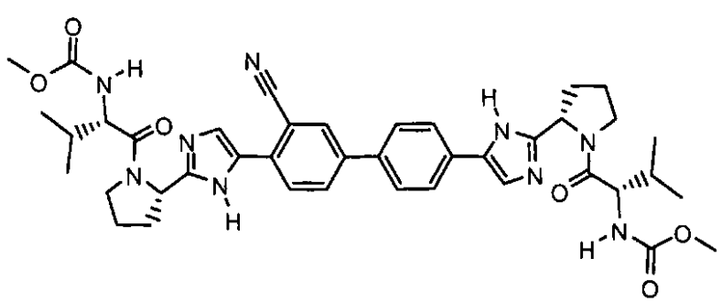
0.0530



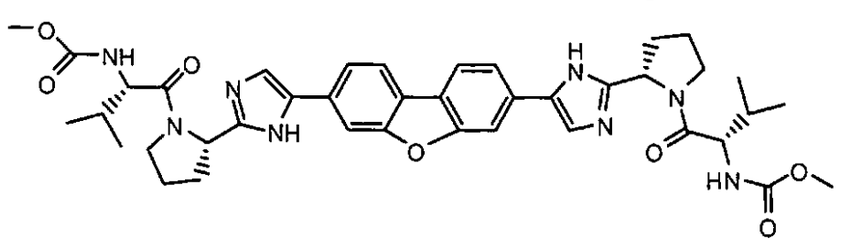
1.0487



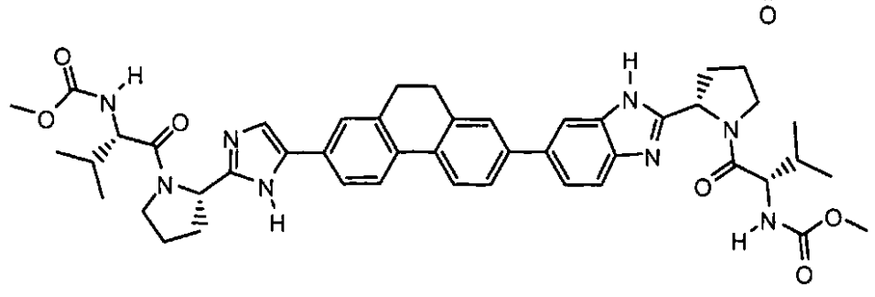
10.2665



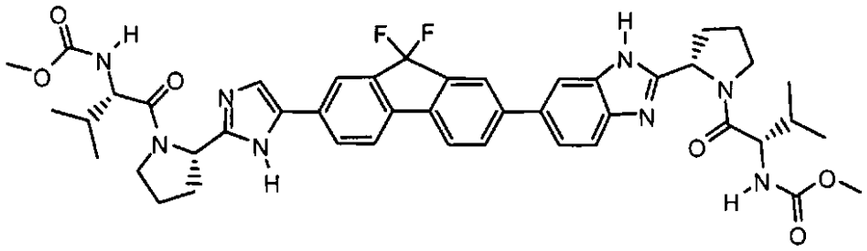
0.0192



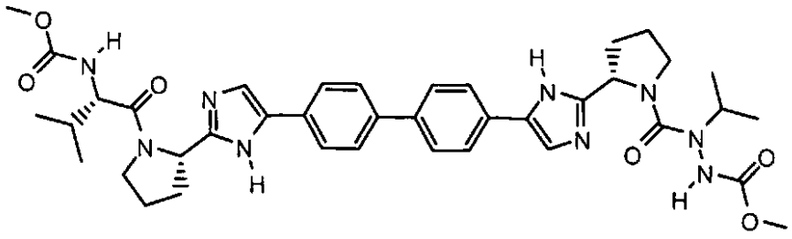
0.0052



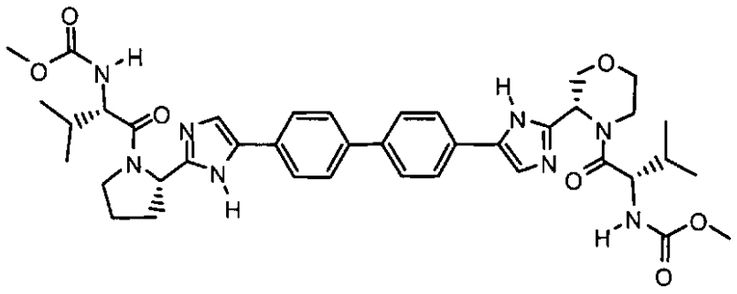
0.0037



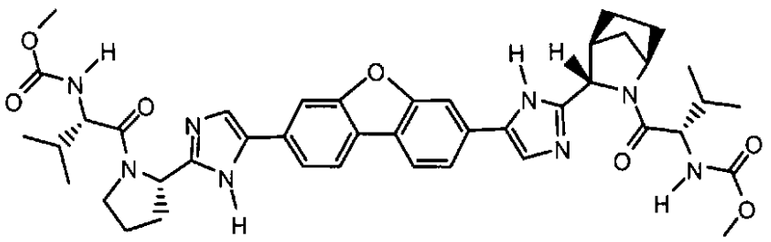
<0.0023



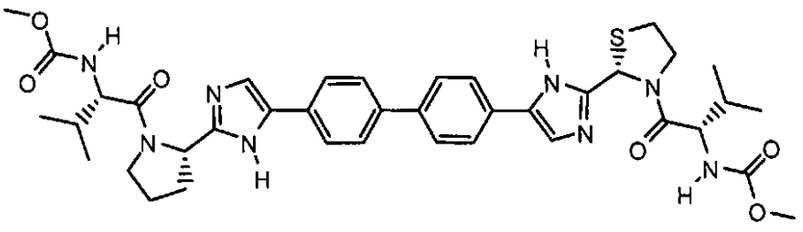
0.0719



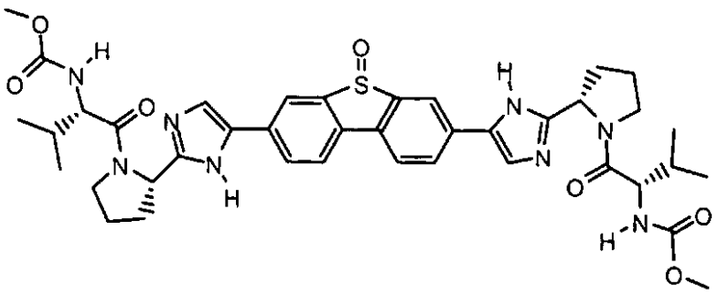
0.0214



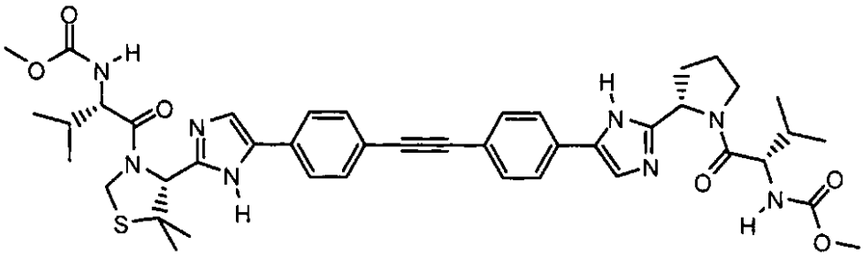
0.0082



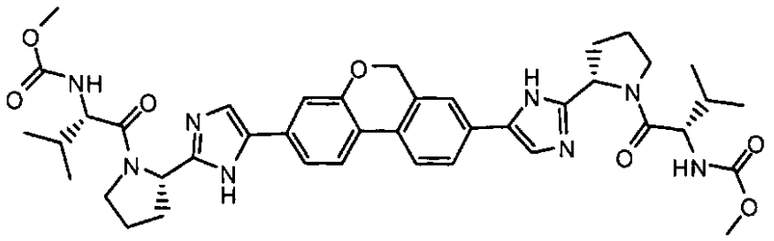
0.0171



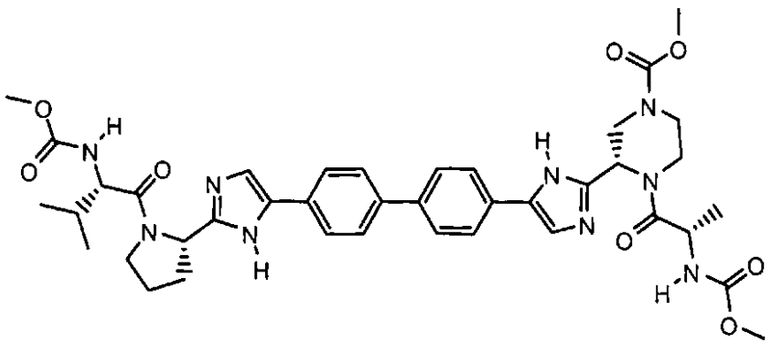
0.0322



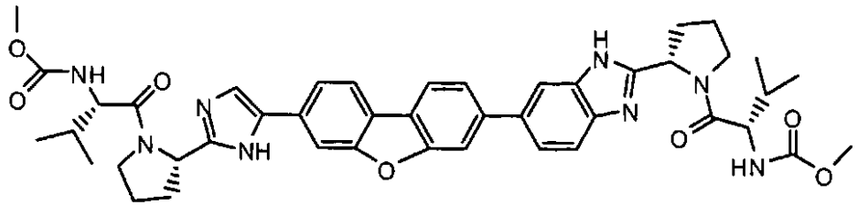
0.0424



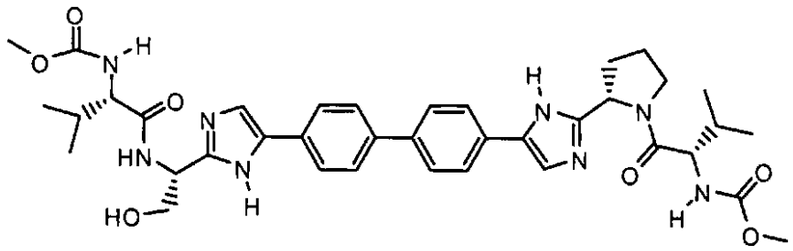
0.0131



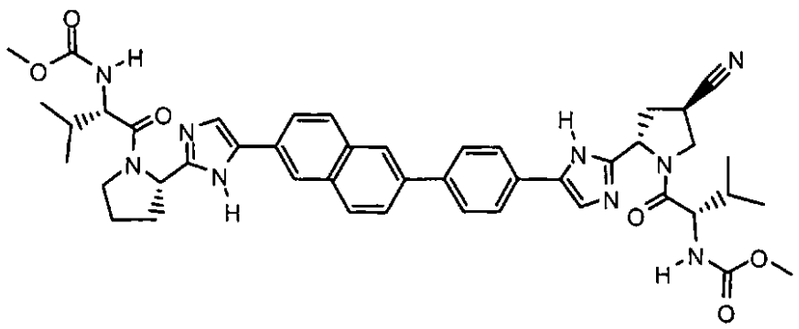
0.2239



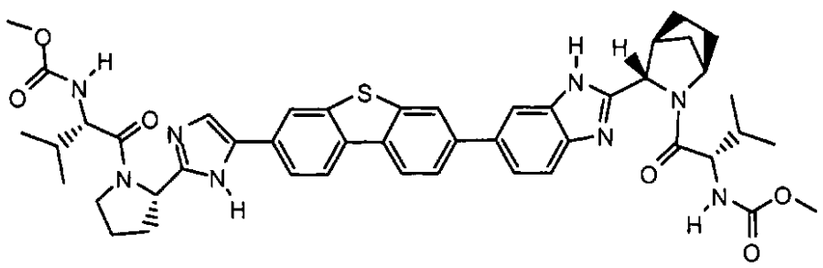
0.0075



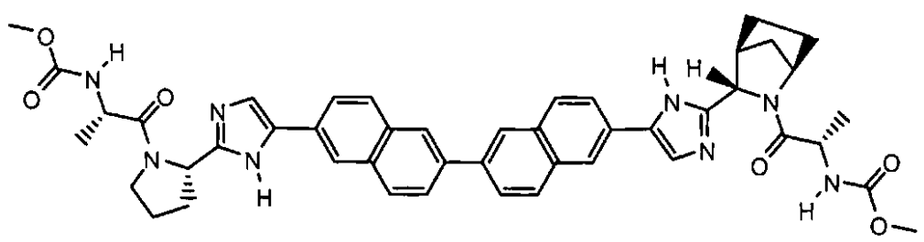
0.0775



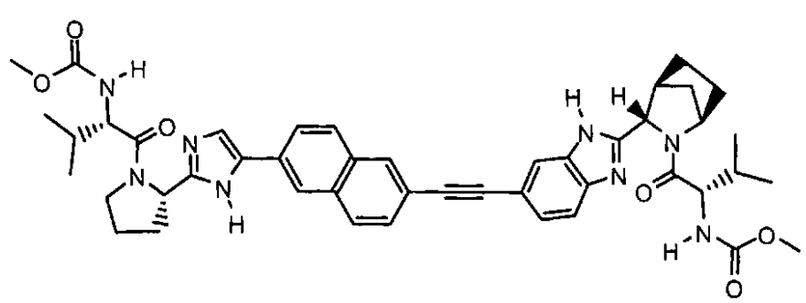
0.0048



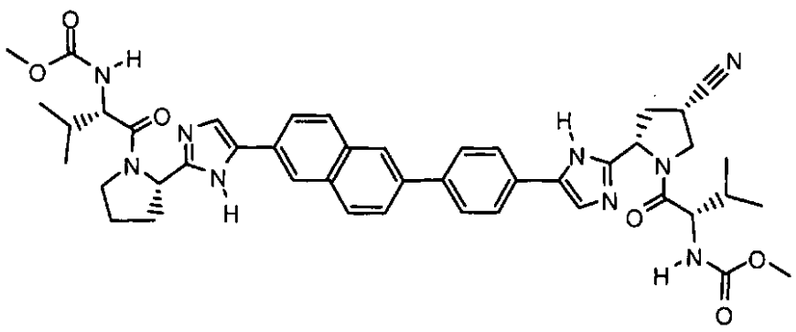
0.0037



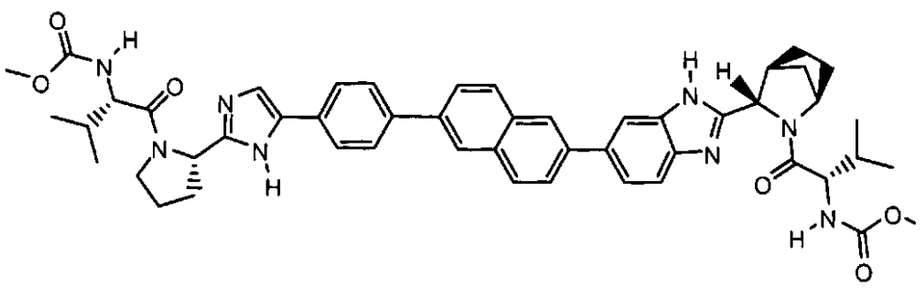
2.6102



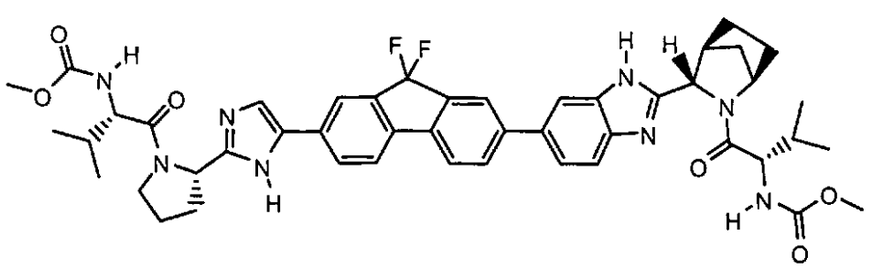
0.0195



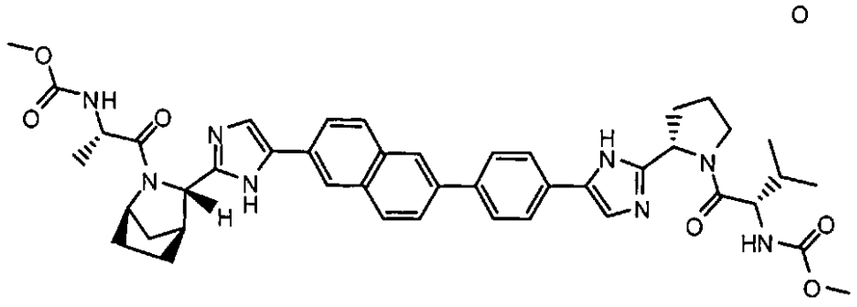
0.0067



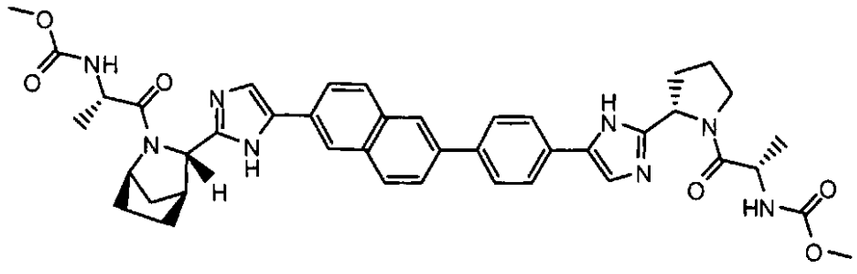
0.0898

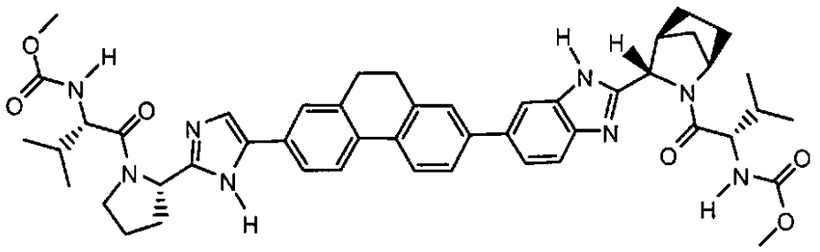


0.0029

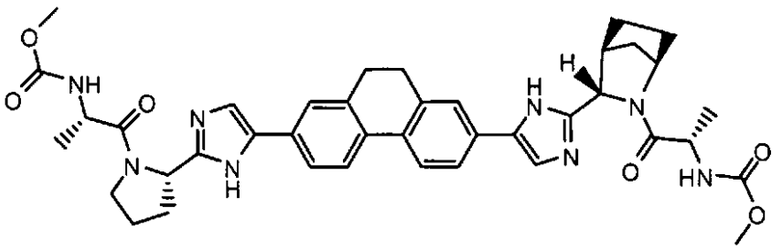


0.016

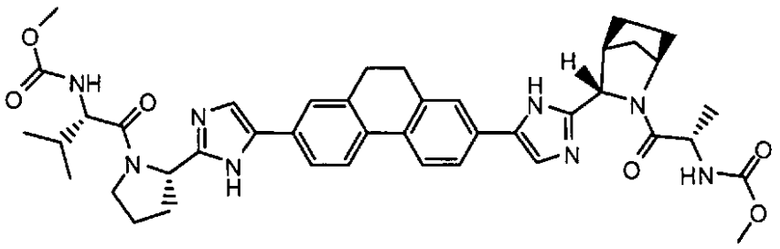




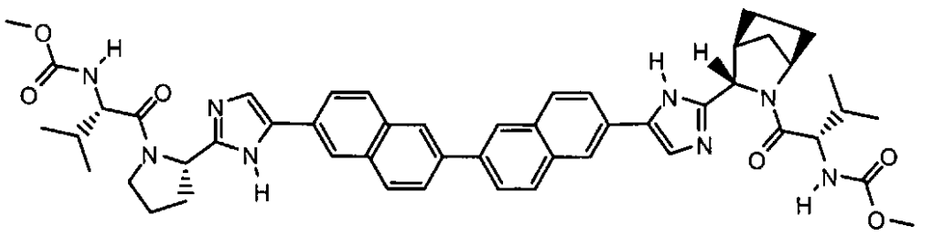
0.0054



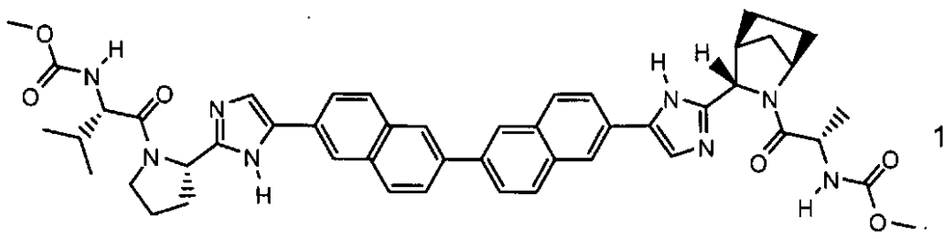
0.0368



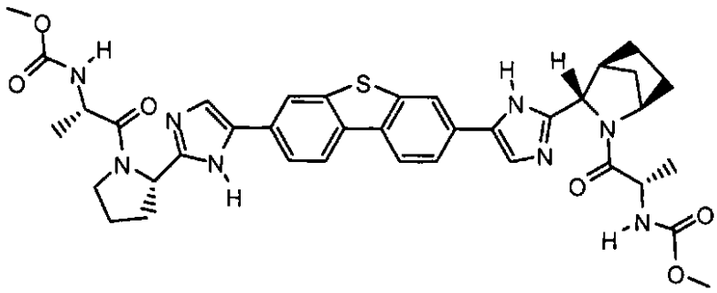
0.0126



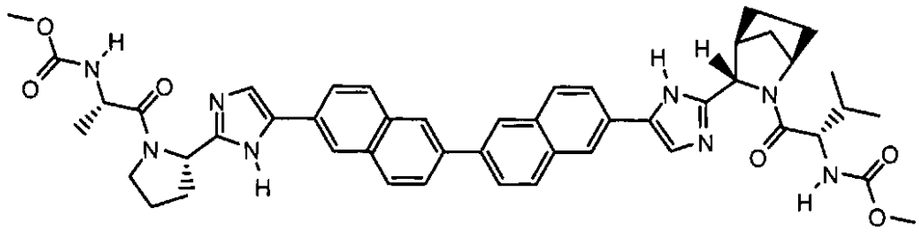
0.28



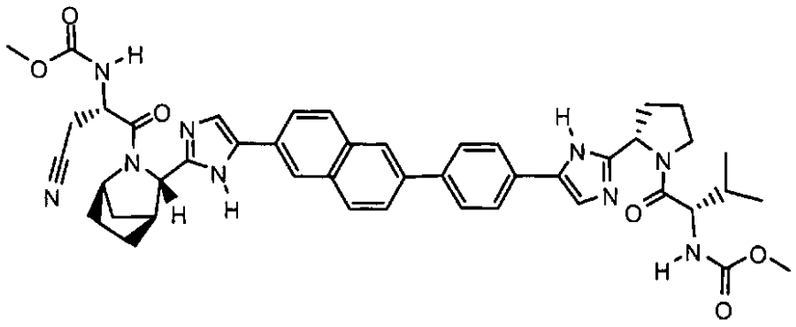
1.17



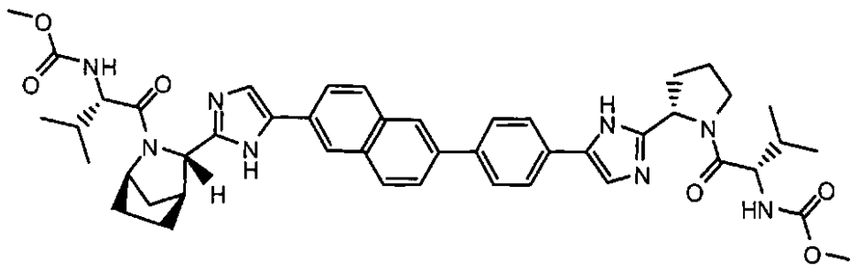
0.0185



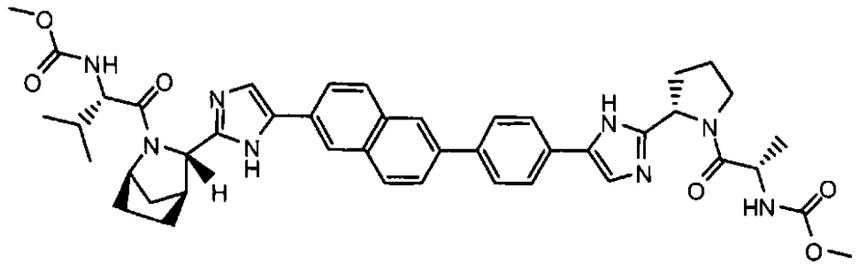
1.15



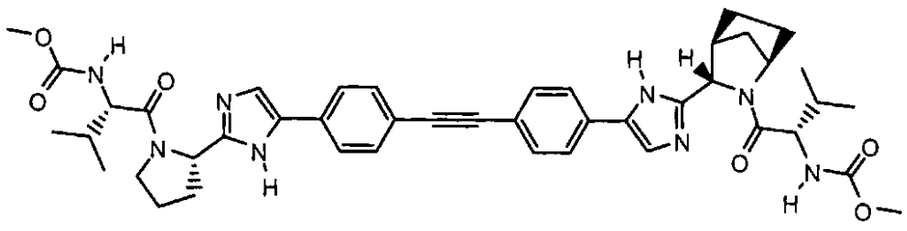
0.013



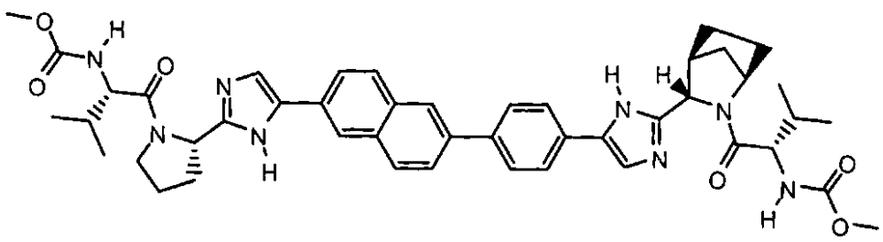
0.011



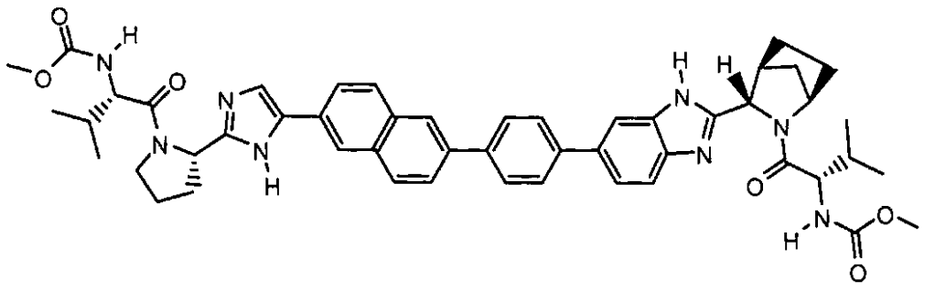
0.034



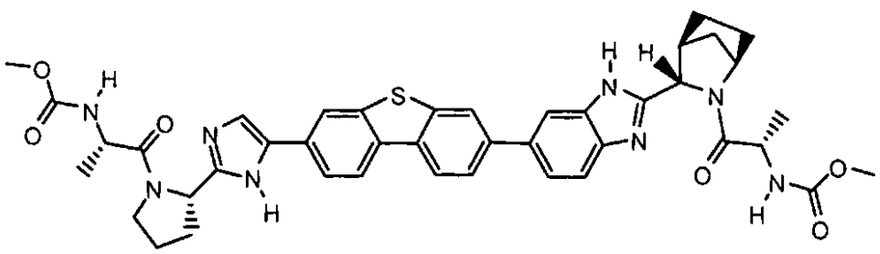
0.073



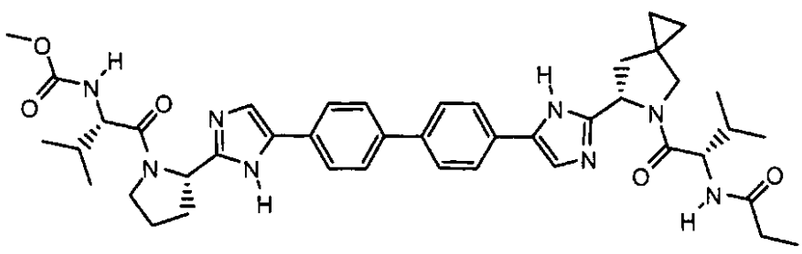
0.006



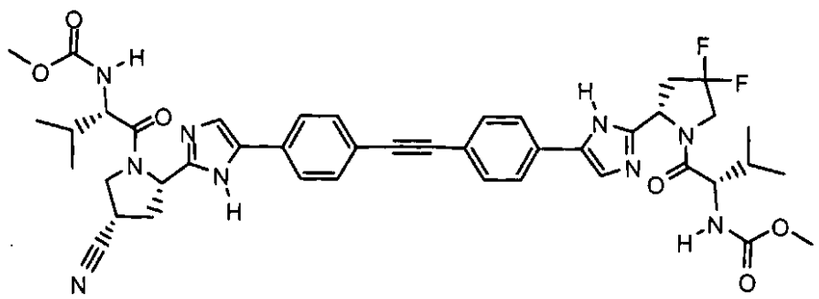
0.077



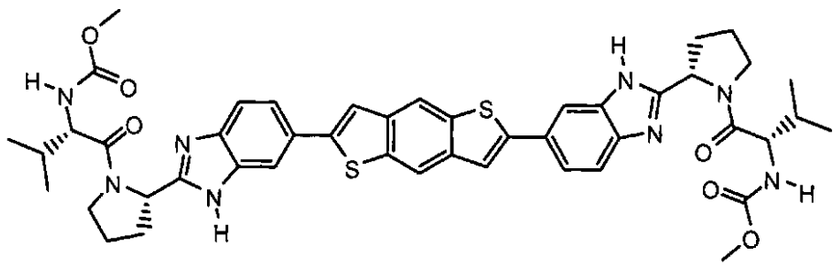
0.075



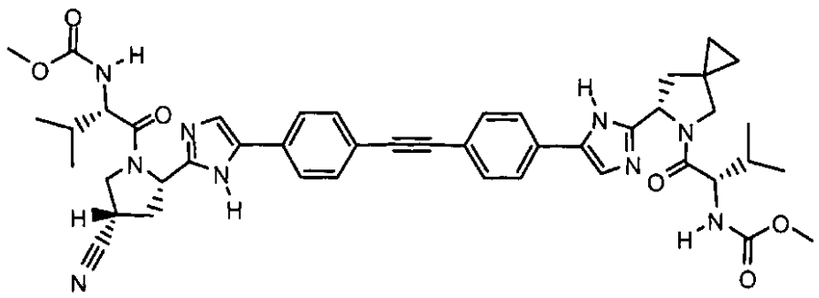
0.013



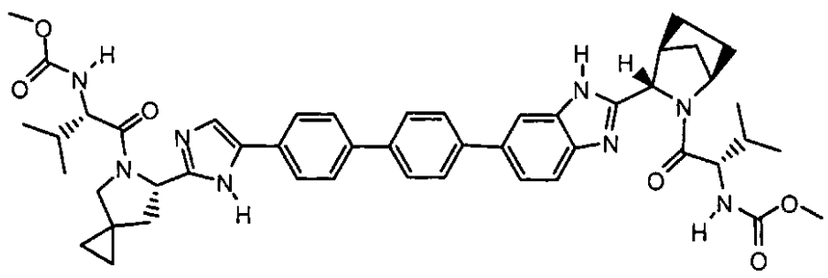
0.018



0.014

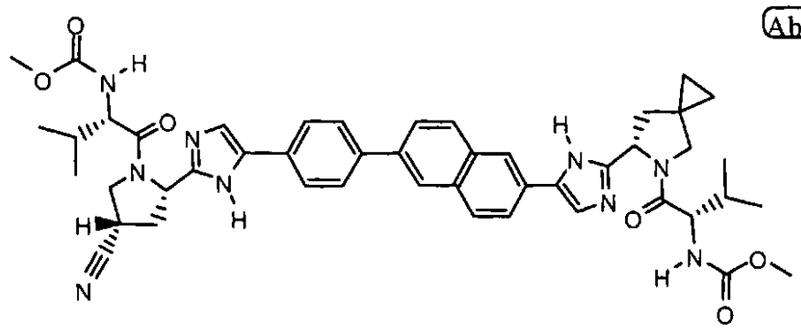


0.0149

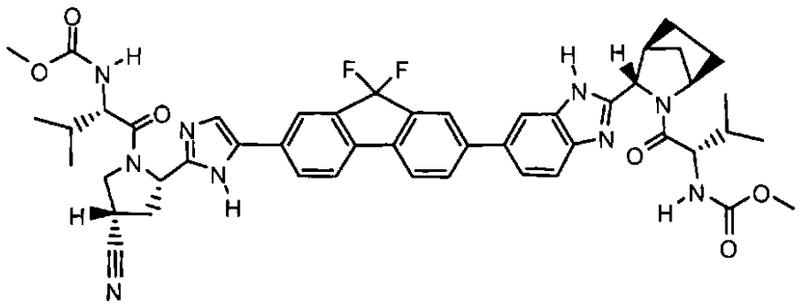


0.0058

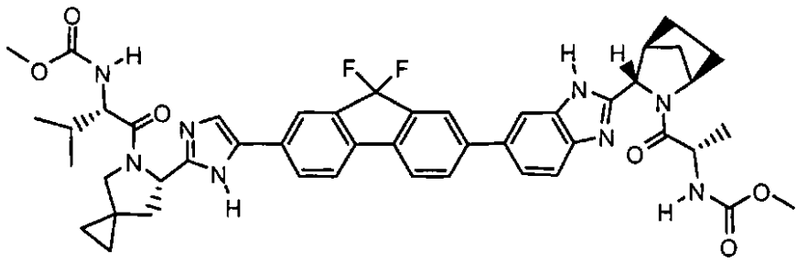
Abs



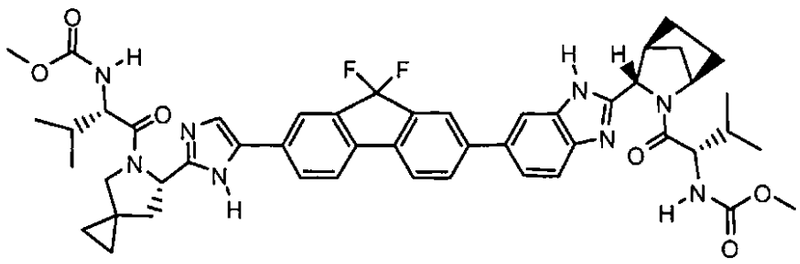
0.0069



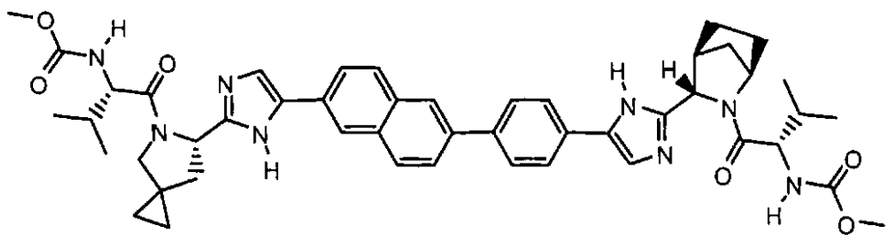
0.0059



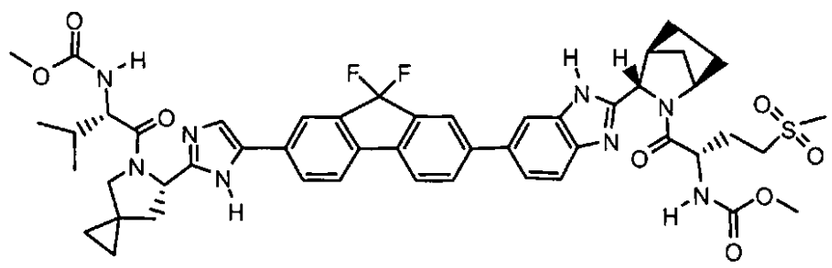
0.0036



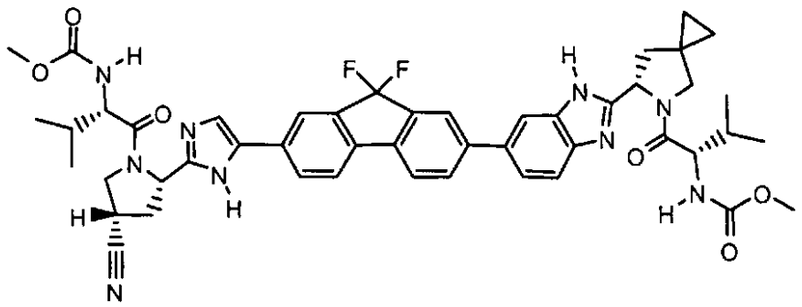
0.0045



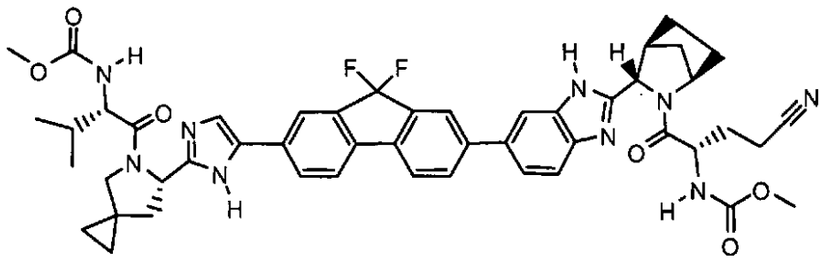
0.0067



0.0218

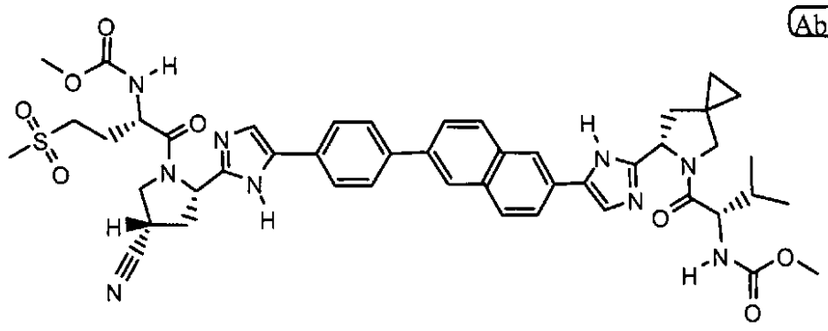


0.0064



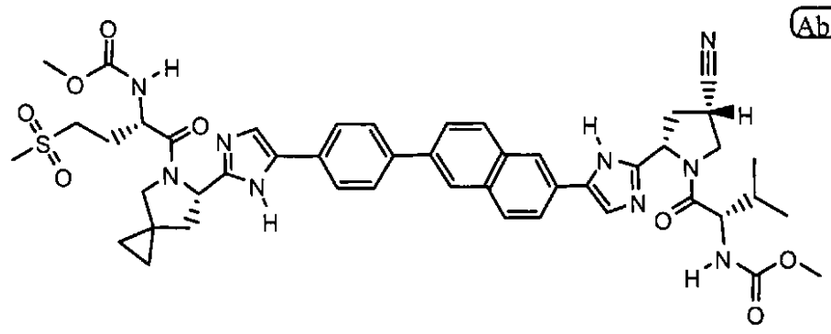
0.006

Abs

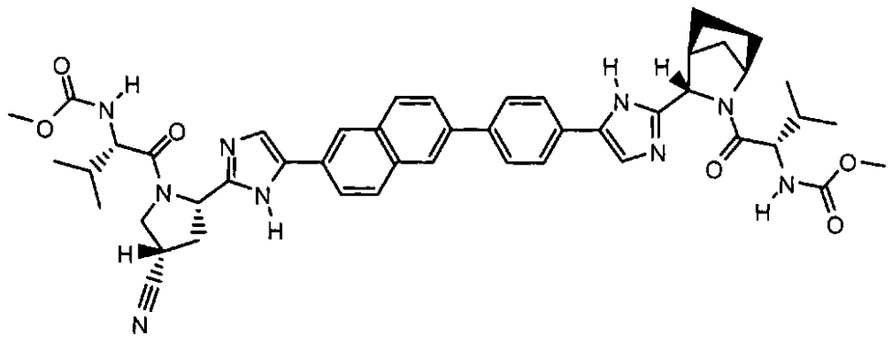


0.2561

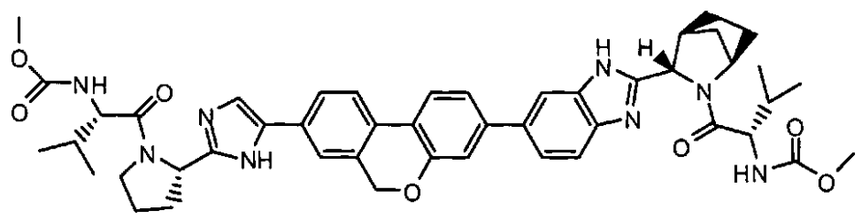
Abs



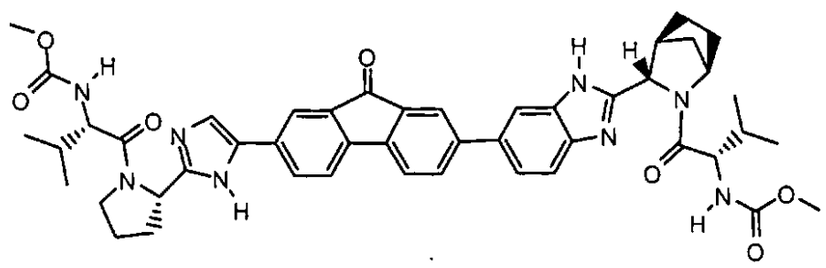
0.0405



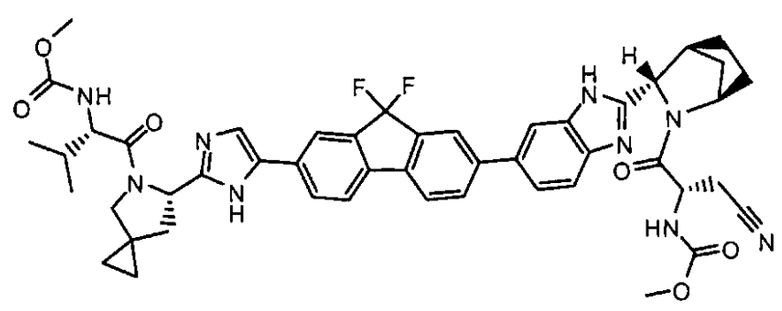
0.0097



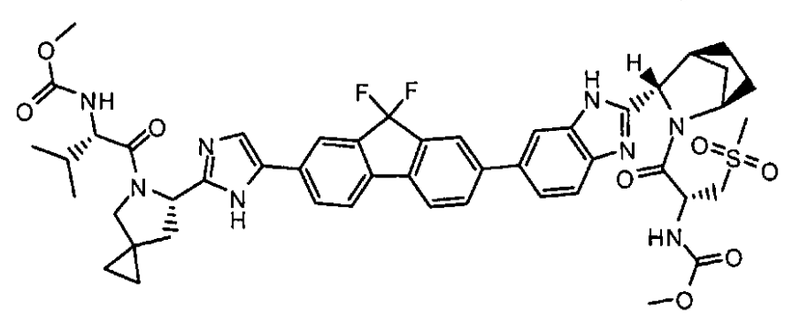
0.007



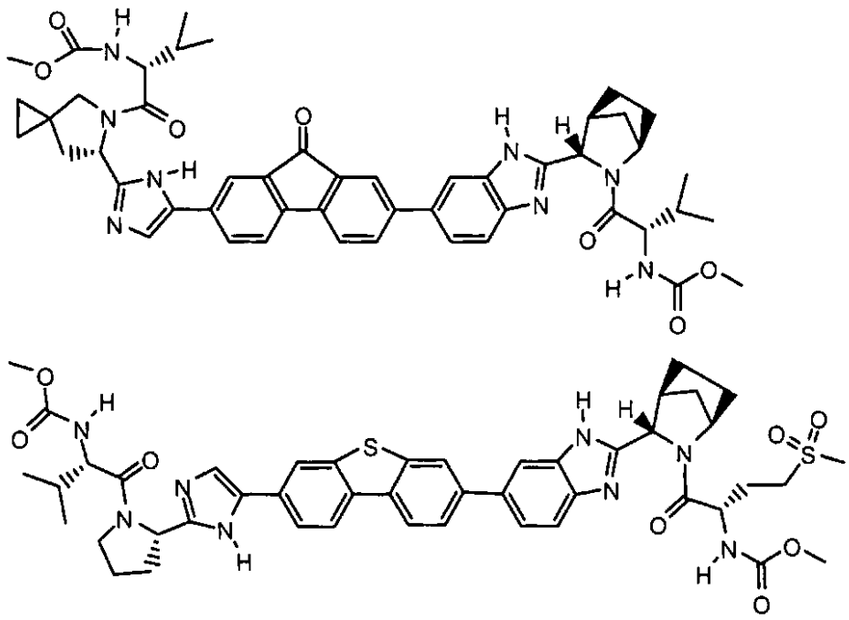
0.006



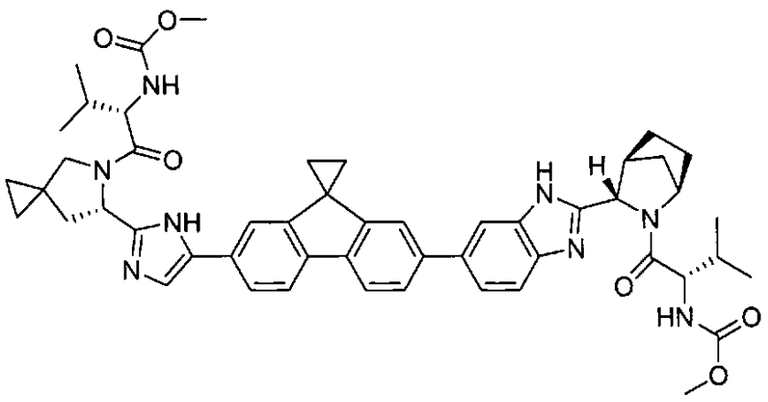
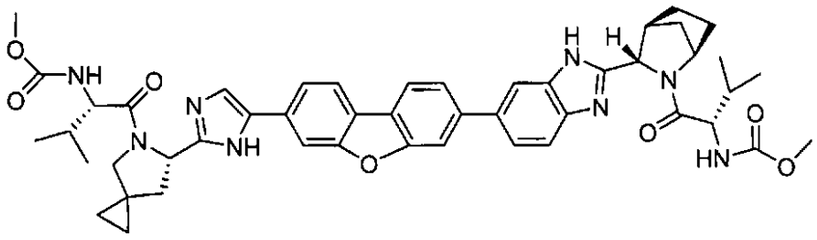
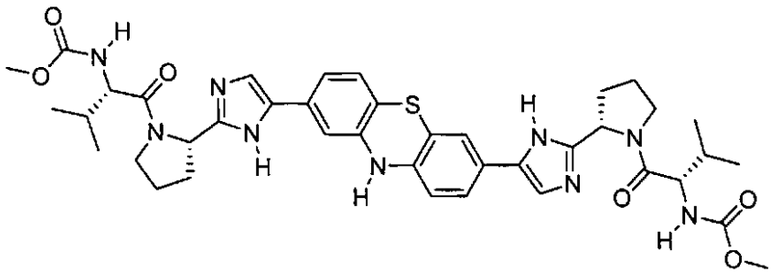
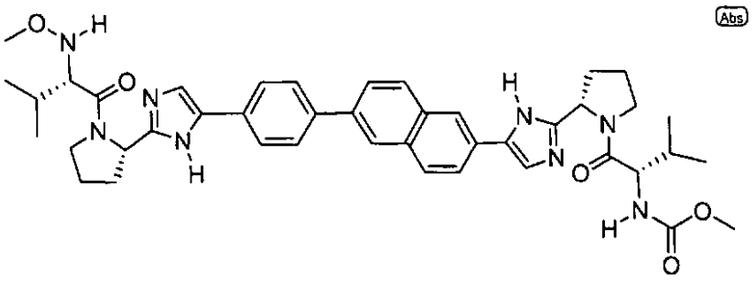
0.004

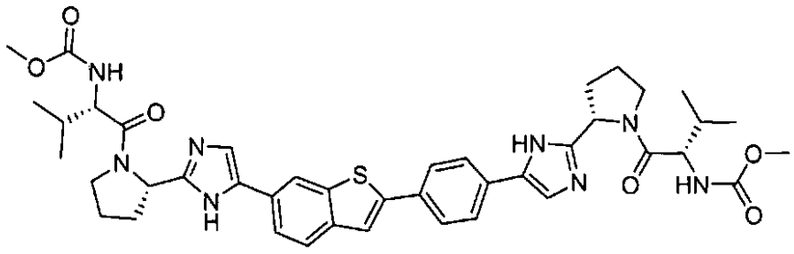


0.005

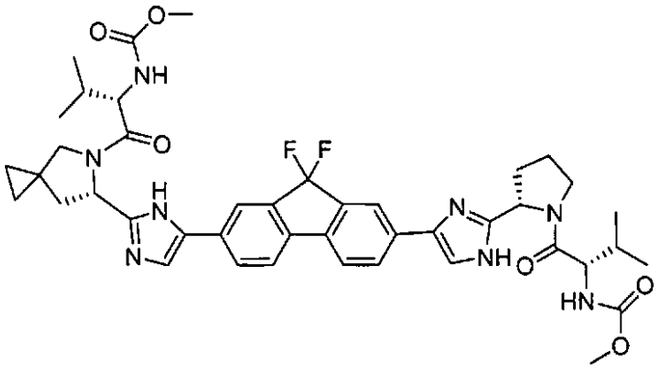


0.005

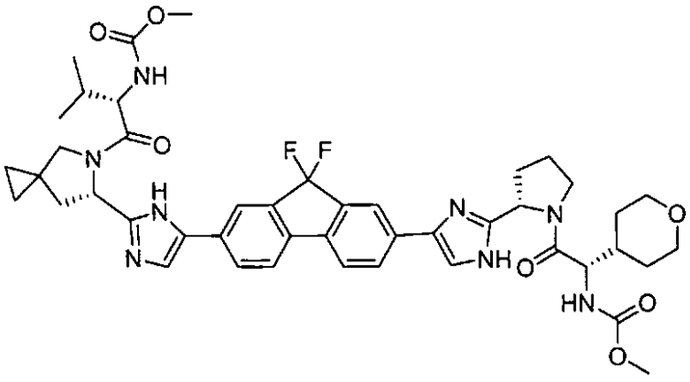
Compuestos Representativos Adicionales de la invención	Actividad (nM)
	0.0073
	0.0041
	1.7224
	0.525



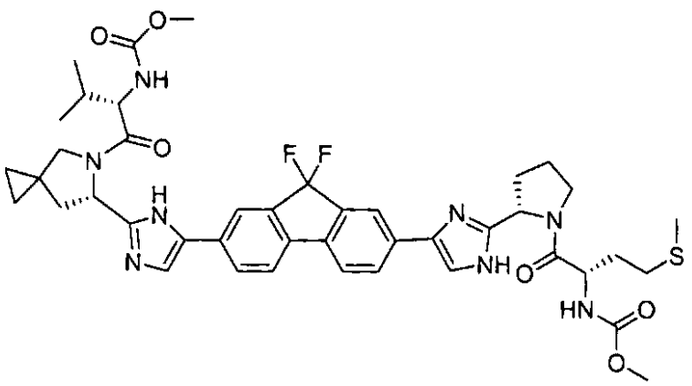
0.0093



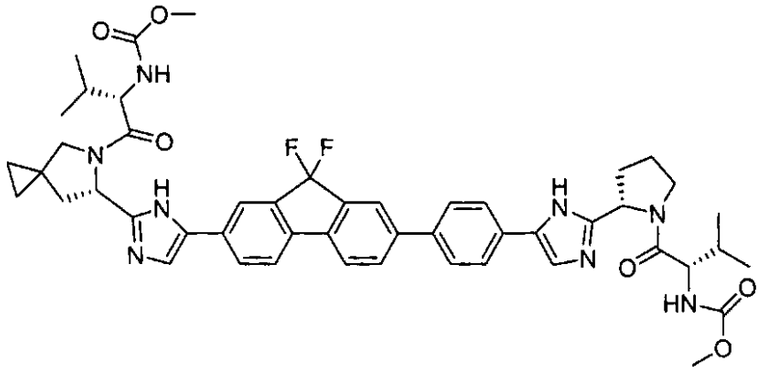
0.0125



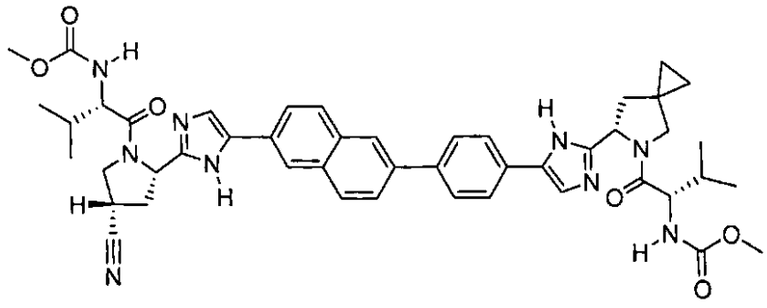
0.0614



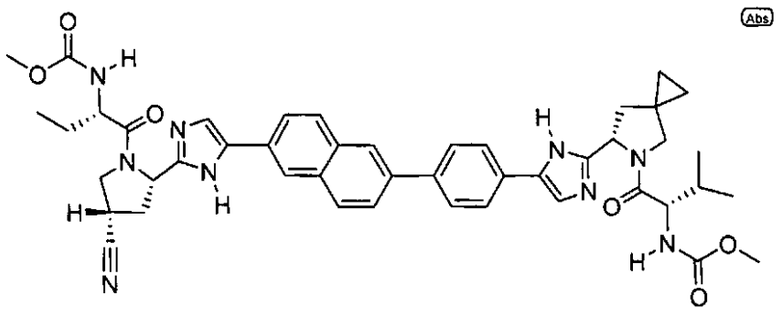
0.0204



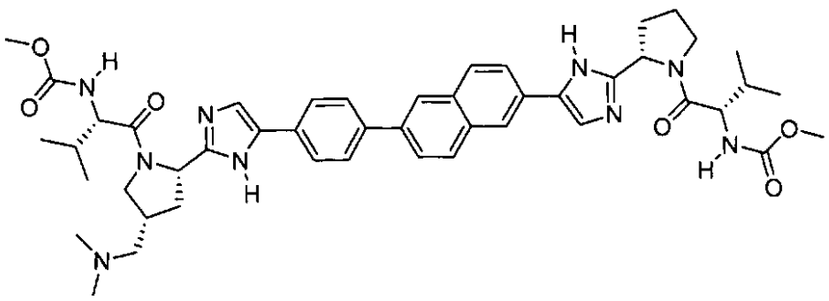
0.0208



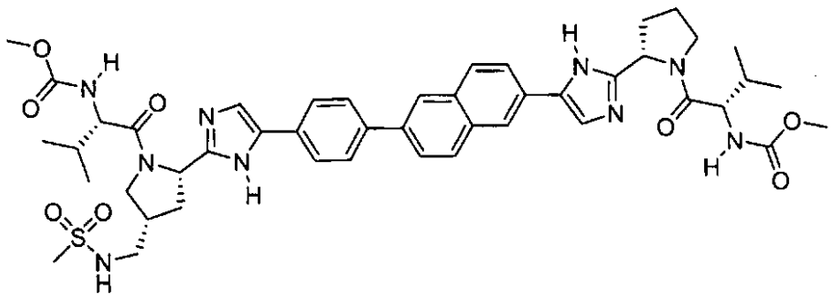
0.0169



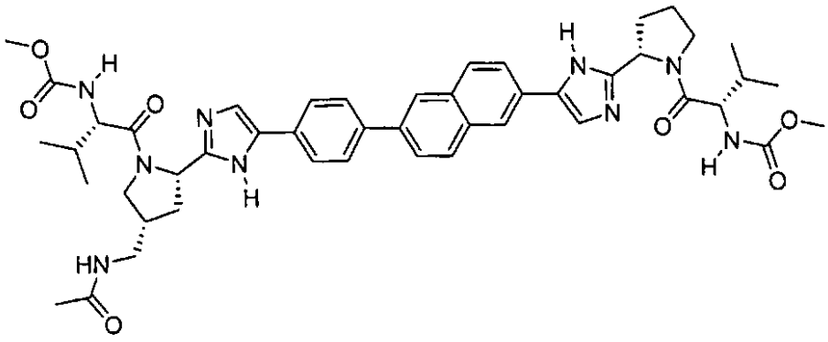
0.0155



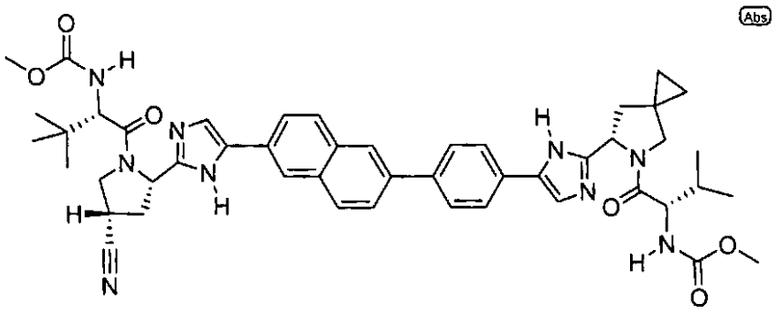
0.1249



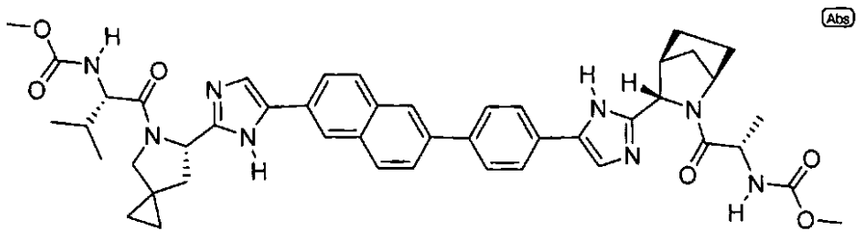
0.1196



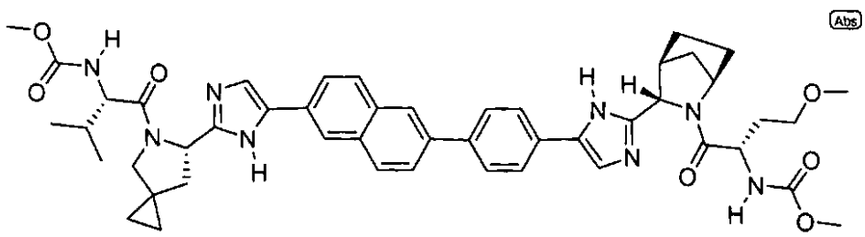
0.1383



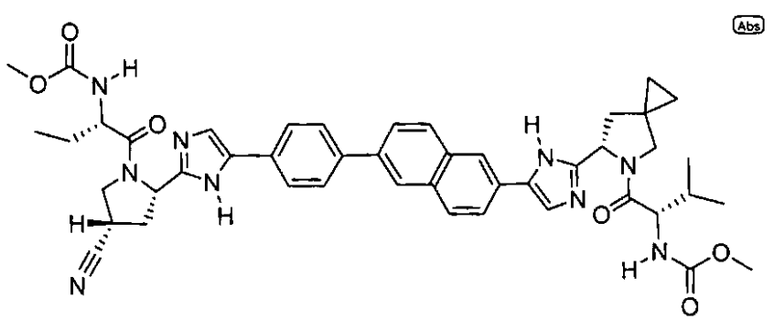
0.0165



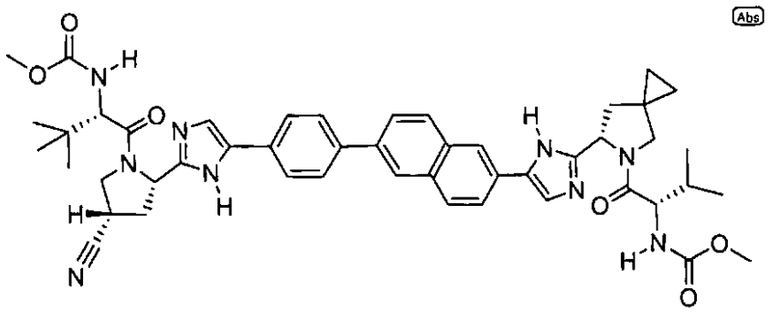
0.0156



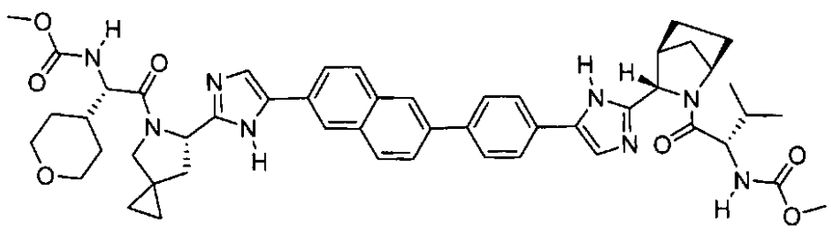
0.0119



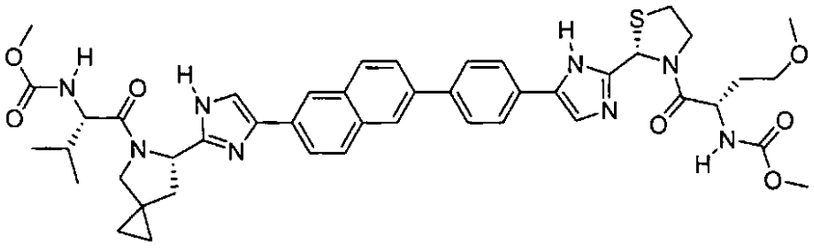
0.0176



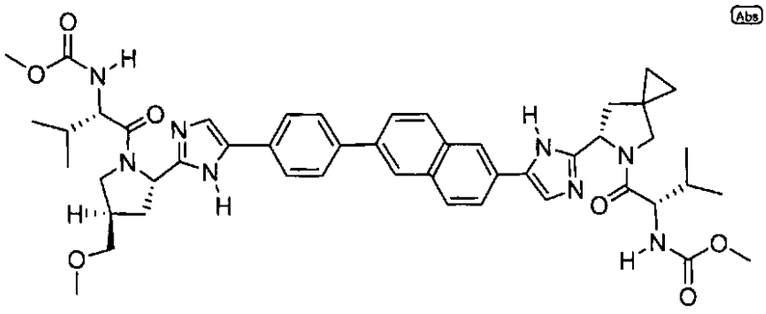
0.0127



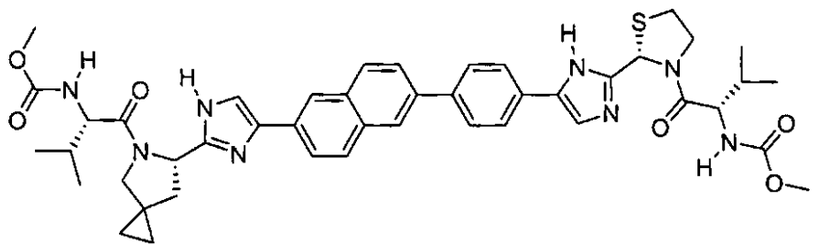
0.0136



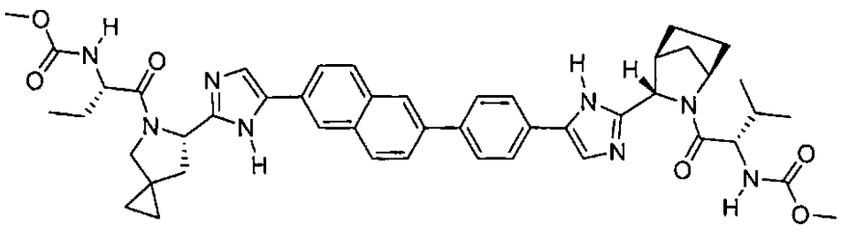
0.0402



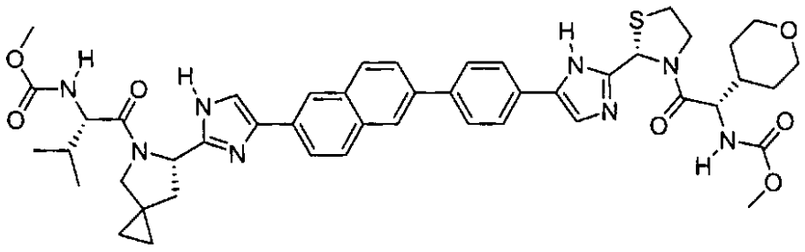
0.0092



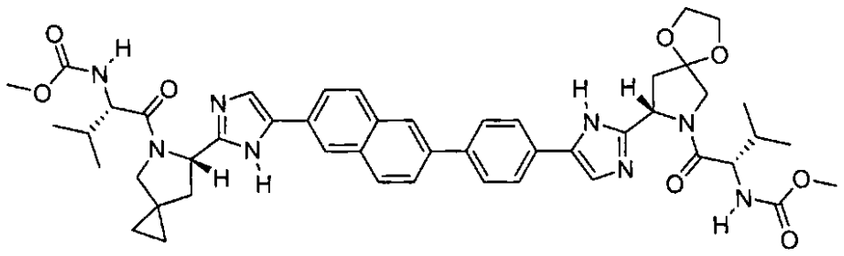
0.0192



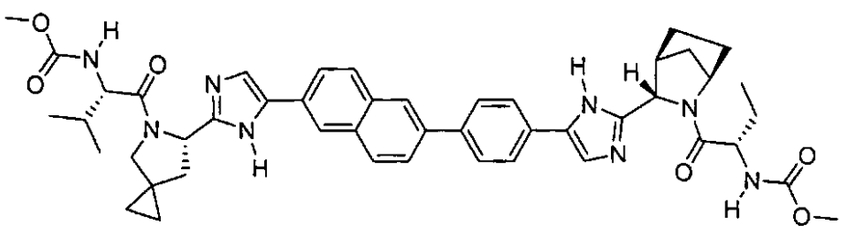
0.0181



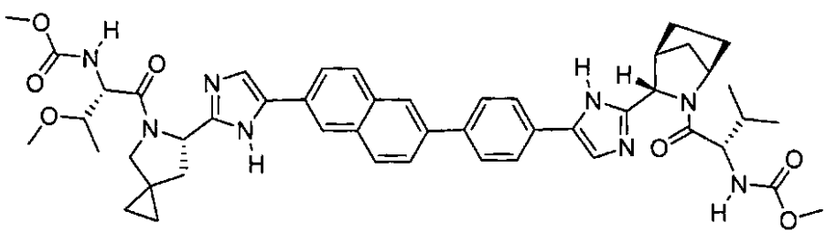
0.1324



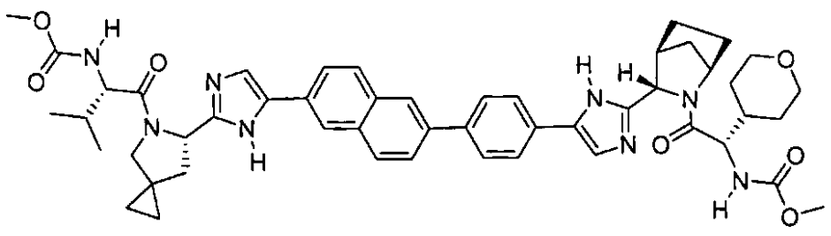
0.0063



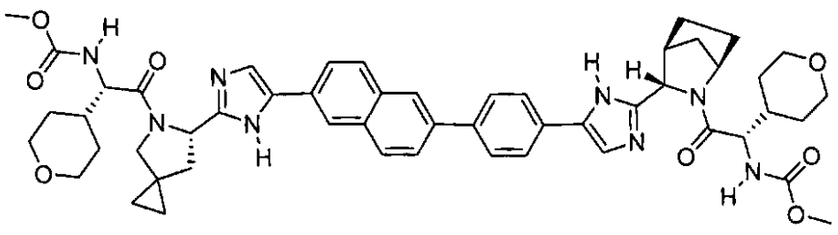
0.0086



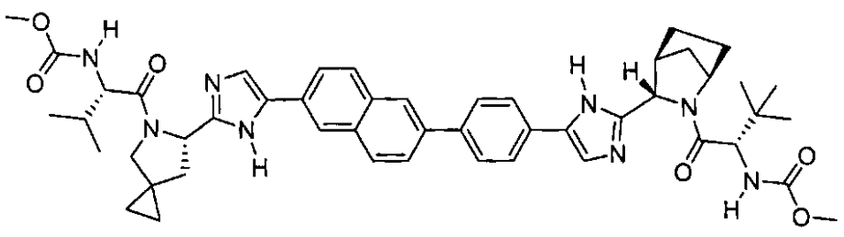
0.0077



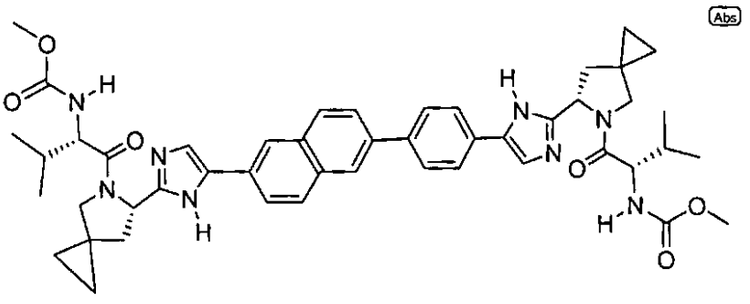
0.0115



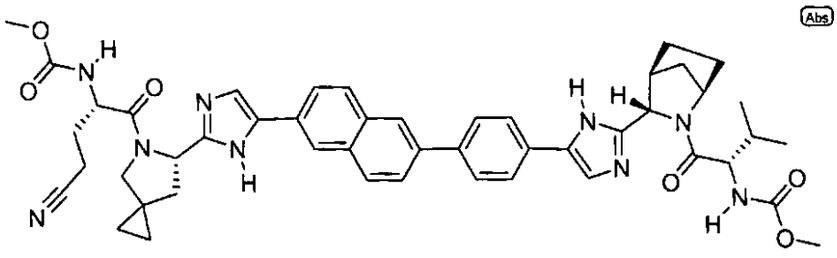
0.0255



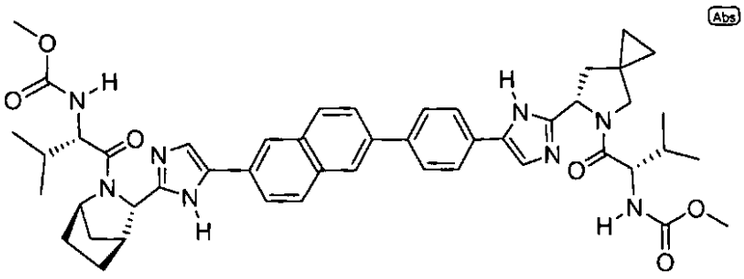
0.009



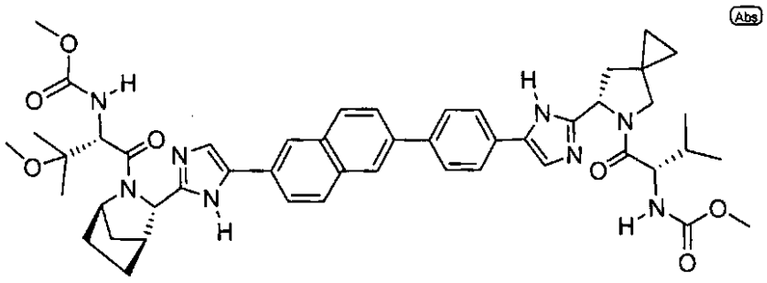
0.0048



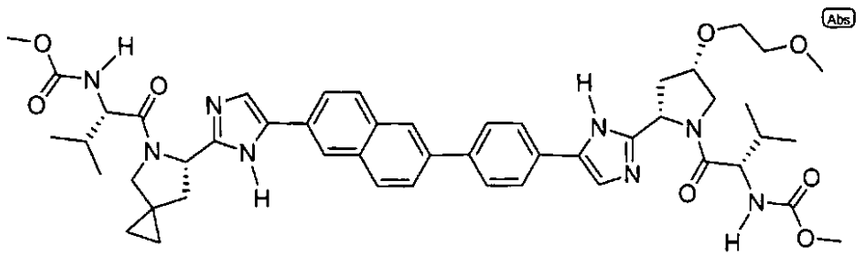
0.0159



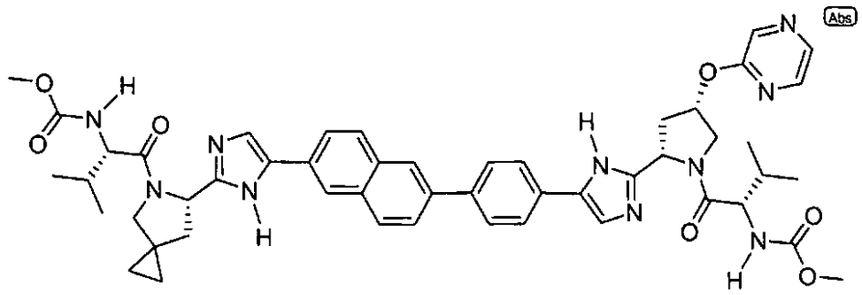
0.0076



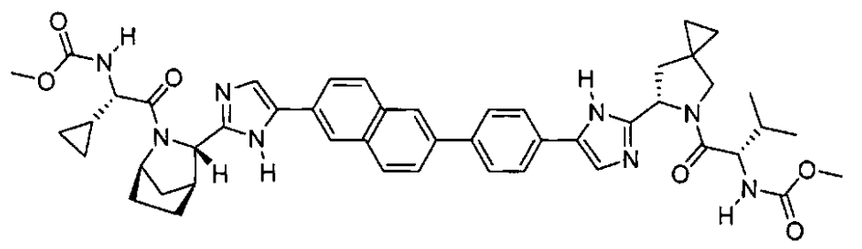
0.0155



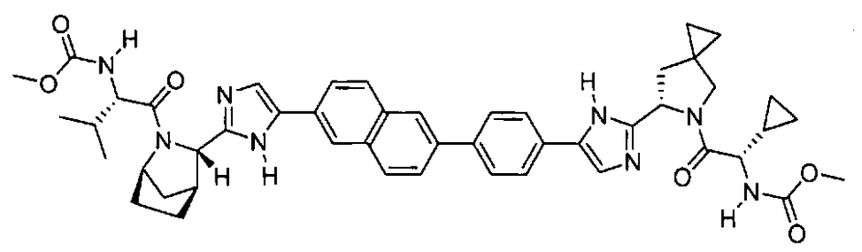
0.0146



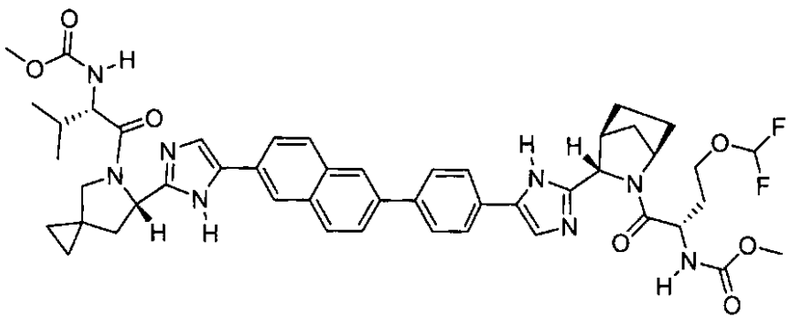
0.014



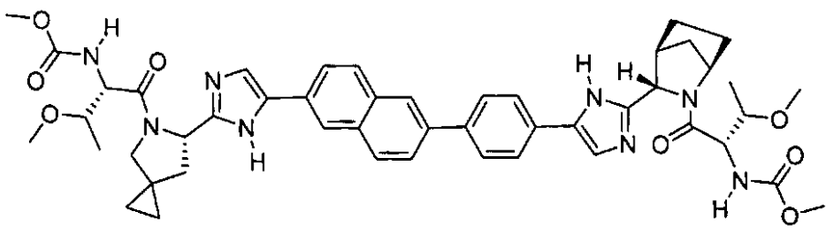
0.0534



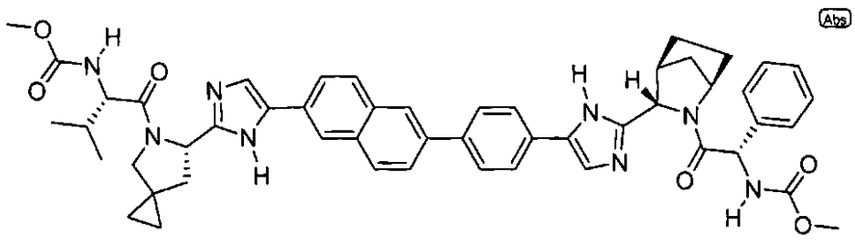
0.2865



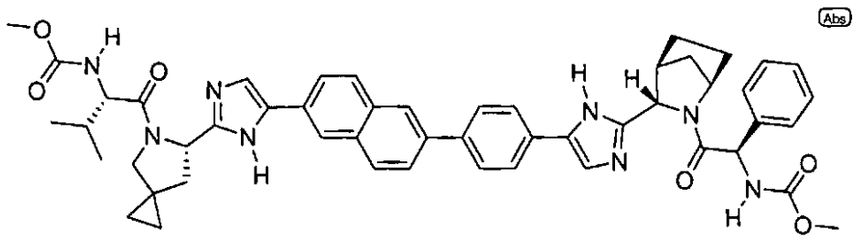
0.008



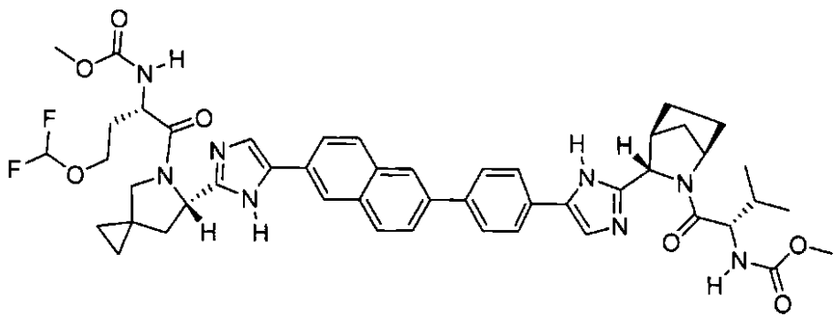
0.0201



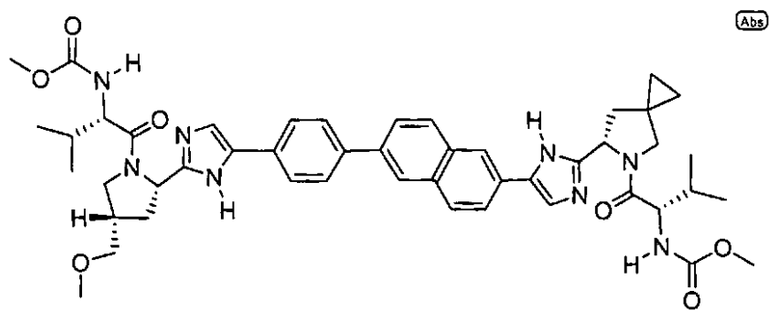
0.0071



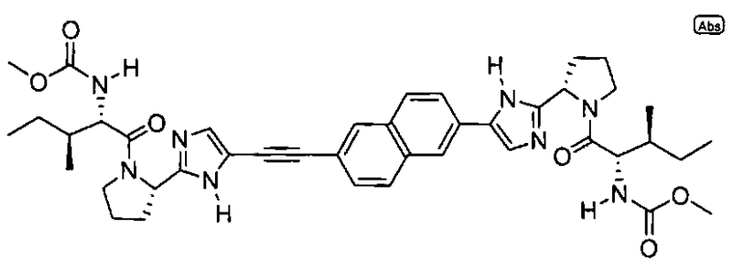
0.0261



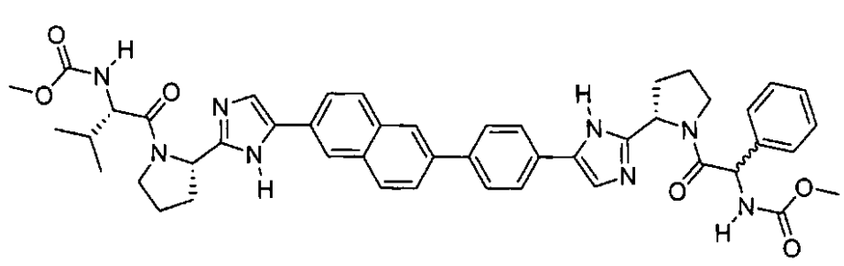
0.0114



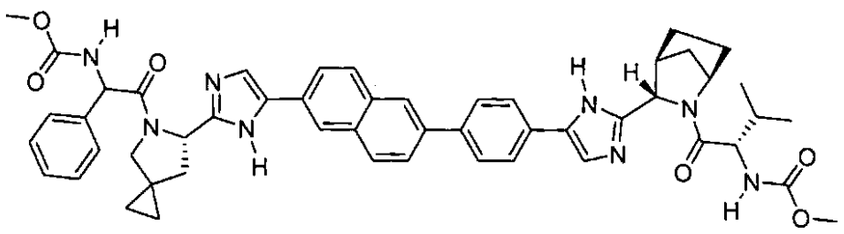
0.0073



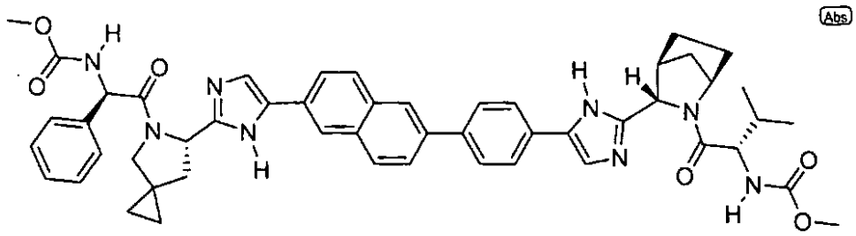
0.0147



0.0097

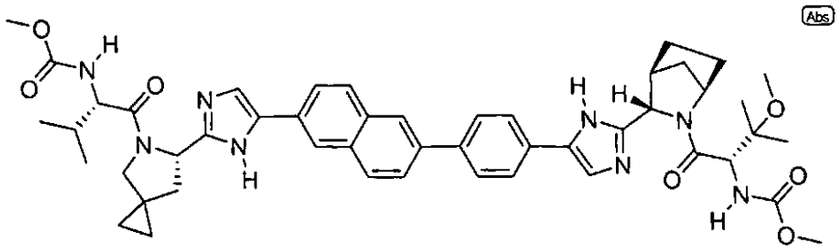


0.0145



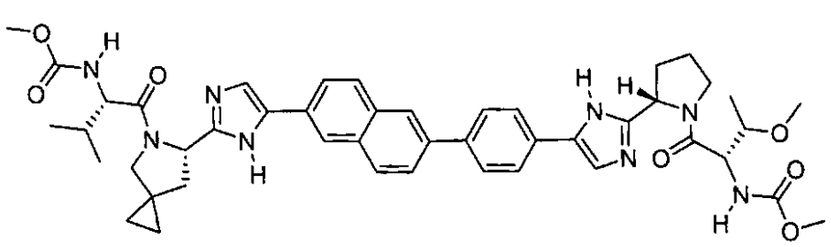
Abs

0.0394

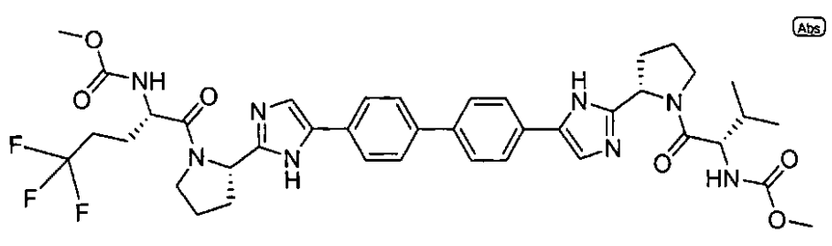


Abs

0.0145

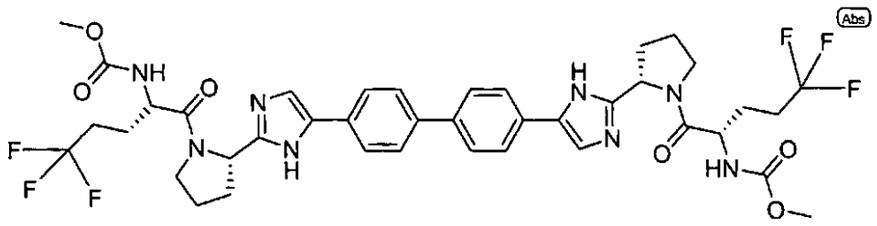


0.0074

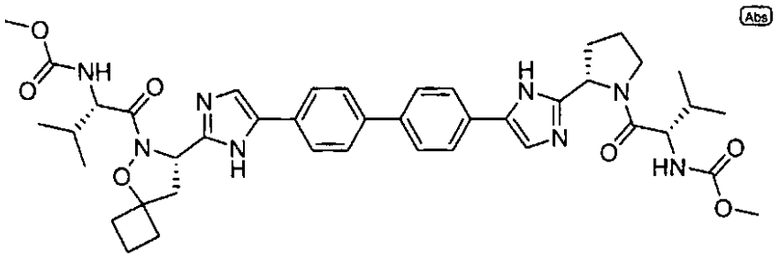


Abs

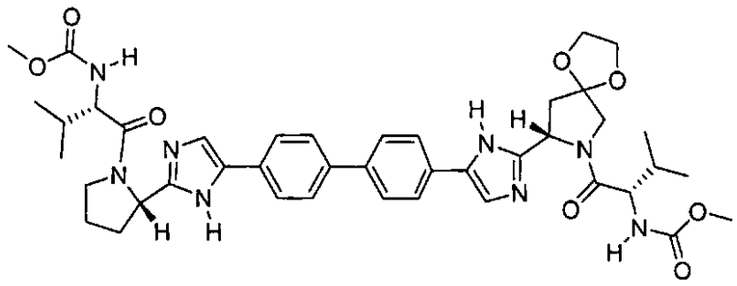
0.04



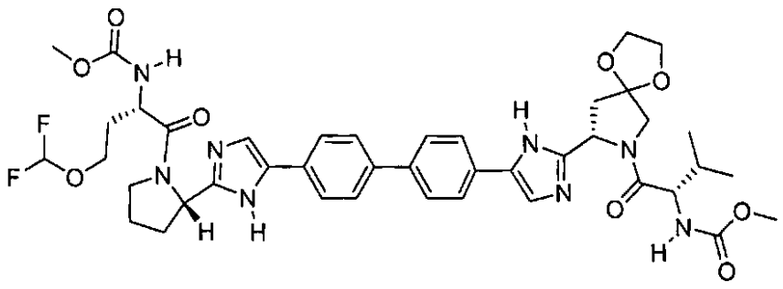
0.0635



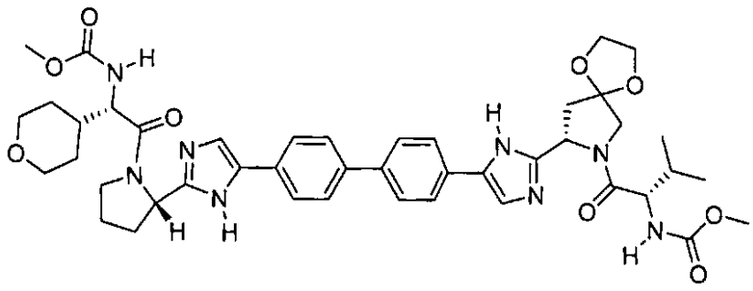
0.0083



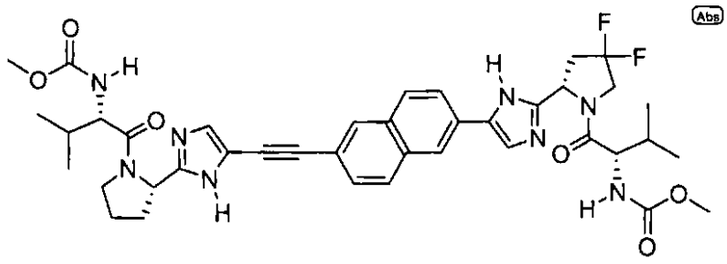
0.0555



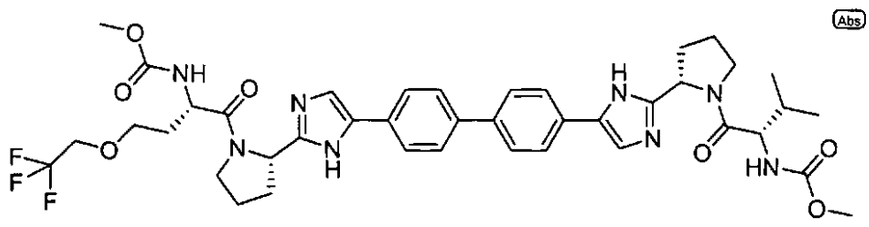
0.1282



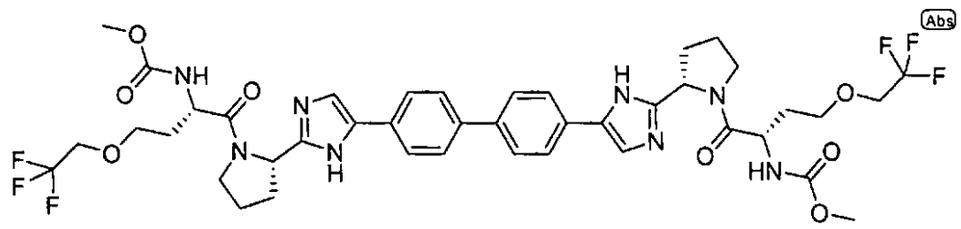
0.5458



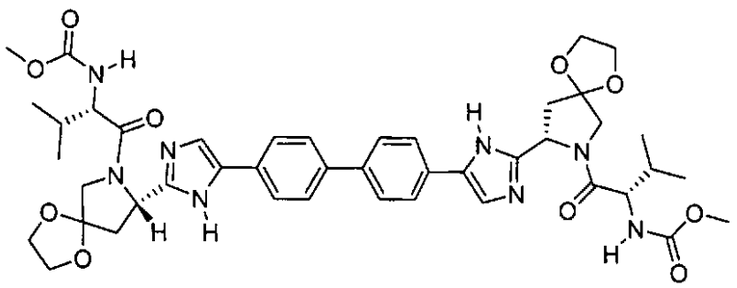
0.0147



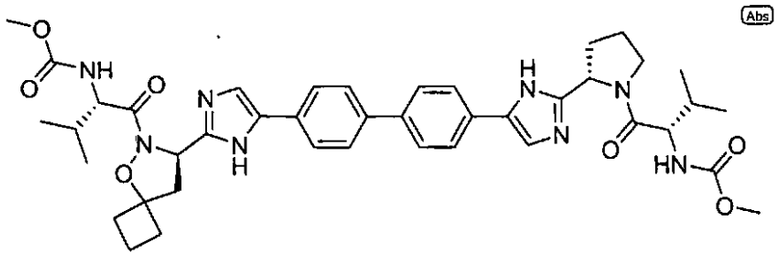
0.0273



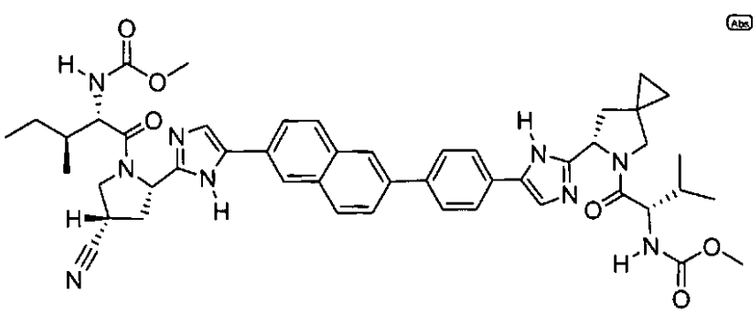
0.0244



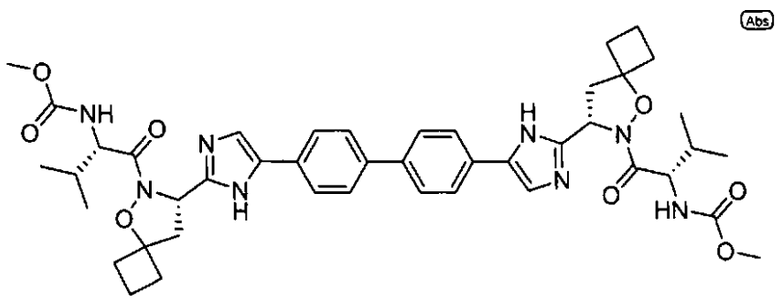
0.1049



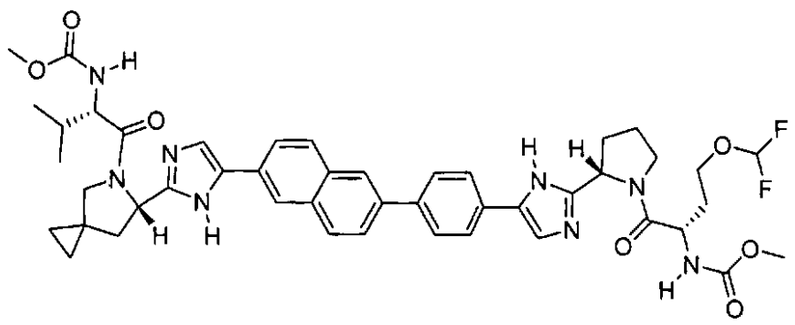
0.1103



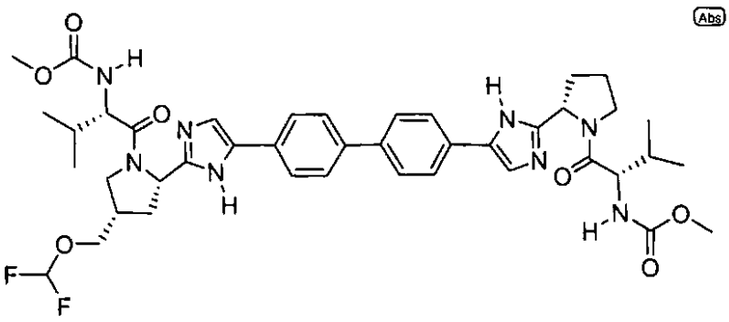
0.01



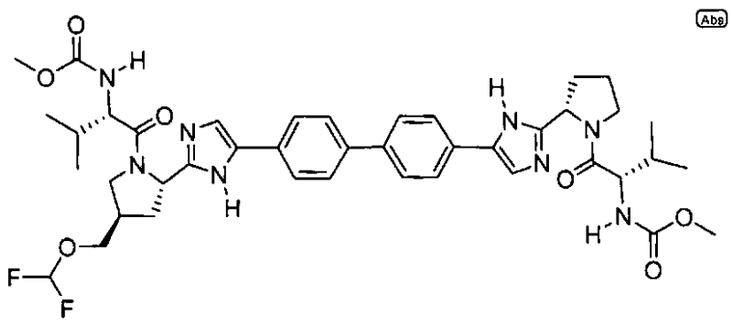
0.0054



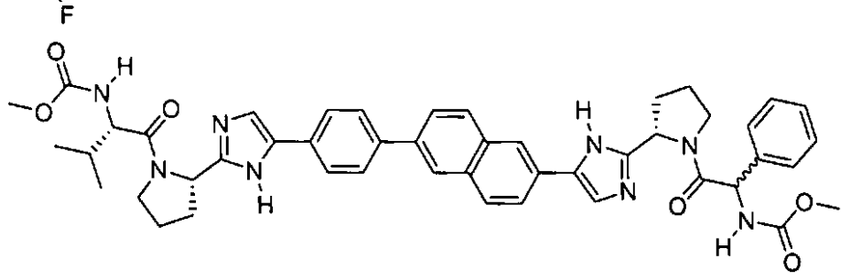
0.0052



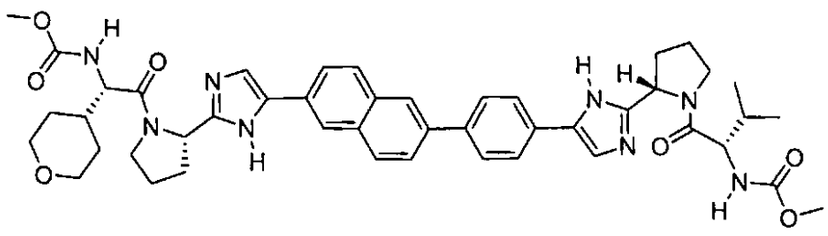
0.015



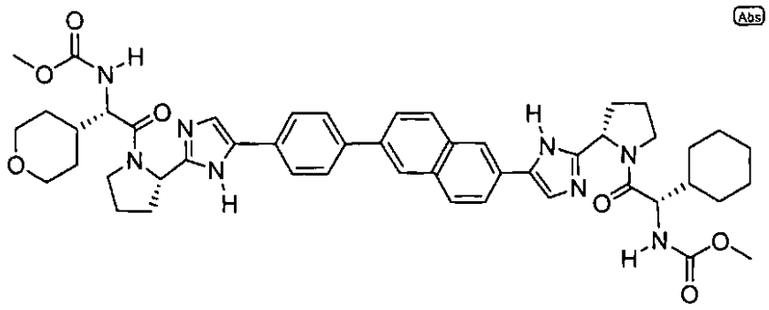
0.0129



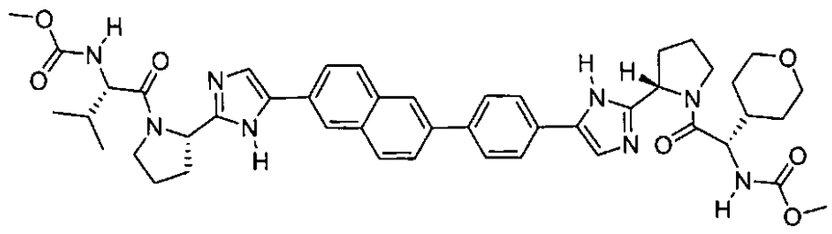
0.0092



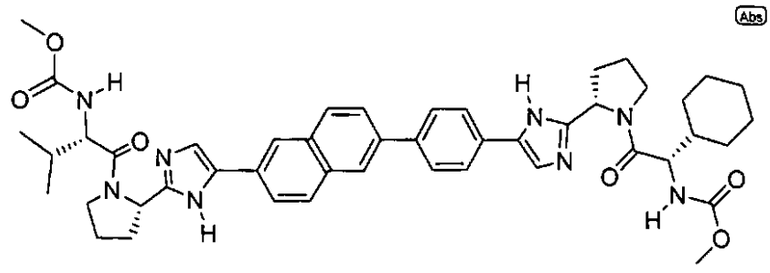
0.0193



0.0116

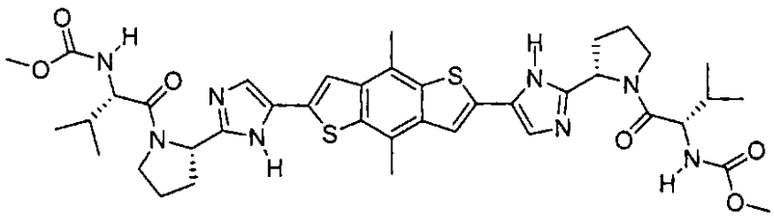


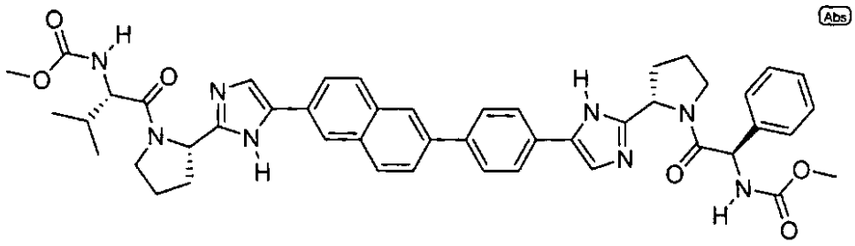
0.0131



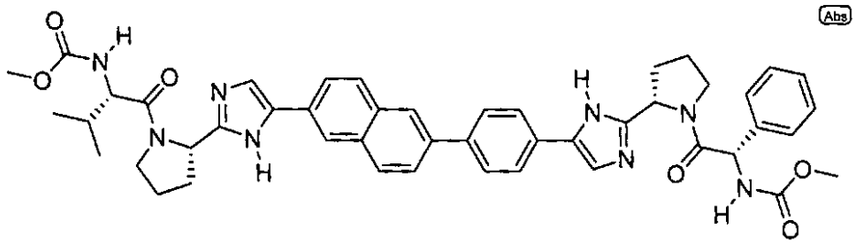
0.0092

0.0166

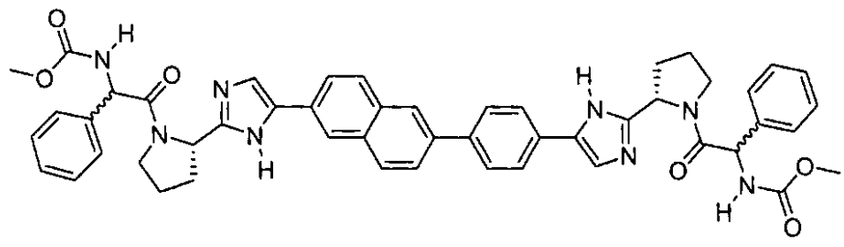




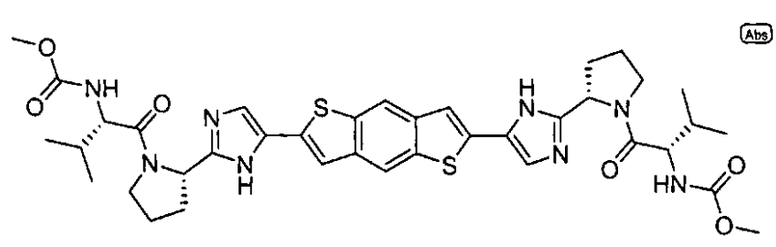
0.0081



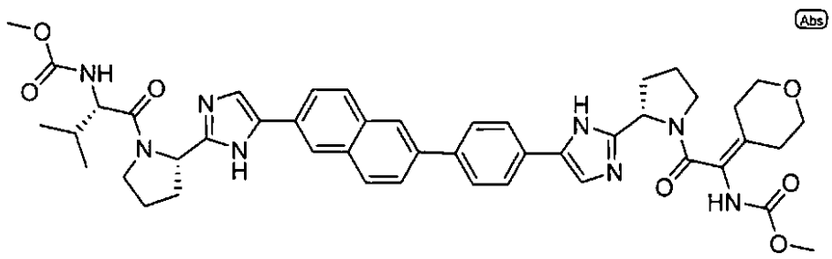
0.0272



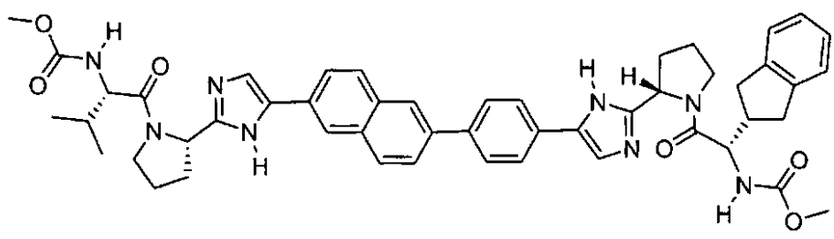
0.0228



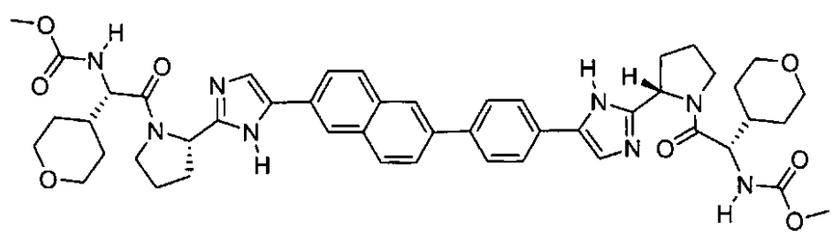
0.0077



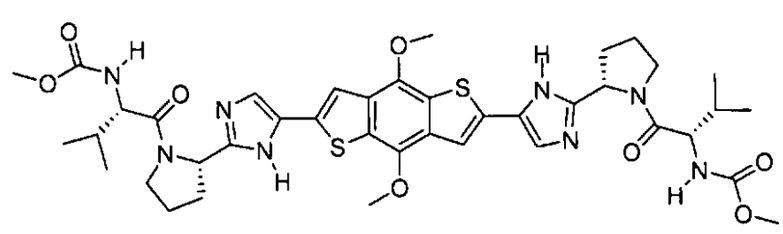
0.0483



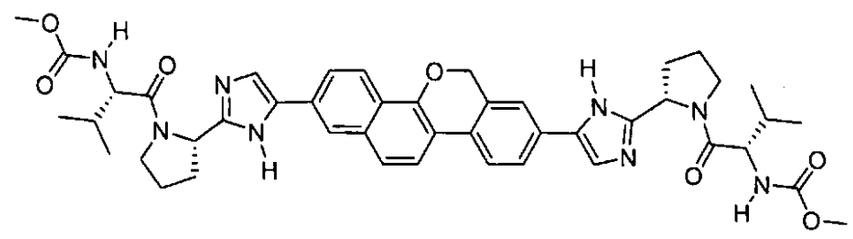
0.0104



0.0686

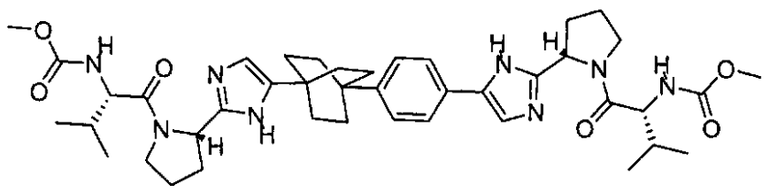


0.0161

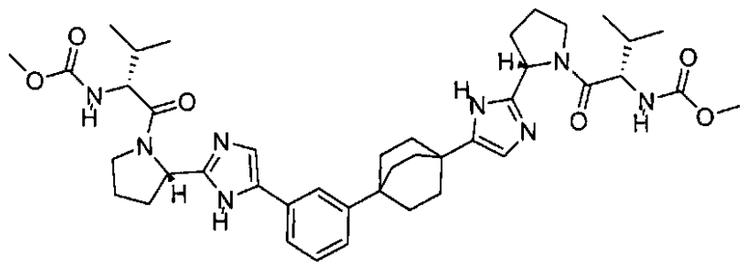


0.0044

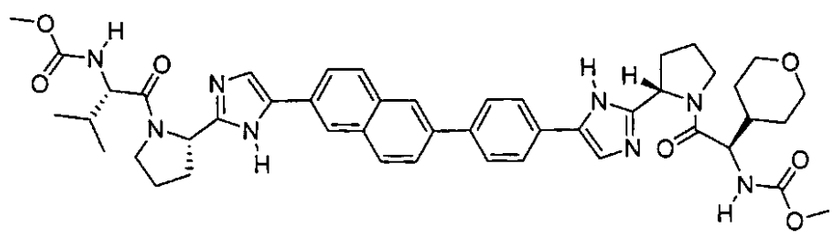
39.7293



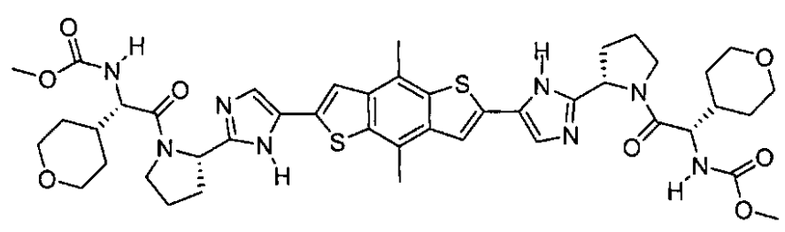
44.4



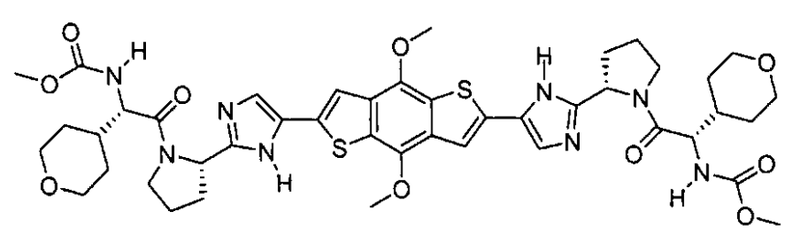
0.1709

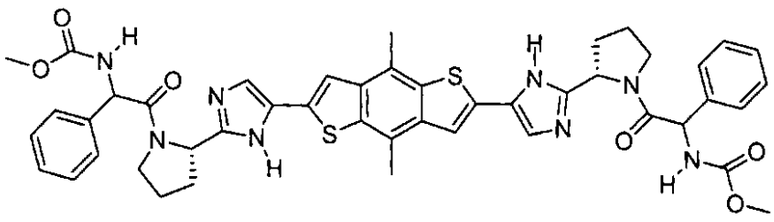


0.1062

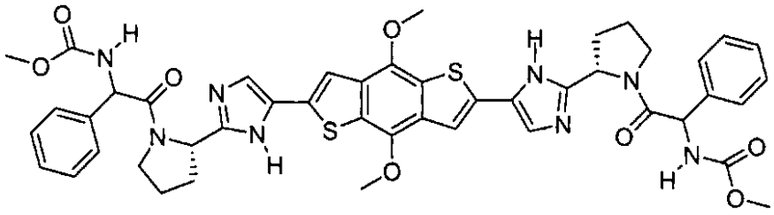


0.419

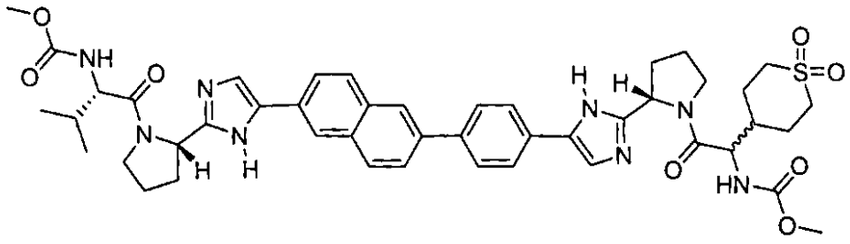




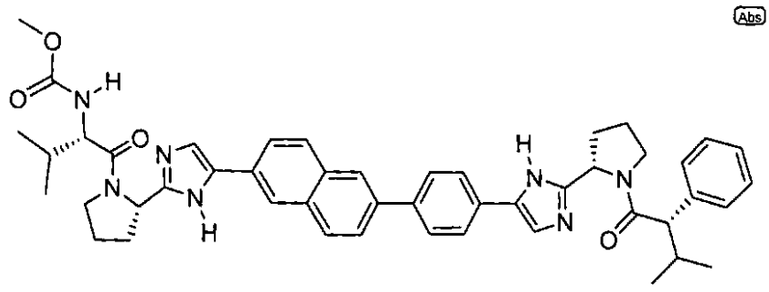
0.0214



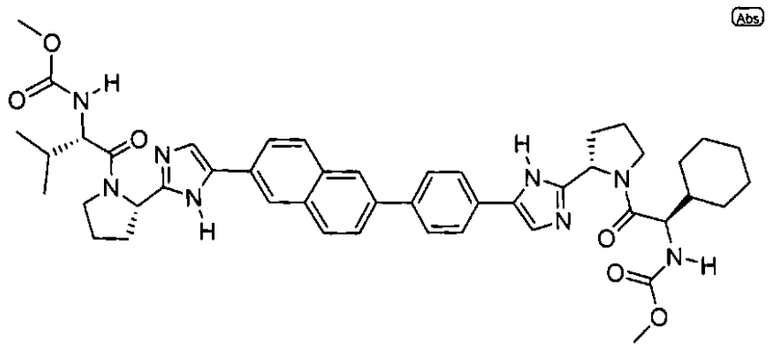
0.0262



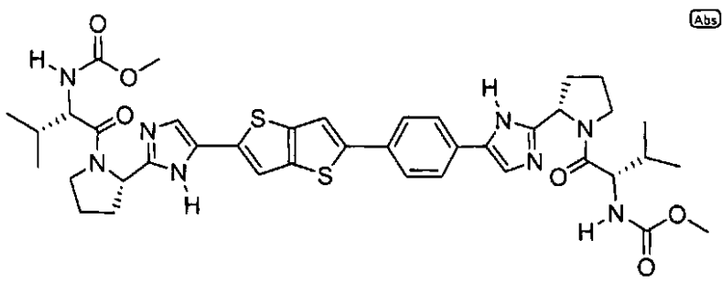
0.1354



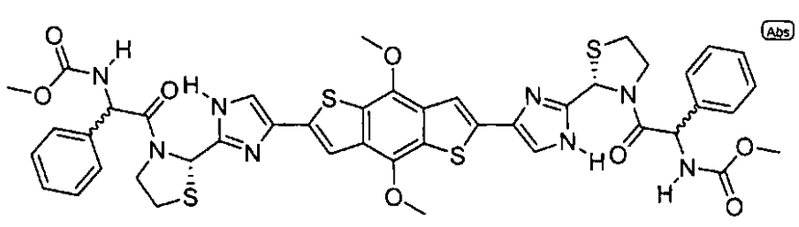
0.0112



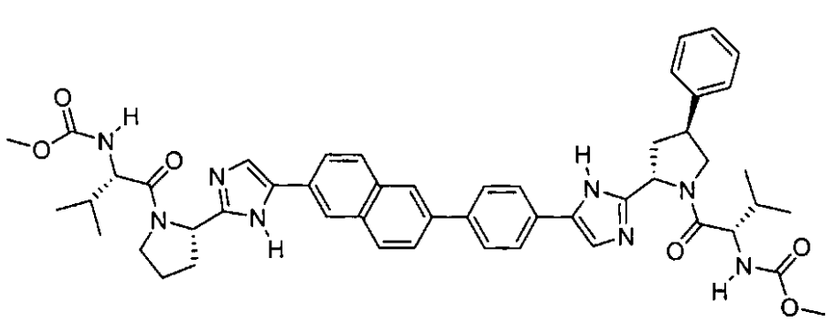
0.0972



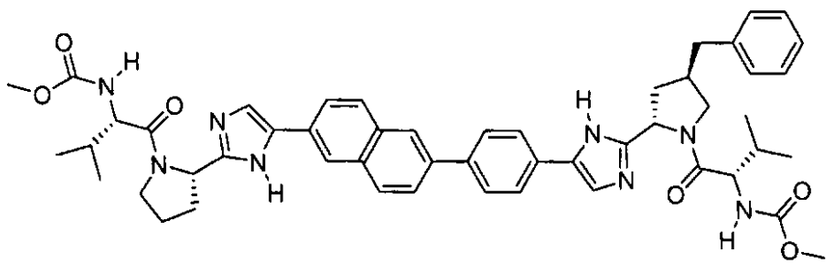
0.0129



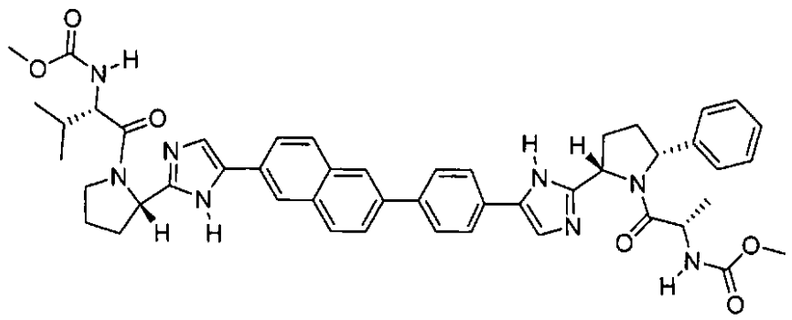
4.3733



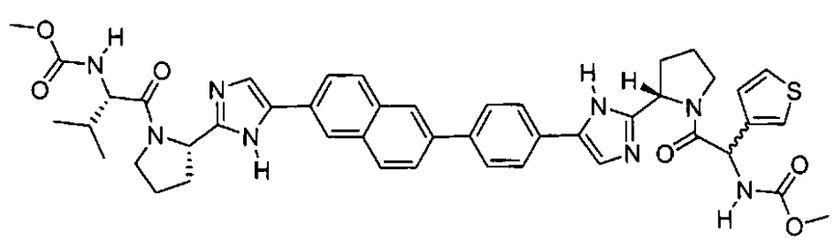
0.0724



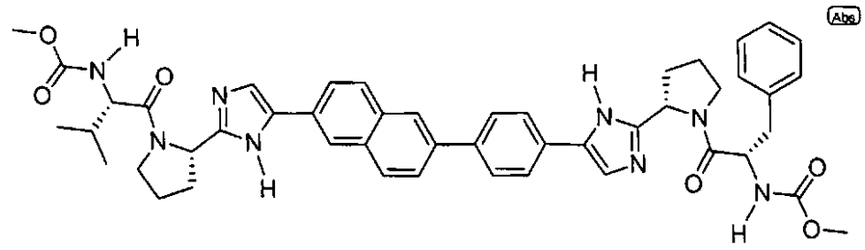
0.014



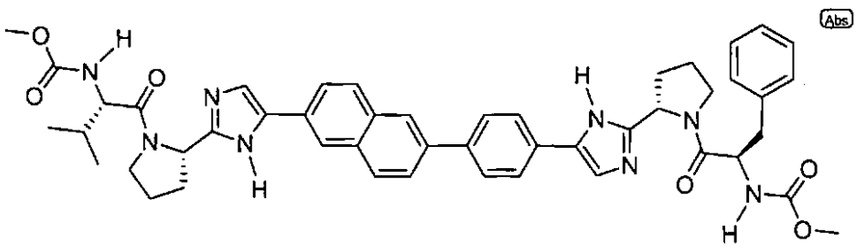
0.7879



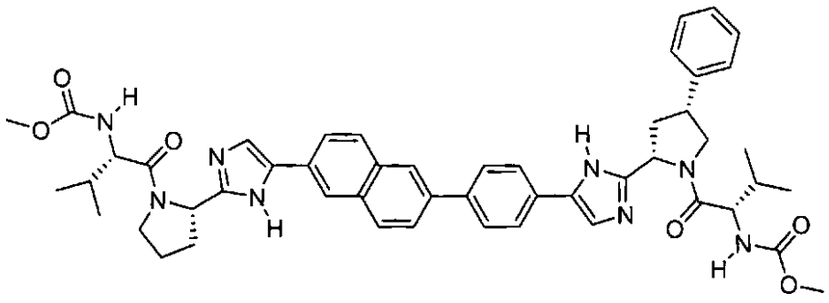
0.0197



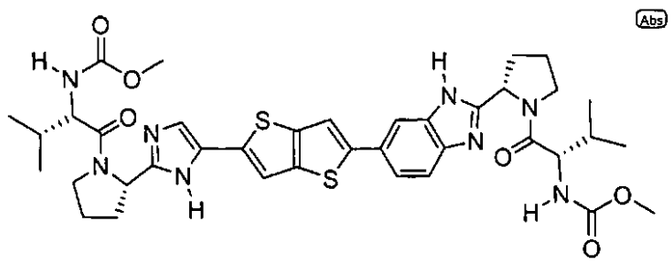
0.0181



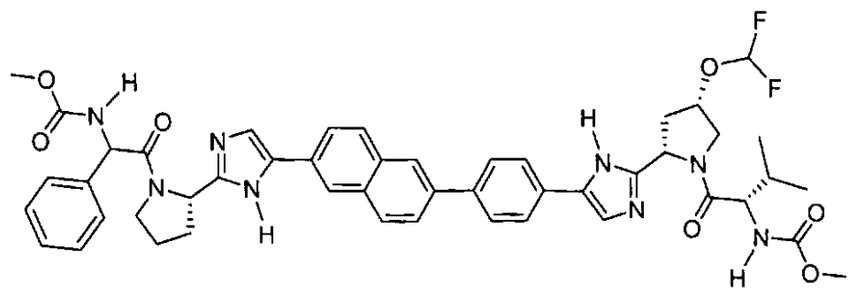
0.858



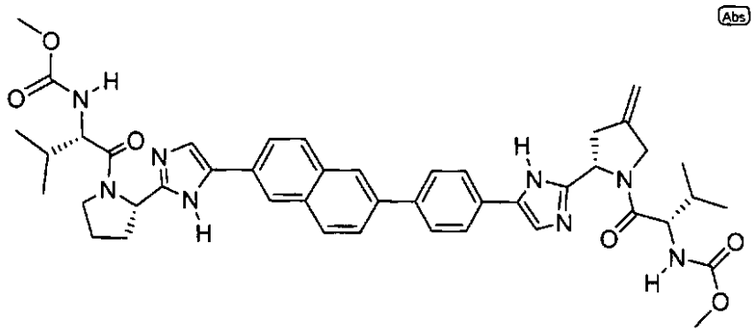
0.0189



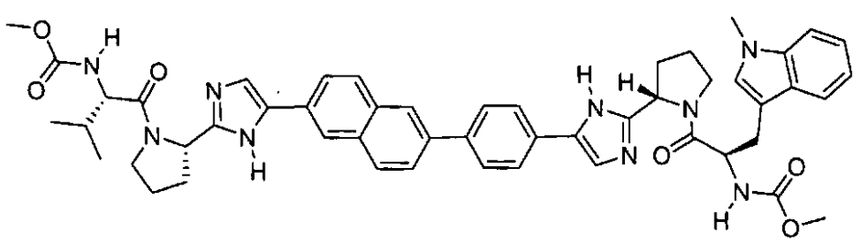
0.0229



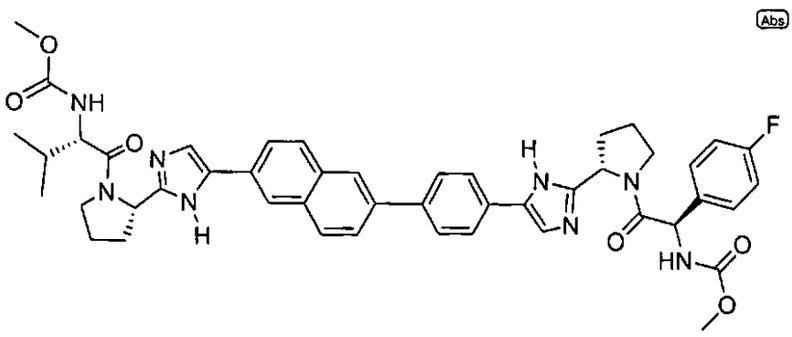
0.0171



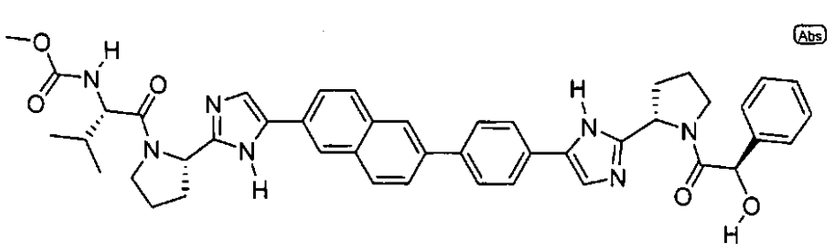
0.0113



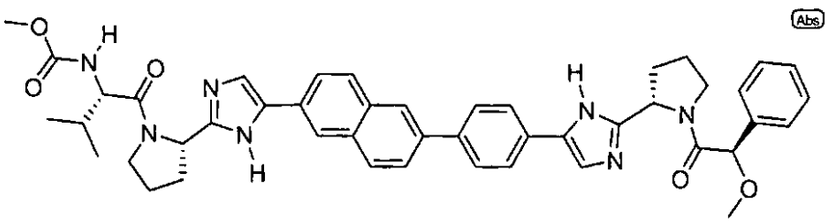
6.1793



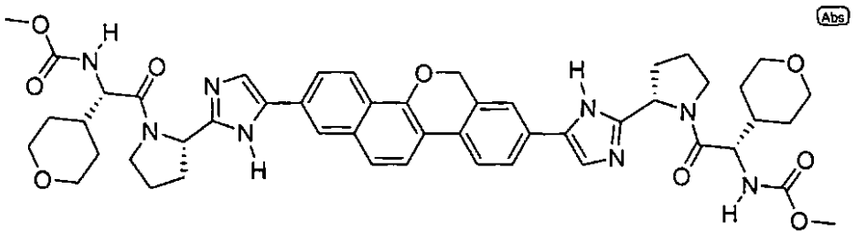
0.0142



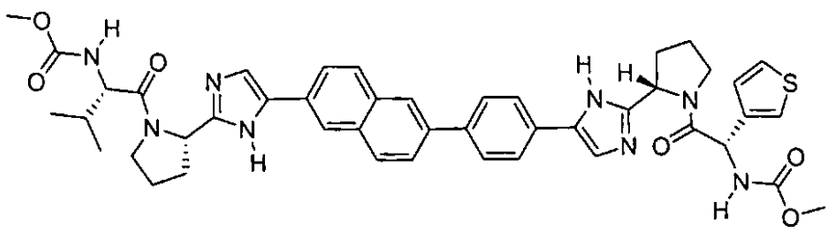
0.0097



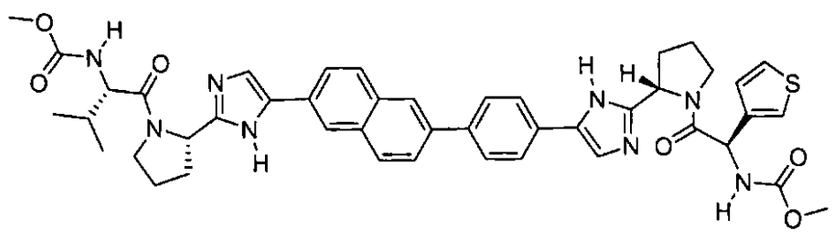
0.0163



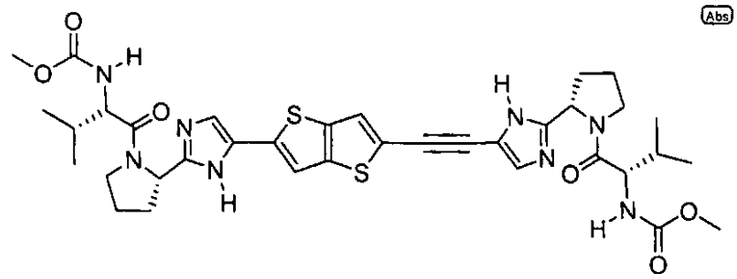
0.0417



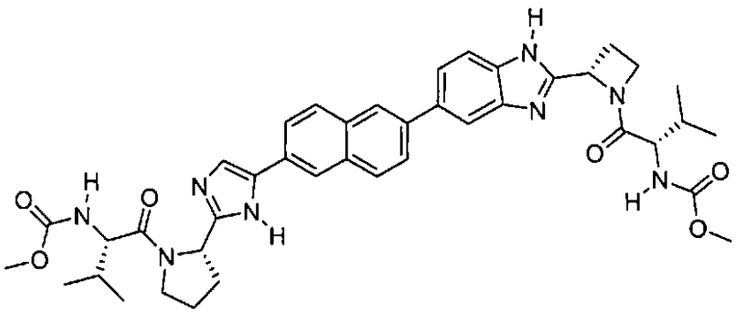
0.0906



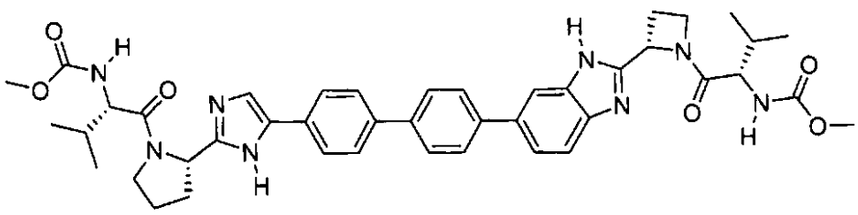
0.0157



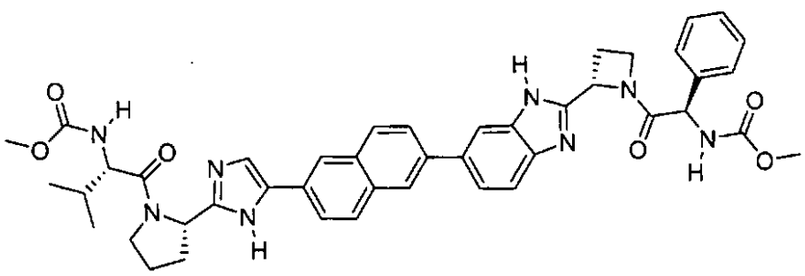
0.0503



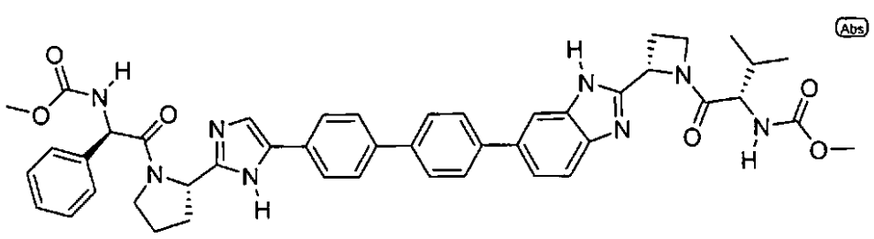
0.026



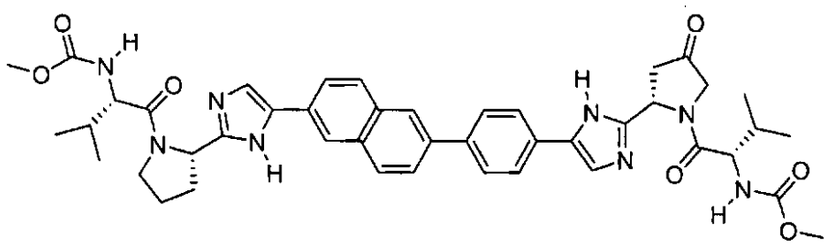
0.0282



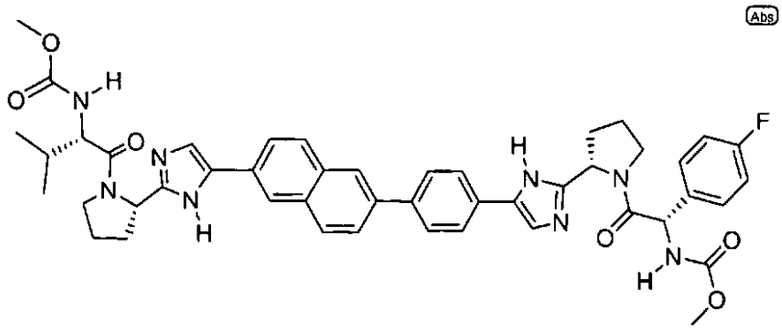
0.07



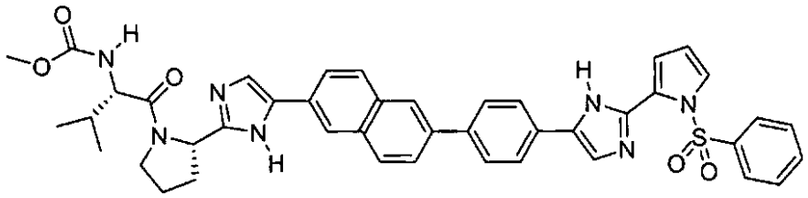
0.0195



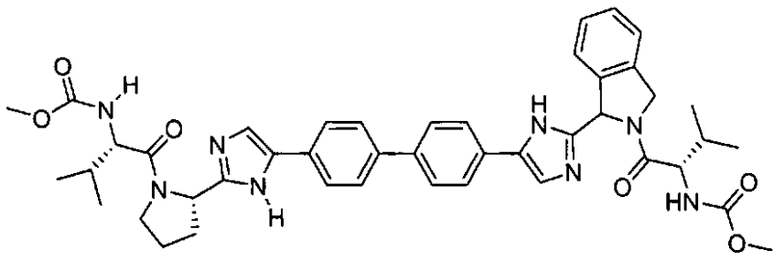
0.0103



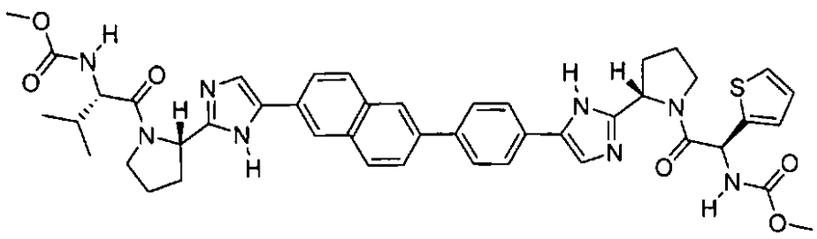
0.043



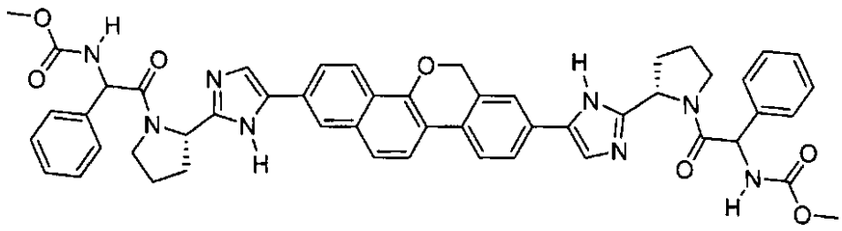
24.0657



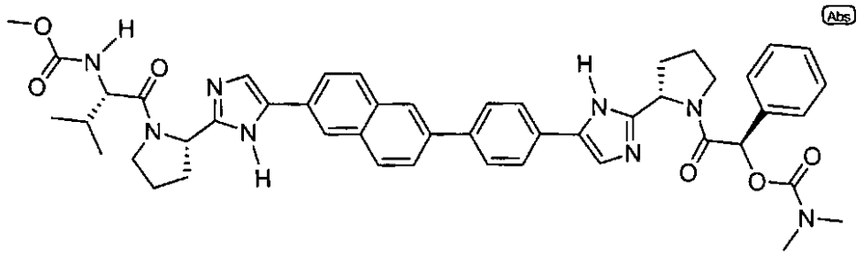
0.0414



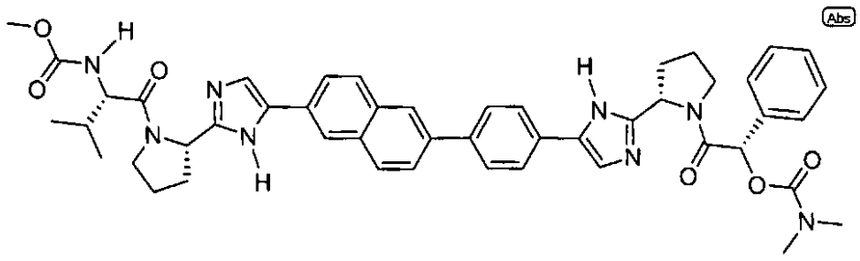
0.0262



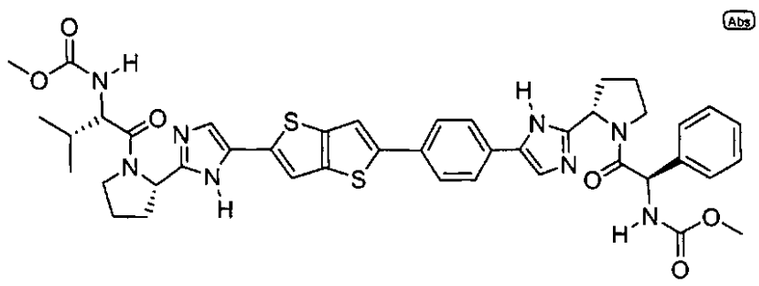
0.0275



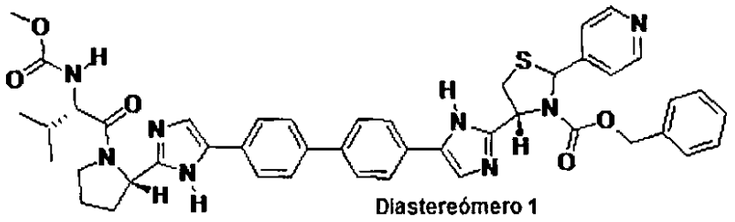
0.0083



0.0794

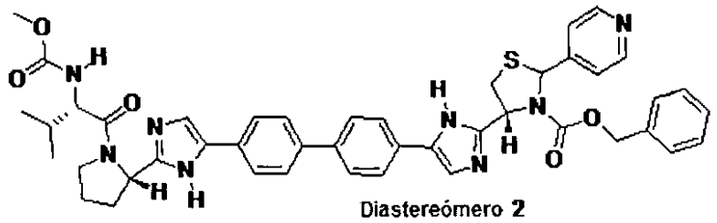


0.0059



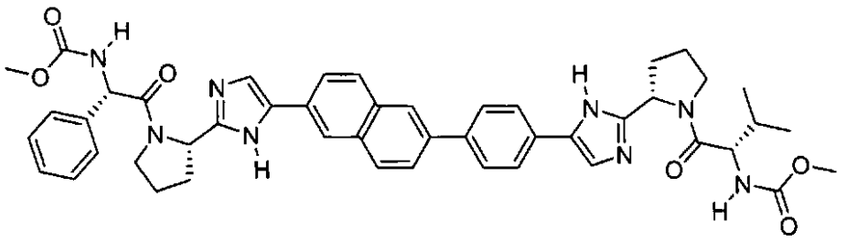
Diastereómero 1

0.0765

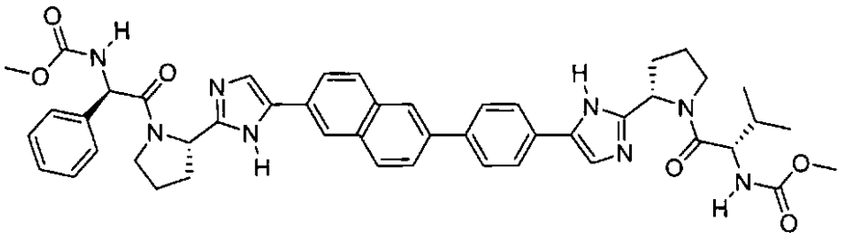


Diastereómero 2

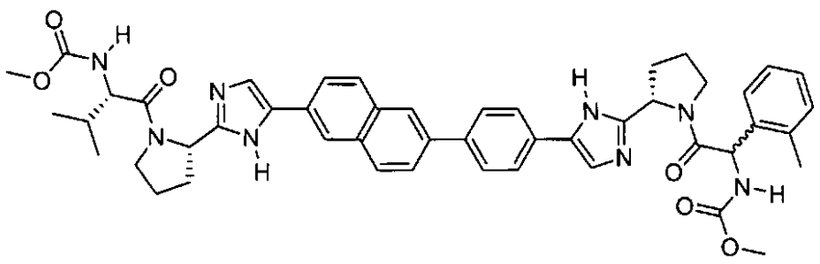
0.0209



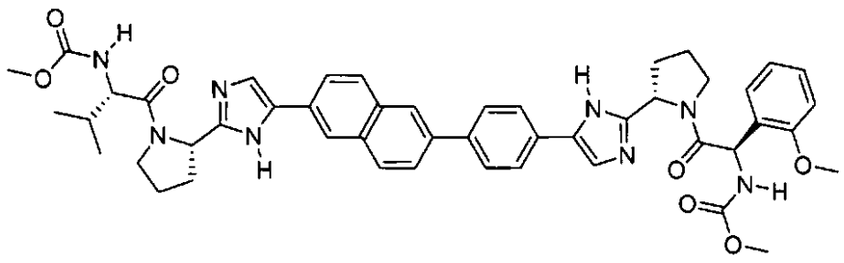
0.0305



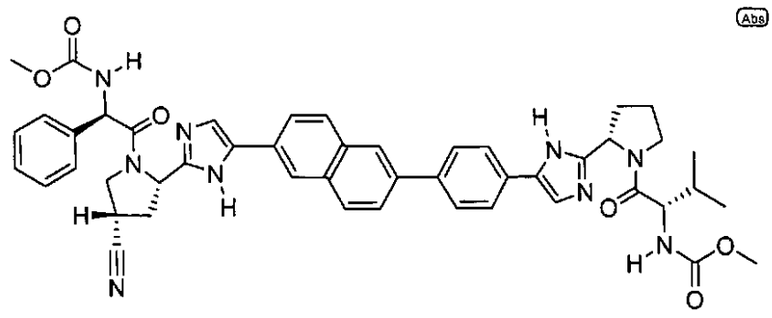
0.0083



0.0117



0.0073

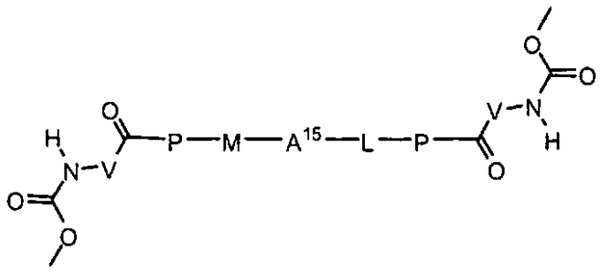


0.0097

Todas las publicaciones, patentes, y documentos de patente están aquí incorporados mediante referencia, como si fueran incorporadas individualmente mediante referencia. La invención se ha descrito con referencia a varias realizaciones y técnicas específicas y preferidas. Sin embargo, se entenderá que se pueden hacer muchas variaciones y modificaciones permanenciendo dentro del espíritu y alcance de la invención.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de formula:



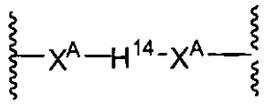
en donde:

V es alquilo;

L es bencimidazolilo;

M es un anillo heteroarilo de 5 miembros;

A^{15} es:



cada H^{14} es independientemente un carbociclo tricíclico fusionado, insaturado, parcialmente insaturado o saturado, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

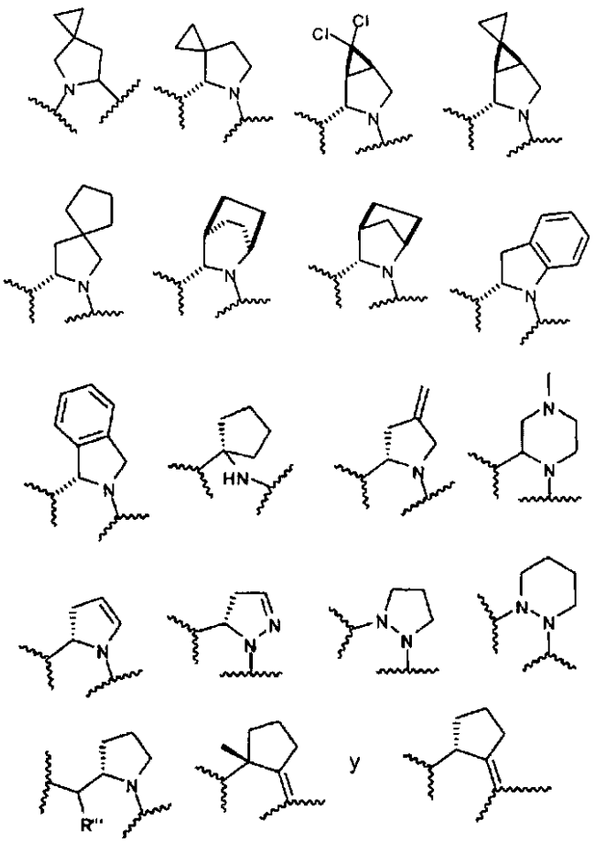
cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada R^{A1} se selecciona independientemente de ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R^{A3} se selecciona independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, -NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo; R^a y R^b son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

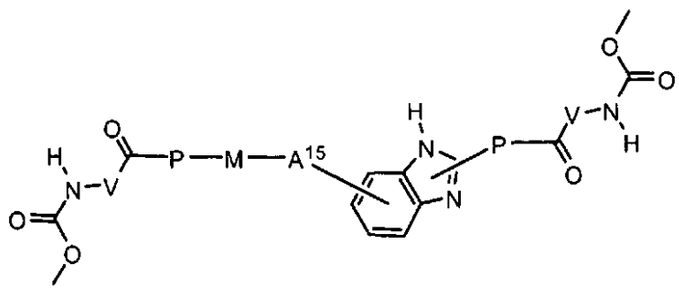
cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

cada P se selecciona independientemente de:



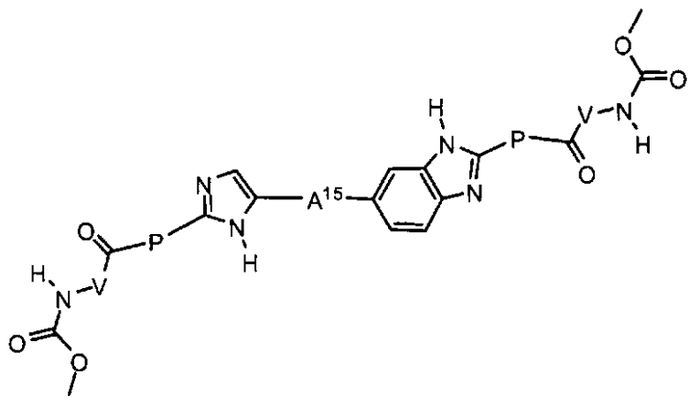
o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que es:



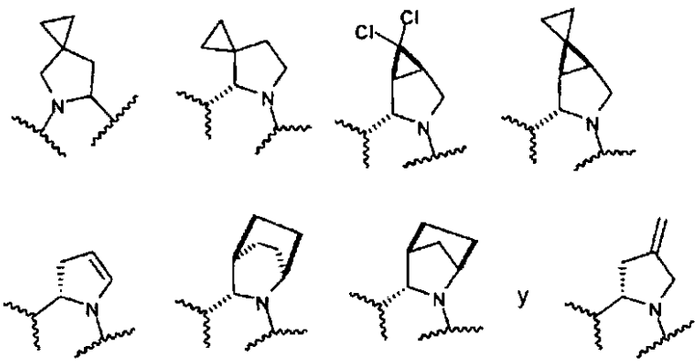
o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 que es:

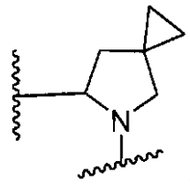


o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

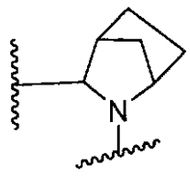
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde P se selecciona de:



5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde P es



6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde P es



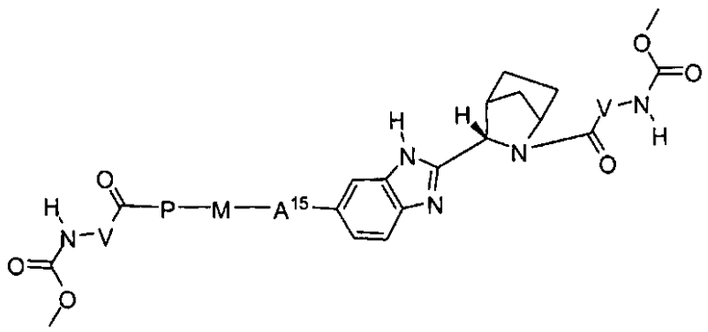
opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{P6} y R^{P11};

cada R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede

formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; R^{Pa} y R^{Pb} son cada uno independientemente H, alquilo, arilo, o arilalquilo; o R^{Pa} y R^{Pb} tomados junto con el átomo al cual están unidos forman un heterociclo;

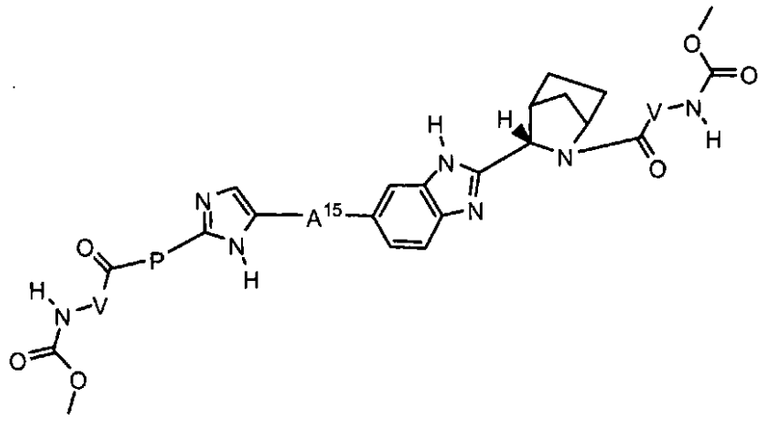
cada R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, NR^hR^hsulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, NR^hR^halquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$alquilo, $(NR^{hh}R^h)$carbonilo, en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros; en donde cada R^{hh} es independientemente arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, NR^hR^hsulfonilo, heteroarilsulfonilo, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$.

7. El compuesto de la reivindicación 1 que es:



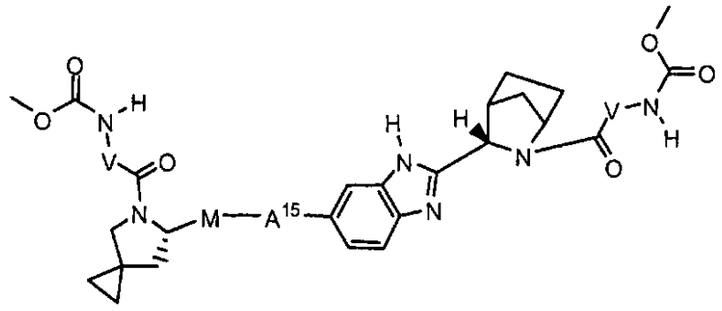
o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 1 que es:



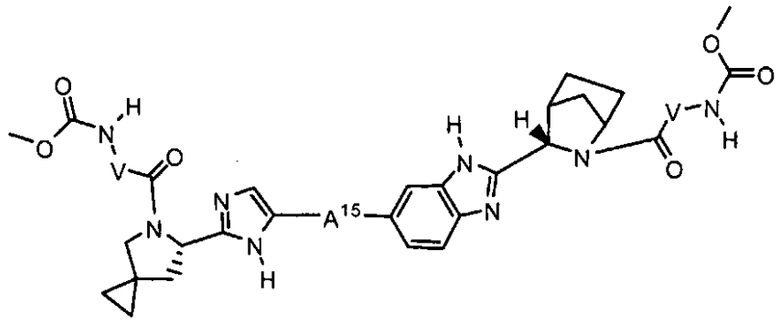
o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 1 que es:



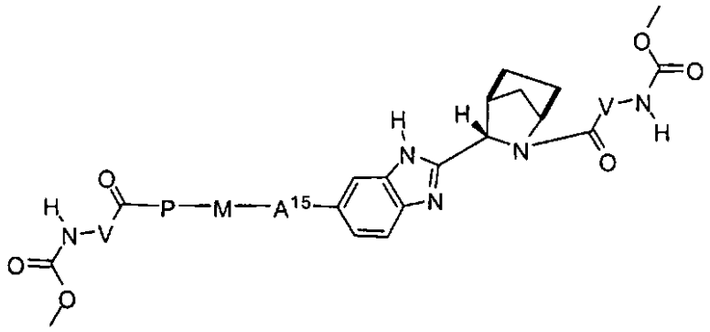
o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

10. El compuesto de la reivindicación 1 que es:



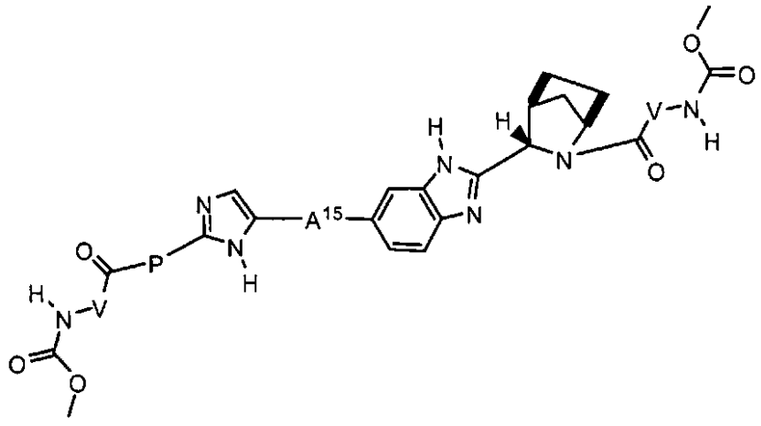
o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 1 que es:



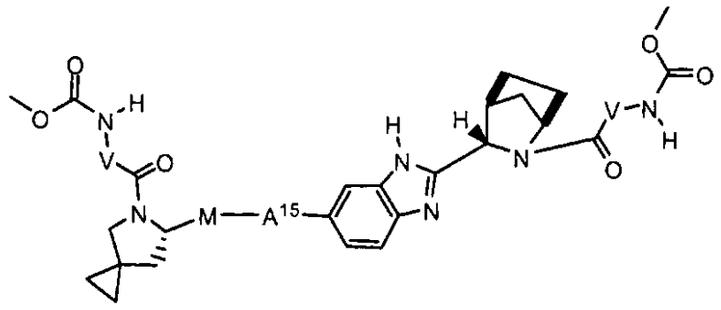
o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 1 que es:



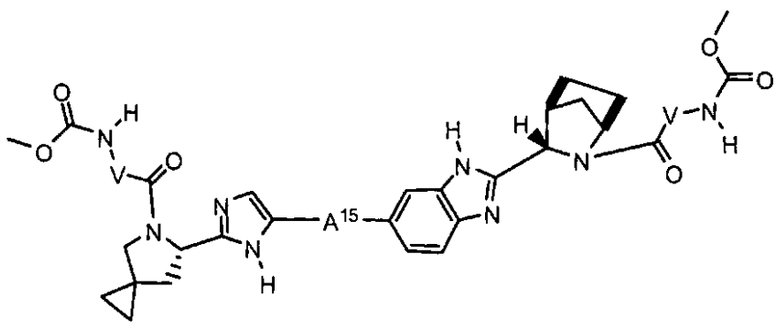
o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 1 que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

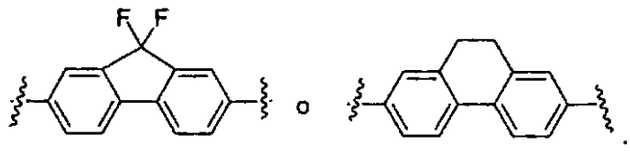
14. El compuesto de la reivindicación 1 que es:



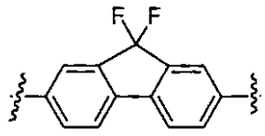
o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 en donde cada X^A está ausente.

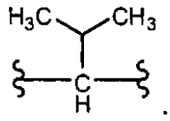
16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 en donde A^{15} se selecciona de:



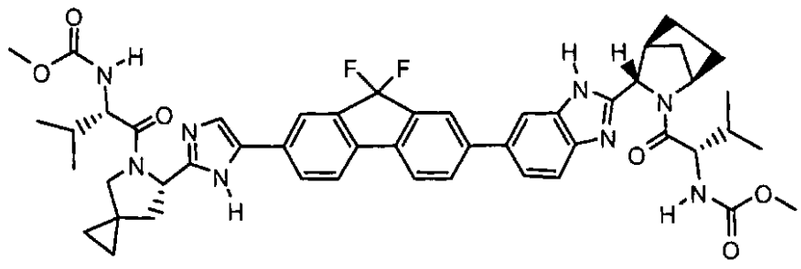
17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde A^{15} se selecciona de:



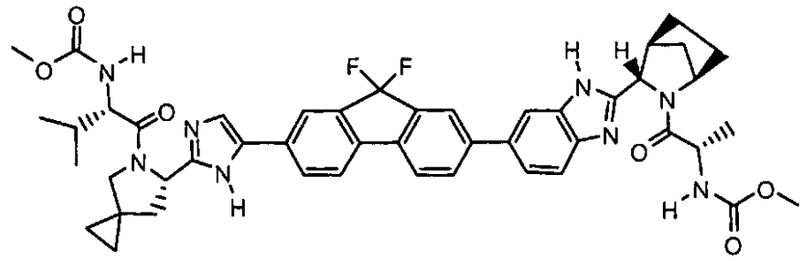
18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 en donde cada V es:



19. El compuesto de la reivindicación 1 que es:



o



o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

20. Un compuesto de formula (I):

J-Y-J (I)

en donde:

Y es –L-L-, –M-W-M- o Y^y;

J es T-P-, -P-T o $-J^m$;

W es un enlace o $–W^r$-;

L es –M-A-, -A-M-, o $–L^n$;

T es R9-Z-, -Z-R9, o $–T^p$;

R9 es E-V-, o –V-E, o $–R9^q$;

cada A se selecciona de $–A^s$;

cada M se selecciona de $–M^t$;

cada P se selecciona de $–P^u$;

cada Z se selecciona de $–Z^v$;

cada V se selecciona de $–V^w$;

cada E se selecciona de $–E^x$;

cada m es 1

cada n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, o 10;

cada p es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8;

cada q es 0, 1, 2, o 3;

cada r es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20;

cada s es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, o 21;

cada t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o 11;

cada u es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, o 19;

cada v es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

cada w es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24;

cada x es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

cada y es 0, 1, o 2 ;

en donde la suma de m, n, p, q, r, s, t, u, v, w, x, y y no es 0; P está conectado a M, L, o Y^y; A está conectado a A o L; M está conectado a P o J; Z está conectado a P; V está conectado a Z; y cuando W es un enlace, M está conectado a M;

cada Y^1 es independientemente:

un sistema de anillo nueve fusionado con hasta treinta y cinco átomos que puede ser totalmente aromático o parcialmente saturado, y contiene átomos seleccionados de C, N, O, y S y cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de H, oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada Y^2 es independientemente:

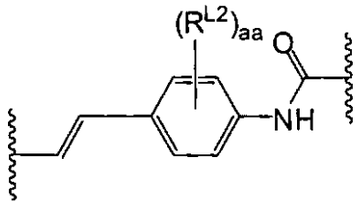
un sistema de anillo cinco a ocho fusionado con hasta treinta y dos átomos que puede ser totalmente aromático o parcialmente saturado y contiene átomos seleccionados de C, N, O, y S y cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de H, oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada J^1 es independientemente un sistema de anillo heterocíclico bicíclico fusionado, saturado, parcialmente insaturado, o aromático que es sustituido con uno o más $-N(R^{L7})C(=O)OR^{L7}$, y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, halo, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, alcoxialquilo, arilalcoxicarbonilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo;

cada R^{L7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^0 es independientemente:

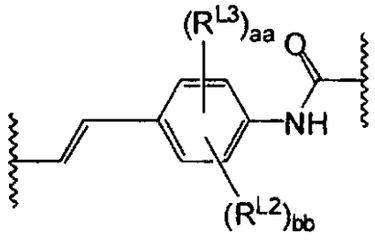


en donde:

cada R^{L2} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquenilo, alcoxi, alquilo, halo, y haloalquilo; y

cada aa es independientemente 1, 2, 3, o 4;

cada L^1 es independientemente:



en donde:

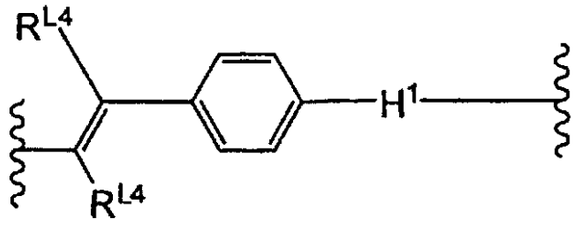
cada R^{L2} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquenilo, alcoxi, alquilo, halo, y haloalquilo;

cada R^{L3} se selecciona independientemente de ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo;

cada bb es 0, 1, 2, 3, o 4; cada aa es 1, 2, 3, o 4; y la suma de bb y aa es 1, 2, 3, o 4;

cada L^2 es independientemente:



en donde:

el anillo fenilo mostrado en L^2 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo,

alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, -NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquil está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R^{L4} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo;

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo; y

cada H^1 es un anillo de 5 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático que comprende uno o más heteroátomos.

cada L^3 es independientemente un sistema de anillo heterocíclico bicíclico fusionado, saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, -NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^4 es independientemente un sistema de anillo heterocíclico tricíclico fusionado saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^5 es independientemente un –CR=CR-sistema de anillo heterocíclico bicíclico fusionado, saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde

cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

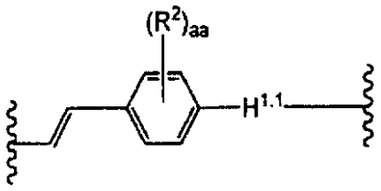
cada L^6 es independientemente un –CR=CR- sistema de anillo heterocíclico tricíclico fusionado, saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^7 es independientemente:



en donde:

cada $H^{1.1}$ es independientemente un sistema de anillo heterocíclico bicíclico fusionado, saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más R^2;

cada R^2 se selecciona independientemente de halo, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-N(R^{L7})_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, y $-S(=O)_2NR^{L7}$;

cada R^{L7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo; y

cada aa es independientemente 1, 2, 3, o 4;

cada L^9 es independientemente un sistema de anillo heterocíclico tetracíclico fusionado, saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, halo, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, alcoxialquilo, arilalcoxicarbonilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo;

cada R^{L7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

R^a y R^b son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo,

arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^{10} es independientemente un sistema de anillo pentacíclico fusionado, saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, halo, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, alcoxialquilo, arilalcoxicarbonilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo;

cada R^{L7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

R^a y R^b son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^{11} es independientemente un sistema de anillo de seis fusionado, saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, halo, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, alcoxialquilo, arilalcoxicarbonilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo;

cada R^{L7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

R^a y R^b son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada $R9^0$ se selecciona independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, arilo, arilalquenilo, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquenilo, (cicloalquil)alquilo, cicloalquiloxialquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalcoxi, heterociclilalquilo, heterocicliloxialquilo, hidroxialquilo, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d)alquenilo, (NR^cR^d)alquilo, y (NR^cR^d)carbonilo;

R^c y R^d son seleccionados independientemente de hidrógeno, alqueniloxicarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxicarbonilo, heterociclilo, heterociclilalcoxicarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, (NR^eR^f)alquilo, (NR^eR^f)alquilcarbonilo, (NR^eR^f)carbonilo, (NR^eR^f)sulfonilo, $-C(NCN)OR'$, y $-C(NCN)NR^XR^Y$, en donde R' se selecciona de alquilo y fenilo sustituido, y en donde la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterociclilalquilo, y el heterociclilalquilcarbonilo está además opcionalmente sustituida con un grupo $-NR^eR^f$; y en donde el arilo, la parte arilo del arilalcoxicarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxicarbonilo, y el arilsulfonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalcoxicarbonilo, el heterociclilalquilo, el heterociclilalquilcarbonilo, el heterociclilcarbonilo, y el heterocicliloxicarbonilo están además opcionalmente sustituida con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

R^X y R^Y son seleccionados independientemente de hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo no sustituido, arilalcoxicarbonilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, y ($NR^{X'}R^{Y'}$)carbonilo, en donde $R^{X'}$ y $R^{Y'}$ son seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo;

cada $R9^1$ es independientemente –$N(R^{9a})$-NHC(=O)O-R^{9b}, en donde cada R^{9a} es independientemente arilalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalcoxi, halocicloalquilo, (cicloalquil)alquenilo, (cicloalquil)alcoxi, alquilSO_2alquilo, cicloalquilalquilSO_2alquilo, cianoalquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, alcoxialquilcarbonilalquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilsulfanilalquilo, arialcoxialquilcarbonilalquilo, carboxialquilo, heterociclilalquilo, heterociclilo, heterociclilcarbonilalquilo, hidroxialquilo, NRRCOalquilo, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo;

y en donde arilalquilo el alquilo puede estar sustituido con hasta tres grupos arilo, y la parte alquilo del arilalquilo está además opcionalmente susituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquilcarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxi;

y la parte arilo puede estar sustituida con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, -NR^XR^Y, -(NR^XR^Y)alquilo, oxo, y -$P(O)OR_2$, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no está sustituida, y en donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el eterociclilcarbonilo está además opcionalmente sustituida

con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

y el heterociclilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, (NR^XR^Y)alquilo, y oxo, en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no está sustituida y en donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo; la parte arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo está además opcionalmente sustituida con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro; R^{9b} es independientemente H, alquilo, arilo, haloalquilo, o arilalquilo;

cada $R9^2$ es independientemente $-N(R^{9a})$-$NHC(=O)NR^{9b}{}_2$; en donde cada R^{9a} es independientemente arilalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalcoxi, halocicloalquilo, (cicloalquil)alquenilo, (cicloalquil)alcoxi, alquilSO_2alquilo, cicloalquilalquilSO_2alquilo, cianoalquilo, haloalquilo cicloalquilalquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, alcoxialquilcarbonilalquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilsulfanilalquilo, arialcoxialquilcarbonilalquilo, carboxialquilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilalquilo, hidroxialquilo, NRRCOalquilo, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo;

y en donde, en el arilalquilo, el alquilo puede estar sustituido con hasta tres grupos arilo, y la parte alquilo del arilalquilo está además opcionalmente susituido con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquilcarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxi;

y la parte arilo puede estar sustituida con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$alquilo, oxo, y $-P(O)OR_2$, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no está sustituida y en donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo está además opcionalmente sustituida con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

y el heterociclilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, (NR^XR^Y)alquilo, y oxo, en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no están sustituidos y en donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo; la parte arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo está además opcionalmente sustituida con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro; R^{9b} es independientemente H, alquilo, arilo, haloalquilo, o arilalquilo;

cada $R9^3$ es independientemente $-N(R^{9a})$-$NHC(=O)R^{9b}$, en donde cada R^{9a} es independientemente arilalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalcoxi, halocicloalquilo, (cicloalquil)alquenilo, (cicloalquil)alcoxi, alquilSO_2alquilo, cicloalquilalquilSO_2alquilo, cianoalquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, alcoxialquilcarbonilalquilo,

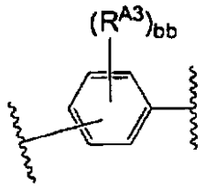
alcoxicarbonilalquilo, alquilsulfanilalquilo, arilcoxialquilcarbonilalquilo, carboxialquilo, heterociclilalquilo, heterociclilo, heterociclilcarbonilalquilo, hidroxialquilo, NRRCOalquilo, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y donde en el arilalquilo, el alquilo puede estar sustituido con hasta tres grupos arilo, y la parte alquilo del arilalquilo está además opcionalmente susituids con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquilcarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxi;

y la parte arilo puede estar sustituida con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$alquilo, oxo, y $-P(O)OR_2$, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y en donde la parte alquilo del arilalquil y el heterociclilalquilo están no sustituidas y en donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

y el heterociclilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, -NRXRY, -(NRXRY)alquilo, y oxo, en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo están no sustituidas, y en donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo; la parte arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente

sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro; R9b es independientemente H, alquilo, arilo, haloalquilo, o arilalquilo;

cada A^0 es independientemente:



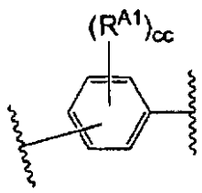
en donde:

cada R^{A3} se selecciona independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo; R^a y R^b son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo; y cada

bb es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4; o

cada A^0 es independientemente un anillo heteroaromático de seis miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{A3};

cada A^1 es independientemente:



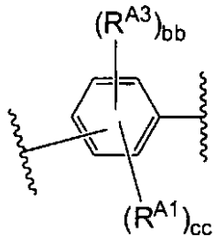
en donde:

cada R^{A1} se selecciona independientemente de ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo;

cada cc es independientemente 1, 2, 3, o 4

cada A^2 es independientemente:



en donde:

cada R^{A1} se selecciona independientemente de ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R^{A3} se selecciona independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, -NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo; R^a y R^b son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

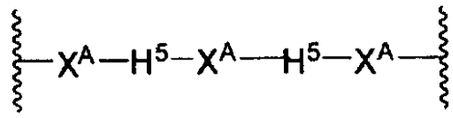
cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo;

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada bb es 0, 1, 2, 3, o 4; cada cc es 1, 2, 3, o 4; y la suma de bb y cc es 1, 2, 3, o 4;

cada A^3 es independientemente un anillo heteroaromático de seis miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, cuyo anillo está sustituido con uno o más grupos R^{A1}, y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{A3};

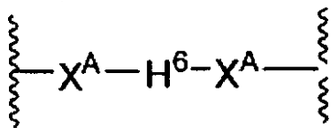
cada A^4 es independientemente:



en donde:

cada H^5 es independientemente un anillo fenilo o un anillo heteroaromático de seis miembros, cuyo H^5 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, al alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

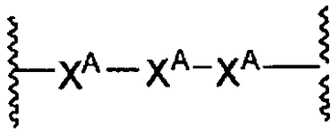
cada A^5 es independientemente:



en donde:

cada H^6 es independientemente un anillo fenilo o un anillo heteroaromático de seis miembros, cuyo H^6 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente; siempre y cuando que al menos un X^A esté presente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

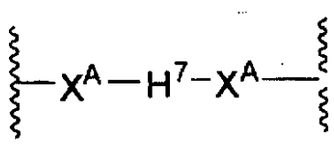
cada A^6 es independientemente:



en donde:

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, alenilo, alquinilo, o ausente; siempre y cuando que al menos un X^A esté presente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^7 es independientemente:

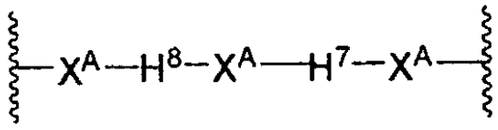


en donde:

cada H^7 es independientemente un anillo heteroaromático de cinco miembros, cuyo H^7 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente; y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^8 es independientemente:



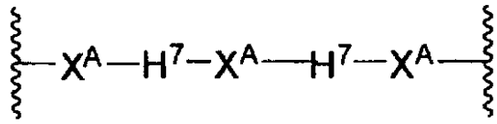
en donde:

cada H^7 es independientemente un anillo heteroaromático de cinco miembros, cuyo H^7 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada H^8 es independientemente un anillo fenilo, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^9 es independientemente:

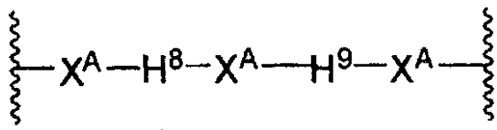


en donde:

cada H^7 es independientemente un anillo heteroaromático de cinco miembros, cuyo H^7 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{10} es independientemente:



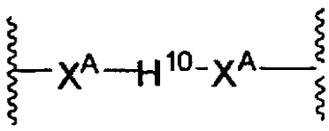
en donde:

cada H^8 es independientemente un anillo fenilo, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada H^9 es independientemente un anillo heteroaromático de seis miembros, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{11} es independientemente:



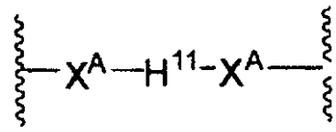
en donde:

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada H^{10} es independientemente un sistema de anillo bicíclico de 5-15 carbonos, insaturado, parcialmente insaturado o saturado que está opcionalmente fusionado a un arilo, cuyo H^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, y (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo

cada A^{12} es independientemente:



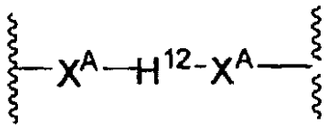
en donde:

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada H^{11} es independientemente un sistema de anillo bicíclico de 5-15 carbonos, insaturado, parcialmente insaturado o saturado que contiene uno o más heteroátomos, que está opcionalmente fusionado a un arilo, cuyo H^{11} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, y (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

cada A^{13} es independientemente:

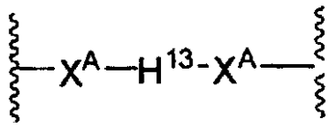


en donde:

cada H^{12} es independientemente un carbociclo bicíclico aromático fusionado, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{14} es independientemente:

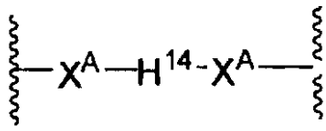


en donde:

cada H^{13} es independientemente un heterociclo bicíclico aromático fusionado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{15} es independientemente:

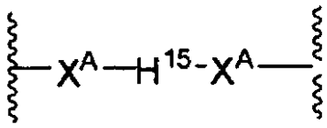


en donde:

cada H^{14} es independientemente un carbociclo tricíclico fusionado, insaturado, parcialmente insaturado o saturado, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{16} es independientemente:

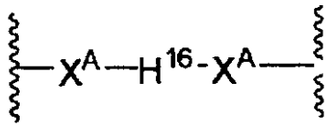


en donde:

cada H^{15} es independientemente un heterociclo tricíclico fusionado, saturado, parcialmente insaturado o saturado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{17} es independientemente:

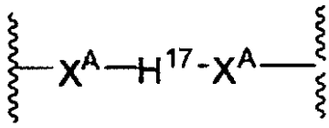


en donde:

cada H^{16} es independientemente un anillo carbocíclico bicíclico fusionado, en donde un anillo es aromático y otro anillo está parcialmente o totalmente saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{18} es independientemente:

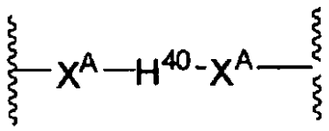


en donde:

cada H^{17} es independientemente un sistema de anillo bicíclico fusionado que comprende al menos un heteroátomo, en donde un anillo es aromático y otro anillo está parcialmente o totalmente saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{21} es independientemente:



en donde:

cada H^{40} es independientemente un sistema de anillo carbocíclico anti-aromático monocíclico o fusionado, cuyo sistema de anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

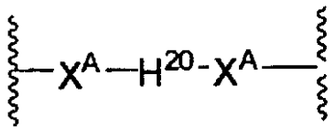
cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^1 es independientemente $-X^A-$:

en donde:

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^2 es independientemente:

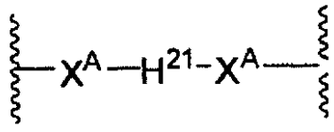


en donde:

cada H^{20} es independientemente un carbociclo bicíclico aromático fusionado, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^3 es independientemente:



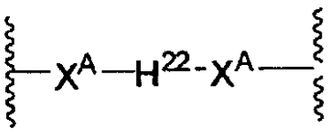
en donde:

cada H^{21} es independientemente un sistema de anillo carbocíclico bicíclico fusionado en donde un anillo es aromático y otro anillo está parcialmente o totalmente saturado, cuyo sistema de anillo está

opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^4 es independientemente:

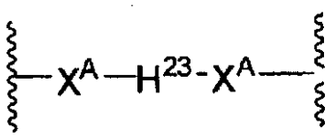


en donde:

cada H^{22} es independientemente un heterociclo bicíclico aromático fusionado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^5 es independientemente:



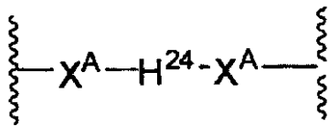
en donde:

cada H^{23} es independientemente un sistema de anillo bicíclico fusionado que comprende al menos un heteroátomo, en donde un anillo es

aromático y otro anillo está parcialmente o totalmente saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^6 es independientemente:

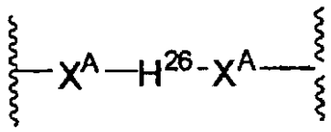


en donde:

cada H^{24} es independientemente un carbociclo tricíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^7 es independientemente:

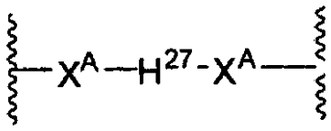


en donde:

cada H^{26} es independientemente un sistema de anillo bicíclico de 5-15 carbonos, insaturado, parcialmente insaturado o saturado cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^8 es independientemente:

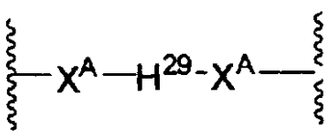


en donde:

cada H^{27} es independientemente un heterociclo tricíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^9 es independientemente:



en donde:

cada H^{29} es independientemente un sistema de anillo bicíclico de 5-15 carbonos, insaturado, parcialmente insaturado o saturado que contiene uno o más heteroátomos; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^{10} es independientemente $-H^{30}=C=H^{31}-$

en donde cada uno de $-H^{30}$ y H^{31} es independientemente un anillo heterocíclico de 6 miembros, saturado, que comprende uno o más heteroátomos, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con oxo;

cada W^{11} es independientemente $-H^{32}=C=H^{33}-$

en donde cada of $-H^{32}$ y H^{33} es independientemente un anillo heterocíclico de 5 meimbros, saturado, que comprende uno o más heteroátomos, cuyo anilo está opcionalmente sustituido con oxo;

cada W^{12} es independientemente un sistema de anillo carbocíclico monocíclico anti-aromático o fusionado, cuyo sistema de anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada W^{13} es independientemente un anillo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada W^{14} es independientemente un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada W^{15} es independientemente un anillo carbocíclico tetracíclico fusionado, insaturado, parcialmente insaturado o saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada W^{16} es independientemente un heterociclo tetracíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada W^{17} es independientemente un sistema de anillo carbocíclico pentacíclico fusionado, insaturado, parcialmente insaturado o saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada W^{18} es independientemente un heterociclo pentacíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada W^{19} es independientemente un sistema de anillo carbocíclico hexaxíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada W^{20} es independientemente un heterociclo hexacíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado que comprende al menos un

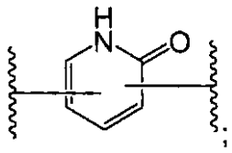
heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada M^0 es independientemente un grupo heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido con uno o más alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, haloalquilo, (NR^aR^b)carbonilo y trialquilsililalcoxialquilo;

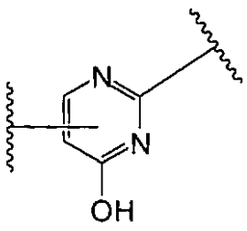
cada M^1 se selecciona independientemente de –C(=O)NH-, –C(=O)NH-$C(R^M)_2$-, -NHC(=O)-, -$C(R^M)_2$NHC(=O)-, –NHC(=O)NR^M -, –NHC(=O)O-; en donde cada R^M se selecciona independientemente de H y alquilo;

cada M^2 es independientemente un anillo heteroaromático de seis miembros, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada M^3 es independientemente:

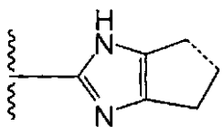


cada M^4 es independientemente:



;

cada M^5 es independientemente:



en donde el enlace designado con --- está fusionado a un anillo definido para P;

cada M^6 es independientemente un sistema de anillo puenteado bicíclico que comprende 5-15 átomos, en donde al menos uno de los átomos es un heteroátomo;

cada M^7 es independientemente un pirid-di-ilo;

cada M^8 es independientemente un anillo de cinco miembros parcialmente saturado o saturado que comprende uno o más heteroátomos y que está opcionalmente sustituido con one o dos oxo;

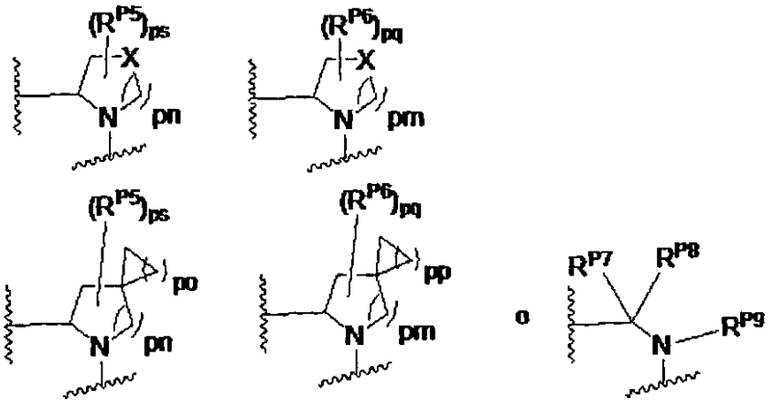
cada M^9 es independientemente un sistema de anillo heterocíclico bicíclico-fusionado saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más R^{P11};

cada M^{10} es independientemente un grupo heteroarilo de cinco miembros sustituido con al menos un alcoxi, cicloalquilo, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, NR^hR^h, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialcoxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalcoxialcoxi, ariloxialcoxi, heteroariloxialcoxi, heterocicliloxialquiloxi, (NR^hR^h)alcoxi, cianoalcoxi, cicloalcoxi, heterociclilo, alcoxialquilo, cicloalcoxialquilo, (NR^hR^h)alquilo, en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterocicliloxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, y sulfonilalquilo; y en donde en anillo de cinco miembros está también opcionalmente sustituido con uno o más alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, haloalquilo, y (NR^aR^b)carbonilo;

cada M^{11} es independientemente un sistema de anillo heterocíclico tricíclico-fusionado, saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halo, $-R^{M7}$, $-OR^{M7}$, $-SR^{M7}$, $-N(R^{M7})_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$, $-C(=O)R^{M7}$,
$-OC(=O)R^{M7}$, $-C(O)OR^{M7}$, $-C(=O)NR^{M7}$, $-S(=O)R^{M7}$, $-S(=O)_2OR^{M7}$, $-S(=O)_2R^{M7}$,
$-OS(=O)_2OR^{M7}$, o $-S(=O)_2NR^{M7}$; cada R^{M7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

cada M^{12} es independientemente un sistema de anillo heterocíclico pentacíclico, hexacíclico o heptacíclico fusionado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más oxo halo, $-R^{M7}$, $-OR^{M7}$, $-SR^{M7}$, $-N(R^{M7})_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$,
$-C(=O)R^{M7}$, $-OC(=O)R^{M7}$, $-C(O)OR^{M7}$, $-C(=O)NR^{M7}$, $-S(=O)R^{M7}$, $-S(=O)_2OR^{M7}$, $-S(=O)_2R^{M7}$, $-OS(=O)_2OR^{M7}$, o $-S(=O)_2NR^{M7}$; cada R^{M7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

cada P^0 es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn o pm es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

cada R^{P5} y R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; R^{Pa} y R^{Pb} son cada uno independientemente H, alquilo, arilo, o arilalquilo; o R^{Pa} y R^{Pb} tomados junto con el átomo al cual están unidos forman un heterociclo;

pq y ps son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

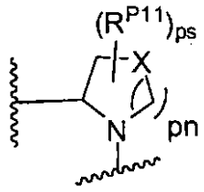
pm y pn son independientemente 0, 1, o 2;

po y pp son independientemente 1, 2, o 3;

R^{P7} y R^{P8} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, alcoxialquilo, alquilo, haloalquilo, y ($NR^{Pa}R^{Pb}$)alquilo; o R^{P7} y R^{P8}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo saturado de cinco o seis miembroa que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de NR^{Pz}, 0, y S; en donde R^{Pz} se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R^{P9} se selecciona de hidrógeno y alquilo;

cada P^1 es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

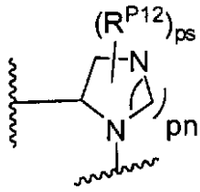
al menos un R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiakyloxi, heterociclooxialquiloxi,

(NR^hR^ha)lkyloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo, $-NR^{hh}R^h$, ($NR^{hh}R^h$)alquilo, ($NR^{hh}R^h$)carbonilo, en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclyoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces pueden juntarse con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros; en donde cada R^{hh} es independientemente arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heteroarilsulfonilo, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; y el resto de R^{P11} son seleccionados independientemente de R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclyoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces pueden juntarse con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

ps es 1, 2, 3, o 4;

pn es 0, 1, o 2;

cada P^2 es independientemente:



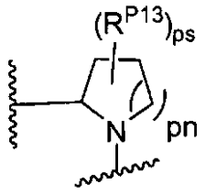
en donde:

cada R^{P12} se selecciona independientemente de R^{P5}, R^{P11},-C(=O)OR^h, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterocicloxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

ps es 1, 2, 3, o 4;

pn es 0, 1, o 2;

cada P^3 es independientemente un anillo de la formula:



en donde:

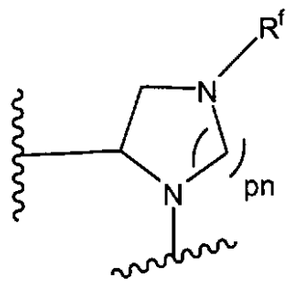
el anillo está sustituido con uno o más grupos oxo;

cada R^{P13} se selecciona independientemente de R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterocicloxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

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

pn es 0, 1, o 2;

cada P^4 es independientemente un anillo de la formula:



en donde:

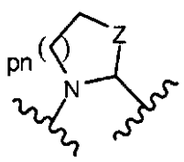
el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{P14} que son seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de

carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; y cuando dos grupos R^{P14} que están unidos al mismo carbono, cuando se toman junto con el carbono alcual están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-6 miembros;

pn es 0, 1, o 2;

cada R^f es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; o cuando dos grupos R^h están presentes, entonces pueden juntarse con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^5 es independientemente un anillo de la formula:



en donde:

el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{P15} que son seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está

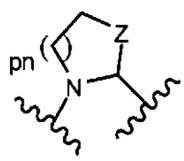
opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; y donde dos grupos R^{P15} que están unidos al mismo carbono, tomaddos junto con el carbono al cual están unidos pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-6 miembros;

pn es 0, 1, o 2;

Z es O, S, S(=O), $S(=O)_2$, o NR^f;

cada R^f es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; o donde dos grupos R^h están presentes, pueden juntarse con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^6 es independientemente un anillo de la formula:



en donde:

el anillo está sustituido con uno o más oxo y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{P16} que son seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en

donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

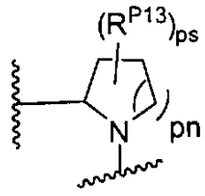
Z es O, S, S(=O), $S(=O)_2$, o NR^f ;

pn es 0, 1, o 2;

cada R^f es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; o cuando dos grupos R^h están presentes, entonces pueden juntarse con los áromos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocícliclo de 4-15 miembros;

cada P^7 es un anillo heterocíclico bicíclico puenteado de 5-15 miembros que está unido al resto del compuesto de formula I mediante un enlace a N y mediante un enlace a C; en donde el anilllo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{P6} y R^{P11};

cada P^8 es independientemente un anillo de la formula:



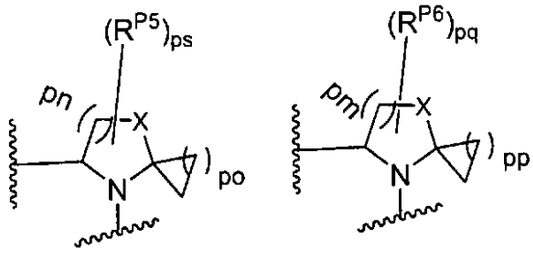
en donde:

ps es 2, 3, 4, 5, o 6;

pn es 0, 1 o 2;

cada R^{P13} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquil o puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; donde al menos un caso de dos grupos R^{P13} que están unidos al mismo átomo de carbono, son tomados junto con el carbono al cual están unidos, y forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

cada P^{10} es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn o pm es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

cada R^{P5} y R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con

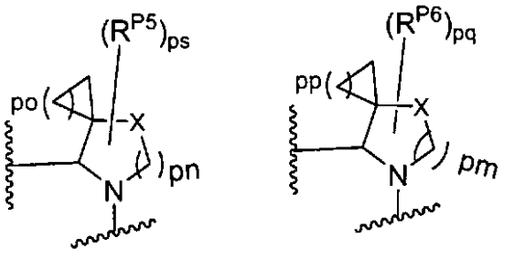
un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq y ps son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm y pn son independientemente 0, 1, o 2;

po y pp son independientemente 1, 2, o 3;

cada P^{11} es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn o pm es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

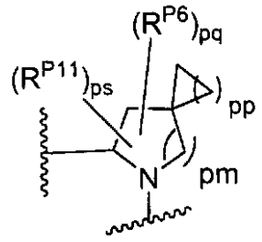
cada R^{P5} y R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq y ps son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm y pn son independientemente 0, 1, o 2;

po y pp son independientemente 1, 2, o 3;

cada P^{12} es independientemente:



en donde:

cada R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm es independientemente 0, 1, o 2;

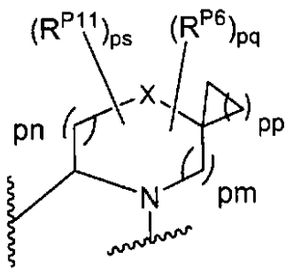
pp es independientemente 1, 2, o 3;

ps es 1, 2, 3, o 4;

R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterocicloxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$alquilo, $(NR^{hh}R^h)$carbonilo, en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h

están presentes, se pueden juntar con los átomos con los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros; en donde cada R^{hh} es independientemente arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heteroarilsulfonilo, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; y el resto de R^{P11} son seleccionados independientemente de R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, se pueden juntar con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^{13} es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, o NR^h;

cada R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm y pn son independientemente 0, 1, o 2 pero la suma de pn y pm es mayor de cero;

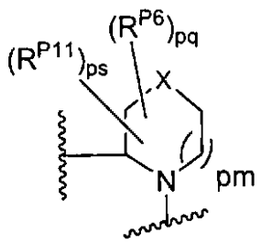
pp son independientemente 1, 2, o 3;

ps es 1, 2, 3, o 4;

cada R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterocicloxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$alquilo, $(NR^{hh}R^h)$carbonilo, en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros; en donde cada R^{hh} es independientemente arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heteroarilsulfonilo, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$, R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi,

cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar unanillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^{14} es independientemente:



en donde:

el anillo está sustituido con uno o más grupos oxo;

X es NR^f;

cada R^f es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; o cuando dos grupos R^h están presentes, pueden juntarse junto con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede

formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anilo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

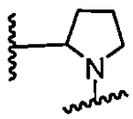
pq es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm es independientemente 0, 1, o 2;

ps es 1, 2, 3, o 4;

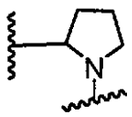
R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterocicloxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, o sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, pueden juntarse con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^{15} es:



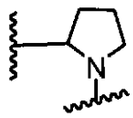
el cual está sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alquilsulfanilo, alquilsulfanilalquilo, cianoalquilo, y cicloalquilalquilo.

Cada P^{16} es:



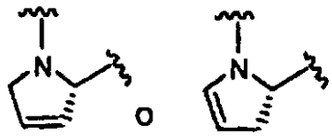
el cual está sustituido con metileno;

cada P^{17} es:



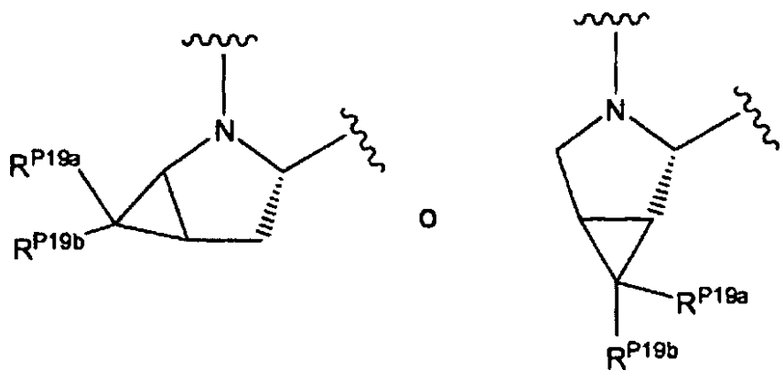
el cual está sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquenilo, y cicloalquilalquinilo;

cada P^{18} es:



el cual está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, y cicloalquilalquilo;

cada P^{19} es:



en donde cada R^{P19a} se selecciona independientemente de H y halo; y cada R^{P19b} se selecciona independientemente de halo;

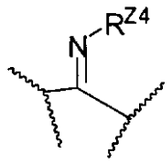
cada $-Z^0-$ es $-C(=O)-$ o $-C(=S)-$;

cada $-Z^1-$ es independientemente un enlace, o $-C(R^{Z1})_2-$; en donde cada R^{Z1} es independientemente H, alquilo, haloalquilo, o halo;

cada $-Z^2-$ es independientemente cicloalquilo(C_3-C_8) saturado o parcialmente insaturado que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

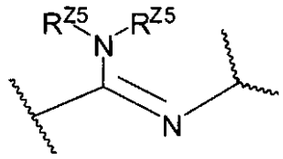
cada $-Z^3-$ es independientemente anillo heterocíclico o heteroarilo de 4-8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada $-Z^4-$ es independientemente:



en donde cada R^{Z4} es independientemente H, alquilo, ciano, arilo, o heteroarilo;

cada $-Z^5-$ es independientemente:



en donde cada R^{Z5} es independientemente H, alquilo, ciano, arilo, o heteroarilo; o dos R^{Z5}s junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-8 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más oxo y con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada $-Z^6-$ es independientemente $-C(R^{Z1})-$ y está con doble enlace a un carbocíclico P; en donde R^{Z1} es independientemente H, alquilo, haloalquilo, o halo;

cada E^0 es independientemente $-NR^{Ec}R^{Ed}$ en donde

R^{Ec} y R^{Ed} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alqueniloxicarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxicarbonilo, heterociclilo,

heterociclilalcoxicarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, (NR^eR^f)alquilo, (NR^eR^f)alquilcarbonilo, (NR^eR^f)carbonilo, (NR^eR^f)sulfonilo, -C(NCN)OR', y $-C(NCN)NR^XR^Y$, en donde R' se selecciona de alquilo y fenilo no sustituido, y en donde la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterociclilalquilo, y el heterociclilalquilcarbonilo están además opcionalmente sustituido con un grupo $-NR^eR^f$; y en donde el arilo, la parte arilo del arilalcoxicarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxicarbonilo, y el arilsulfonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalcoxicarbonilo, el heterociclilalquilo, el heterociclilalquilcarbonilo, el heterociclilcarbonilo, y el heterocicliloxicarbonilo están además opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

cada E^1 es independientemente $-OC(=O)NR^{Ee}R^{Ef}$ en donde cada R^{Ee} y R^{Ef} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alqueniloxicarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxicarbonilo, heterociclilo, heterociclilalcoxicarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, (NR^eR^f)alquilo, (NR^eR^f)alquilcarbonilo, (NR^eR^f)carbonilo, (NR^eR^f)sulfonilo, -C(NCN)OR', y - $C(NCN)NR^XR^Y$, en donde R' se selecciona de alquilo y fenilo no sustituido, y en donde la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterociclilalquilo, y el heterociclilalquilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con un grupo $-NR^eR^f$; y en donde el arilo, la parte arilo del arilalcoxicarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxicarbonilo, y el arilsulfonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del

heterociclilalcoxicarbonilo, el heterociclilalquilo, el heterociclilalquilcarbonilo, el heterociclilcarbonilo, y el heterocicliloxicarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro; o en donde R^{Ee} y R^{Ef}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo;

cada E^2 es independientemente $-NR^aR^b$, en donde R^a es haloalquilo y R^b es H, alquilo, alcoxicarbonilo o haloalquilo;

cada E^3 es independientemente $-NR^{Ec}R^{E3a}$, en donde R^{E3a} es cicloalquil(C_3-C_6)oxicarbonilo;

cada E^4 es independientemente $-OC(=O)OR^{E4a}$, en donde R^{E4a} es cicloalquilo, arilo, o alquilo;

cada E^5 es independientemente $-NR^{Ec}S(=O)_2OR^{E5a}$, en donde R^{E5a} es cicloalquilo, aril o alquilo;

cada E^6 es independientemente $-NR^{Ec}S(=O)_2R^{E6a}$, en donde R^{E6a} es cicloalquilo, arilo, o alquilo;

cada E^7 es independientemente $-NR^{Ec}OR^{E7a}$, en donde R^{E7a} es cicloalquilo, arilo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo o heteroarilo;

cada V^0 es independientemente H, alquilo, arilalquilo, alquenilo, CO, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, alcoxialquilcarbonilalquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilsulfanilalquilo, arialcoxialquilcarbonilalquilo, carboxialquilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilalquilo, hidroxialquilo,

NRRCOalquilo, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo;

y en donde en el arilalquilo, el alquilo puede estar sustituido con hasta tres grupos arilo, y la parte alquilo del arilalquilo está además opcionalmente susituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquiocarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxi;

y la parte arilo puede estar sustituida con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$alquilo, oxo, y $-P(O)OR_2$, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no están sustituidas y en donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, the heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

y el heterociclilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, (NR^XR^Y)alquilo, y oxo, en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no están sustituidas y en donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo; la parte arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados

independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

cada V^1 es independientemente cianoalquilo, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^2 es independientemente haloalquilo, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^3 es independientemente alquilo, el cual está sustituido con uno o más oxo, y el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, halo, arilo, alquenilo, y ciano;

cada V^4 es independientemente haloalcoxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; en donde R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^5 es independientemente alquilsulfonilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y

$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^6 es independientemente arilsulfonilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^7 es independientemente heterociclosulfonilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^8 es independientemente spirocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^9 es independientemente espirocicloalquilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{10} es independientemente cicloalquilo bicíclico fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo,

heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{11} es independientemente cicloalquilalquilo bicíclico fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{12} es independientemente cicloalquilo bicíclico puenteado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{13} es independientemente cicloalquilalquilo bicícliclo puenteado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{14} es independientemente ariloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{15} es independientemente arilalcoxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y

$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{16} es independientemente cicloalquiloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{17} es independientemente cicloalquilalquiloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{18} es independientemente heterocicloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{19} es independientemente heterocicloalquiloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{20} es independientemente heteroariloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y

$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{21} es independientemente heteroarilalquiloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{22} es independientemente cicloalquenilalquilo;

cada V^{23} es independientemente arilalquilo, en donde el arilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alquenilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, cicloalcoxi, hidroxialcoxi, $-C(=O)NR^XR^Y$, $S(=O)_2NR^XR^Y$, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfanilo, haloalquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfanilo, arilsulfonilo, alcoxialcoxi, alquinilo, ariloxi, heteroariloxi, alquilsulfonilamino;

R^X y R^Y son seleccionados independientemente de hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo no sustituido, arilalcoxicarbonilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, y $(NR^{X'}R^{Y'})$carbonilo, en donde $R^{X'}$ y $R^{Y'}$ son seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo;

cada V^{24} es independientemente heterocicloalquilo, en donde el heterociclo está sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alquenilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, cicloalcoxi, hidroxialcoxi, $-C(=O)NR^XR^Y$, $S(=O)_2NR^XR^Y$, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfanilo, haloalquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfanilo, arilsulfonilo, alcoxialcoxi, alquinilo, ariloxi, heteroariloxi, alquilsulfonilamino;

R^X y R^Y son seleccionados independientemente de hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo no sustituido, arilalcoxicarbonilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, y $(NR^XR^{Y'})$carbonilo, en donde $R^{X'}$ y $R^{Y'}$ son seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo;

cada T^1 es independientemente un espiro, bicicloalquilo ramificado o fusionado;
cada T^2 es independientemente arilo;
cada T^3 es independientemente heteroarilo;
cada T^4 es independientemente arilalquilo;
cada T^5 es independientemente haloalquilo;
cada T^6 es independientemente heteroarilalquilo;
cada T^7 es independientemente heterociclo; y
cada T^8 es independientemente heterocicloalquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

21. Un compuesto de formula (I):

J-Y-J (I)

en donde:

Y es –L-L-, –M-W-M- o Y^y;
J es T-P-, -P-T o $-J^m$;
W es un enlace o $–W^r$-;
L es –M-A-, -A-M-, o $–L^n$;
T es R9-Z-, -Z-R9, o $–T^p$;
R9 es E-V-, o –V-E, o $–R9^q$;
cada A se selecciona de $–A^s$;
cada M se selecciona de $–M^t$;
cada P se selecciona de $–P^u$;

cada Z se selecciona de $-Z^v$;

cada V se selecciona de $-V^w$;

cada E se selecciona de $-E^x$;

cada m es 1

cada n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, o 10;

cada p es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8;

cada q es 0, 1, 2, o 3;

cada r es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20;

cada s es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, o 21;

cada t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o 11;

cada u es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, o 14;

cada v es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

cada w es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 21;

cada x es 0 o 1;

cada y es 0, 1, o 2;

en donde la suma de m, n, p, q, r, s, t, u, v, w, x, y y no es 0; P está conectado a M, L, o Y^y; A está conectado a A o L; M está conectado a P o J; Z está conectado a P; V está conectado a Z; y cuando W es un enlace M está conectado a M;

cada Y^1 es independientemente:

un sistema de nueve anillos fusionado con hasta treinta y cinco átomos que puede ser totalmente aromático o parcialmente saturado y contiene átomos seleccionados de C, N, O, y S, y cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de H, oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada R^{A1} se selecciona independientemente de ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquiloSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo; cad R^{A3} se selecciona independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, -NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo; R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicliclo, y heterociclilalquilo;

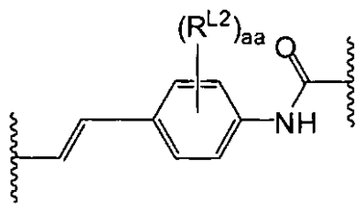
cada Y^2 es independientemente:
un sistema de anillo fusionado de cinco a ocho con hasta treinta y dos átomos, que puede ser totalmente aromático o parcialmente saturado y contiene átomos seleccionados de C, N, O, y S, y cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de H, oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada J^1 es independientemente un sistema de anillo heterocíclico bicíclico fusionado, saturado, parcialmente insaturado, o aromático que está sustituido con uno o más -$N(R^{L7})C(=O)OR^{L7}$, y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, halo, -R^{L7}, -OR^{L7}, -SR^{L7}, -CF_3, -CCl_3, -OCF_3,-CN, -NO_2, -$N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, -$C(=O)R^{L7}$, -$OC(=O)R^{L7}$, -$C(O)OR^{L7}$, -$C(=O)NR^{L7}$, -$S(=O)R^{L7}$, -$S(=O)_2OR^{L7}$, -$S(=O)_2R^{L7}$, -$OS(=O)_2OR^{L7}$, -$S(=O)_2NR^{L7}$, alcoxialquilo, arilalcoxicarbonilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, -NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo;

cada R^{L7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^0 es independientemente:

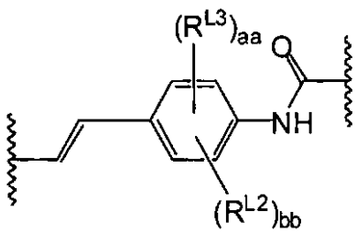


en donde:

cada R^{L2} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquenilo, alcoxi, alquilo, halo, y haloalquilo; y

cada aa es independientemente 1, 2, 3, o 4;

cada L^1 es independientemente:



en donde:

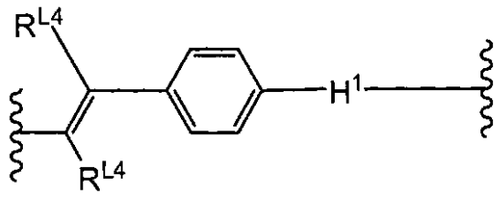
cada R^{L2} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquenilo, alcoxi, alquilo, halo, y haloalquilo;

cada R^{L3} se selecciona independientemente de ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo;

cada bb es 0, 1, 2, 3, o 4; cada aa es 1, 2, 3, o 4; y la suma de bb y aa es 1, 2, 3, o 4;

cada L^2 es independientemente:



en donde:

el anillo fenilo mostrado en L^2 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R^{L4} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo;

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo; y

cada H^1 es un anillo de 5 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático que comprende uno o más heteroátomos;

cada L^3 es independientemente un sistema de anillo heterocíclico bicíclico fusionado, saturado, parcialmente insaturado, o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^4 es independientemente un sistema de anillo heterocíclico tricíclico fusionado, saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^5 es independientemente un –CR=CR-sistema de anillo heterocíclico bicíclico fusionado, saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^6 es independientemente un –CR=CR-sistema de anillo heterocíclico tricíclico fusionado, saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo,

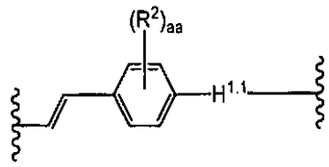
$-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquiol está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^7 es independientemente:



en donde:

cada $H^{1.1}$ es independientemente un sistema de anillo heterocíclico bicíclico fusionado saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más R^2;

cada R^2 se selecciona independientemente de halo, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-N(R^{L7})_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, y $-S(=O)_2NR^{L7}$;

cada R^{L7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo; y

cada aa es independientemente 1, 2, 3, o 4;

cada L^9 es independientemente un sistema de anillo heterocíclico tetracíclico fusionado saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, halo, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, alcoxialquilo, arilalcoxicarbonilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo;

cada R^{L7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

R^a y R^b son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^{10} es independientemente un sistema de anillo heterocíclico pentacíclico fusionado saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, halo, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, alcoxialquilo, arilalcoxicarbonilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo;

cada R^{L7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

R^a y R^b son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo,

arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada L^{11} es independientemente un sistema de anillo heterocíclico de seis anillos fusionado, saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, halo, $-R^{L7}$, $-OR^{L7}$, $-SR^{L7}$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$, $-C(=O)R^{L7}$, $-OC(=O)R^{L7}$, $-C(O)OR^{L7}$, $-C(=O)NR^{L7}$, $-S(=O)R^{L7}$, $-S(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2R^{L7}$, $-OS(=O)_2OR^{L7}$, $-S(=O)_2NR^{L7}$, alcoxialquilo, arilalcoxicarbonilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo;

cada R^{L7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

R^a y R^b son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada $R9^0$ se selecciona independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, arilo, arilalquenilo, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquenilo, (cicloalquil)alquilo, cicloalquiloxialquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalcoxi, heterociclilalquilo, heterocicliloxialquilo, hidroxialquilo, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d)alquenilo, (NR^cR^d)alquilo, y (NR^cR^d)carbonilo;

R^c y R^d son seleccionados independientemente de hidrógeno, alqueniloxicarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo,

arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxicarbonilo, heterociclilo, heterociclilalcoxicarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, (NR^eR^f)alquilo, (NR^eR^f)alquilcarbonilo, (NR^eR^f)carbonilo, (NR^eR^f)sulfonilo, -C(NCN)OR', y - C(NCN)NR^XR^Y, en donde R' se selecciona de alquilo y fenilo no sustituido, y en donde la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterociclilalquilo, y el heterociclilalquilcarbonilo está además opcionalmente sustituida con un grupo -NR^eR^f; y en donde el arilo, la parte arilo del arilalcoxicarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxicarbonilo, y el arilsulfonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalcoxicarbonilo, el heterociclilalquilo, el heterociclilalquilcarbonilo, el heterociclilcarbonilo, y el heterocicliloxicarbonilo está además opcionalmente sustituida con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

R^X y R^Y son seleccionados independientemente de hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo no sustituido, arilalcoxicarbonilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, y ($NR^{X'}R^{Y'}$)carbonilo, en donde $R^{X'}$ y $R^{Y'}$ son seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo;

cada $R9^1$ es independientemente –N(R^{9a})-NHC(=O)O-R^{9b}, en donde cada R^{9a} es independientemente arilalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalcoxi, halocicloalquilo, (cicloalquil)alquenilo, (cicloalquil)alcoxi, alquilSO_2alquilo, cicloalquilalquilSO_2alquilo, cianoalquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, alcoxialquilcarbonilalquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilsulfanilalquilo, arialcoxialquilcarbonilalquilo, carboxialquilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilalquilo, hidroxialquilo, NRRCOalquilo, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo;

y en donde en el arilalquilo, el alquilo puede estar sustituido con hasta tres grupos arilo, y la parte alquilo del arilalquilo está además opcionalmente susituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquiocarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxi;

y la parte arilo puede estar sustituida con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$alquilo, oxo, y $-P(O)OR_2$, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo están no sustituidas y en donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

y el heterociclilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$alquilo, y oxo, en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no están sustituidas y en donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo; la parte arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro; R^{9b} es independientemente H, alquilo, arilo, haloalquilo, o arilalquilo;

cada $R9^2$ es independientemente $-N(R^{9a})$-$NHC(=O)NR^{9b}{}_2$; en donde cada R^{9a} es independientemente arilalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalcoxi, halocicloalquilo, (cicloalquil)alquenilo, (cicloalquil)alcoxi, alquilSO2alquilo, cicloalquilalquilSO2alquilo, cianoalquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, alcoxialquilcarbonilalquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilsulfanilalquilo, arialcoxialquilcarbonilalquilo, carboxialquilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilalquilo, hidroxialquilo, NRRCOalquilo, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo;

y en donde en el arilalquilo el alquilo puede estar sustituido con hasta tres grupos arilo, y la parte alquilo del arilalquilo está además opcionalmente susituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquiocarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxi;

y la parte arilo puede estar sustituida con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$alquilo, oxo, y $-P(O)OR_2$, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no están sustituidas y en donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

y el heterociclilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo,

alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$alquilo, y oxo, en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no están sustituidos y en donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo; la parte arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro; R^{9b} es independientemente H, alquilo, arilo, haloalquilo, o arilalquilo;

cada $R9^3$ es independientemente $-N(R^{9a})$-NHC(=O)R^{9b}, en donde cada R^{9a} es independientemente arilalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalcoxi, halocicloalquilo, (cicloalquil)alquenilo, (cicloalquil)alcoxi, alquilSO_2alquilo, cicloalquilalquilSO_2alquilo, cianoalquilo, haloalquilo cicloalquilalquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, alcoxialquilcarbonilalquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilsulfanilalquilo, arialcoxialquilcarbonilalquilo, carboxialquilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilalquilo, hidroxialquilo, NRRCOalquilo, en donde cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

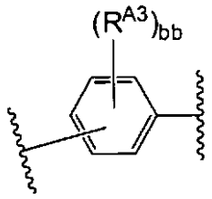
y en donde en el arilalquilo, el alquilo puede estar sustituido con hasta tres grupos arilo, y la parte alquilo del arilalquilo está además opcionalmente susituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquiocarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxi;

y la parte arilo puede estar sustituida con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, $-(NR^XR^Y)$alquilo, oxo,

y -P(O)OR_2, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no están sustituidas y en donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

y el heterociclilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, -NR^XR^Y, -(NR^XR^Y)alquilo, y oxo, en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no están sustituidas y en donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo; la parte arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están adempas opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro; R^{9b} es independientemente H, alquilo, arilo, haloalquilo, o arilalquilo;

cada A^0 es independientemente:



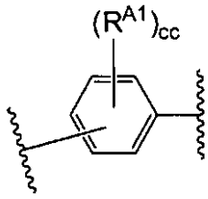
en donde:

cada R^{A3} se selecciona independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, -NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo; R^a y R^b son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo; y cada

bb es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4; o

cada A^0 es independientemente un anillo heteroaromático de seis miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{A3};

cada A^1 es independientemente:



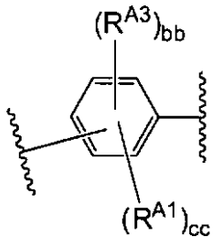
en donde:

cada R^{A1} se selecciona independientemente de ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo;

cada cc es independientemente 1, 2, 3, o 4;

cada A^2 es independientemente:



en donde:

cada R^{A1} se selecciona independientemente de ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada R^{A3} se selecciona independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, -NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo; R^a y R^b son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo;

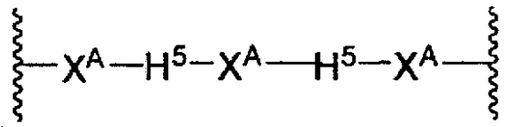
R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

cada bb es 0, 1, 2, 3, o 4; cada cc es 1, 2, 3, o 4; y la suma de bb y cc es 1, 2, 3, o 4;

cada A^3 es independientemente un anillo heteroaromático de seis miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, cuyo anillo está sustituido con uno

o más grupos R^{A1}, y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{A3};

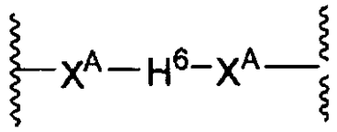
cada A^4 es independientemente:



en donde:

cada H^5 es independientemente un anillo fenilo o un anillo heteroaromático de seis miembros, cuyo H^5 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^5 es independientemente:

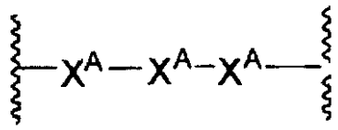


en donde:

cada H^6 es independientemente un anillo fenilo o un anillo heteroaromático de seis miembros, cuyo H^6 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR,

CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente; siempre y cuando que al menos un X^A esté presente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

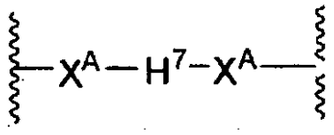
cada A^6 es independientemente:



en donde:

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, alenilo, alquinilo, o ausente; siempre y cuando que al menos un X^A esté presente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^7 es independientemente:

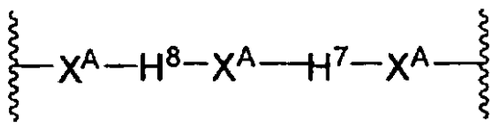


en donde:

cada H^7 es independientemente un anillo heteroaromático de cinco miembros, cuyo H^7 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^8 es independientemente:



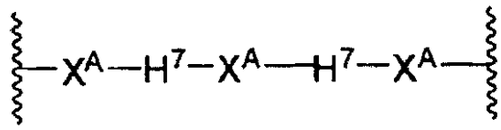
en donde:

cada H^7 es independientemente un anillo heteroaromático de cinco miembros, cuyo H^7 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada H^8 es independientemente un anillo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^9 es independientemente:

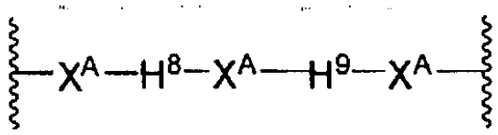


en donde:

cada H^7 es independientemente un anillo heteroaromático de cinco miembros, cuyo H^7 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{10} es independientemente:



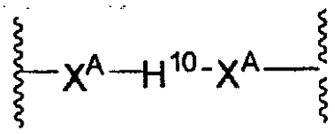
en donde:

cada H^8 es independientemente un anillo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada H^9 es independientemente un anillo heteroaromático de seis miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{11} es independientemente:



en donde:

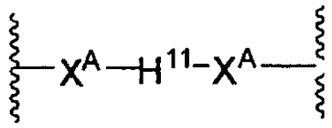
cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada H^{10} es independientemente un sistema de anillo bicíclico de 5-15 carbonos, insaturado, parcialmente insaturado o saturado que está opcionalmente fusionado a un arilo, cuyo H^{10} está opcionalmente sustituido

con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, y (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo;

cada A^{12} es independientemente:



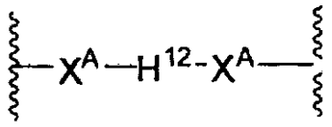
en donde:

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada H^{11} es independientemente un sistema de anillo bicíclico de 5-15 carbonos, insaturado, parcialmente insaturado o saturado que contiene uno o más heteroátomos que está opcionalmente fusionado a un arilo, cuyo H^{11} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, formilo, halo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquilo, y (NR^aR^b)carbonilo, ciano, nitro, SOR^4, SO_2R^4, -alquilSO_2R^4, haloalcoxi, cianoalquilo, $NR^4SO_2R^4$, cicloalquilo, (halo)cicloalquilo, heterociclo, (cicloalquil)alquilo, y (heterociclo)alquilo, en donde cada alquilo, heterociclo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

cada R^4 se selecciona independientemente de H, alquilo, haloalquilo, arilo, y arilalquilo; y

cada A^{13} es independientemente:

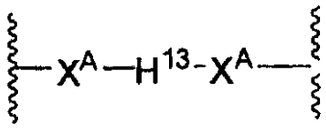


en donde:

cada H^{12} es independientemente un carbociclo bicíclico aromático fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{14} es independientemente:

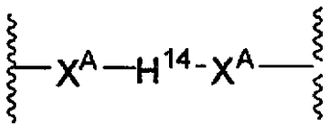


en donde:

cada H^{13} es independientemente un heterociclo bic+iclico aromático fusionado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{15} es independientemente:

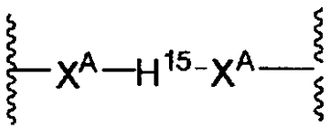


en donde:

cada H^{14} es independientemente un carbociclo tricíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{16} es independientemente:

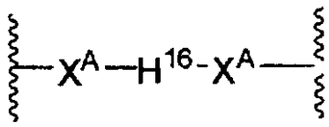


en donde:

cada H^{15} es independientemente un heterociclo tricíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{17} es independientemente:

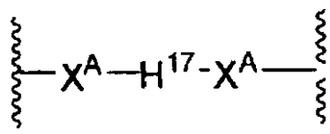


en donde:

cada H^{16} es independientemente un sistema de anillo carbocíclico bicíclico fusionado en donde un anillo es aromático y otro anillo está parcialmente o totalmente saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{18} es independientemente:

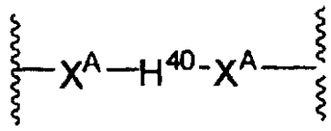


en donde:

cada H^{17} es independientemente un sistema de anillo bicíclico fusionado que comprende al menos un heteroátomo, en donde un anillo es aromático y otro anillo está parcialmente o totalmente saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada A^{21} es independientemente:



en donde:

cada H^{40} es independientemente un sistema de anillo carbocíclico monocíclico anti-aromático o fusionado, cuyo sistema de anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

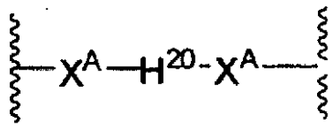
cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^1 es independientemente $-X^A-$:

en donde:

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^2 es independientemente:

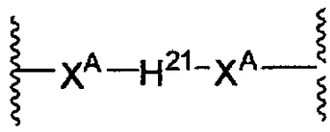


en donde:

cada H^{20} es independientemente es independientemente un carbociclo bicíclico aromático fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^3 es independientemente:

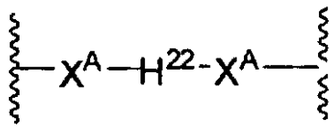


en donde:

cada H^{21} es independientemente un sistema de anillo carbocíclico bicíclico fusionado en donde un anillo es aromático y otro anillo está parcialmente o totalmente saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^4 es independientemente:

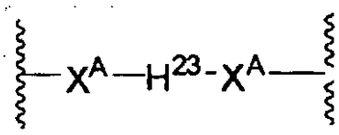


en donde:

cada H^{22} es independientemente un heterociclo bicíclico aromático fusionado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^5 es independientemente:

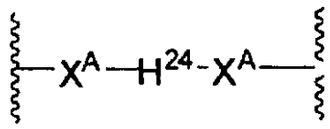


en donde:

cada H^{23} es independientemente un sistema de anillo bicíclico fusionado que comprende al menos un heteroátomo, en donde un anillo es aromático y otro anillo está parcialmente o totalmente saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^6 es independientemente:

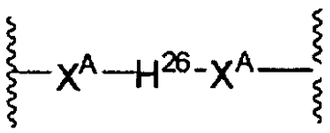


en donde:

cada H^{24} es independientemente un carbociclo tricíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^7 es independientemente:

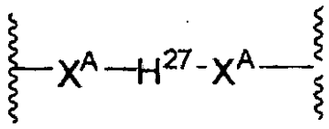


en donde:

cada H^{26} es independientemente un sistema de anillo bicíclico de 5-15 carbonos, insaturado, parcialmente insaturado o saturado cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^8 es independientemente:

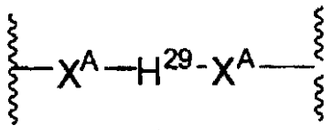


en donde:

cada H^{27} es independientemente un heterociclo tricíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3}; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^9 es independientemente:



en donde:

cada H^{29} es independientemente un sistema de anillo bicíclico de 5-15 carbonos, insaturado, parcialmente insaturado o saturado que contiene uno o más heteroátomos; y

cada X^A es independientemente O, NR, SO, SO_2, C(=O), NRC(=O), C(=O)NR, CR=CR, NRC(=O)NR, alenilo, alquinilo, o ausente y cada R se selecciona independientemente de H o alquilo;

cada W^{10} es independientemente $-H^{30}=C=H^{31}-$

en donde cada uno de $-H^{30}$ y H^{31} es independientemente un anillo heterocíclico que 6 miembros saturado que comprende uno o más heteroátomos, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con oxo;

cada W^{11} es independientemente $-H^{32}=C=H^{33}-$

en donde cada uno de $-H^{32}$ y H^{33} es independientemente un anillo heterocíclico de 5 miembros saturado que comprende uno o más heteroátomos, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con oxo;

cada W^{12} es independientemente un sistema de anillo carbocíclico monocíclico anti-aromático o fusionado, cuyo sistema de anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada W^{13} es independientemente un anillo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada W^{14} es independientemente un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada W^{15} es independientemente un anillo carbocíclico tetracíciclo fusionado, insaturado, parcialmente insaturado o saturado, cuyo sistema de anillo está

opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada W^{16} es independientemente un heterociclo tetracíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada W^{17} es independientemente un sistema de anillo carbocíclico pentacíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada W^{18} es independientemente un heterociclo pentacíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada W^{19} es independientemente un sistema de anillo carbocíclico hexacíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3};

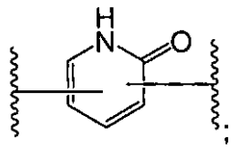
cada W^{20} es independientemente un heterociclo hexacíclico fusionado insaturado, parcialmente insaturado o saturado que comprende al menos un heteroátomo en el sistema de anillo, cuyo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, R^{A1} y R^{A3};

cada M^0 es independientemente un grupo heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido con uno o más alcoxicarbonilo, alquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, haloalquilo, (NR^aR^b)carbonilo y trialquilsililalcoxialquilo;

cada M^1 se selecciona independientemente de –C(=O)NH-, –C(=O)NH-$C(R^M)_2$-, -NHC(=O) -, -$C(R^M)_2$NHC(=O)-, –NHC(=O)N R^M -, –NHC(=O)O -; en donde cada R^M se selecciona independientemente de H y alquilo;

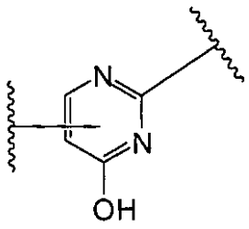
cada M^2 es independientemente un anillo heteroaromático de seis miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada M^3 es independientemente:



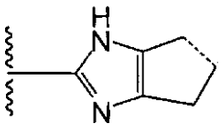
;

cada M^4 es independientemente:



;

cada M^5 es independientemente:



en donde el enlace designado con --- está fusionado a un anillo definido para P;

cada M^6 es independientemente un sistema de anillo puenteado bicíclico que comprende 5-15 átomos, en donde al menos uno de los átomos es un heteroátomo;

cada M^7 es independientemente un pirid-di-ilo;

cada M^8 es independientemente anillo de cinco miembros parcialmente saturado o saturado que comprende uno o más heteroátomos y que está opcionalmente sustituido con uno o dos oxo;

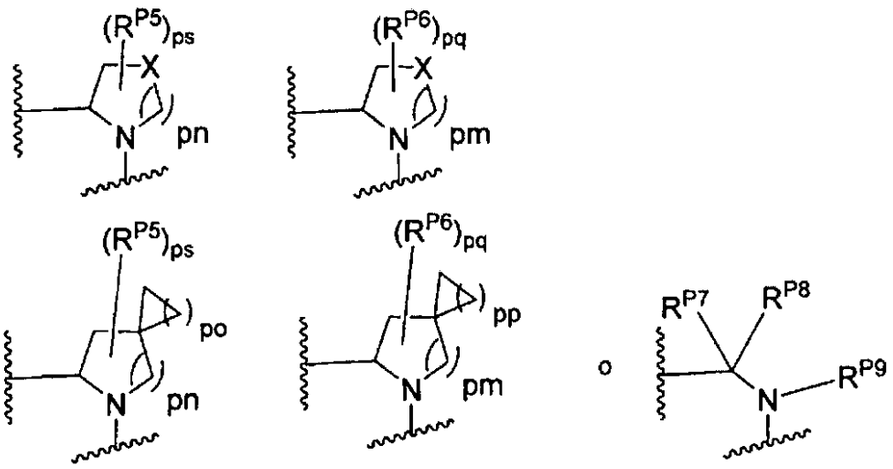
cada M^9 es independientemente un sistema de anillo heterocíclico bicíclico fusionado saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más R^{P11};

cada M^{10} es independientemente un grupo heteroarilo de cinco miembros;

cada M^{11} es independientemente un sistema de anillo heterocíclico tric+icilo fusionado saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halo, $-R^{M7}$, $-OR^{M7}$, $-SR^{M7}$, $-N(R^{M7})_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-OCF_3$,-CN, $-NO_2$, $-N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$, $-C(=O)R^{M7}$, $-OC(=O)R^{M7}$, $-C(O)OR^{M7}$, $-C(=O)NR^{M7}$, $-S(=O)R^{M7}$, $-S(=O)_2OR^{M7}$, $-S(=O)_2R^{M7}$, $-OS(=O)_2OR^{M7}$, o $-S(=O)_2NR^{M7}$;

cada R^{M7} es independientemente -H, alquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclo;

cada P^0 es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn o pm es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

cada R^{P5} y R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; R^{Pa} y R^{Pb} son cada

uno independientemente H, alquilo, arilo, o arilalquilo; o R^{Pa} y R^{Pb} tomados junto con el átomo al cual están unidos, forman un heterociclo;

pq y ps son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

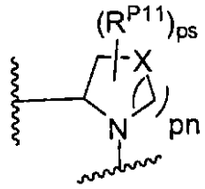
pm y pn son independientemente 0, 1, o 2;

po y pp son independientemente 1, 2, o 3;

R^{P7} y R^{P8} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, alcoxialquilo, alquilo, haloalquilo, y ($NR^{Pa}R^{Pb}$)alquilo; o R^{P7} y R^{P8}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo saturado de cinco o seis miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de NR^{Pz}, 0, y S; en donde R^{Pz} se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R^{P9} se selecciona de hidrógeno y alquilo;

cada P^1 es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

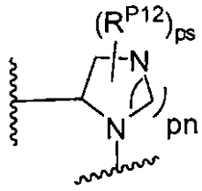
al menos un R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi,

cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo, -$NR^{hh}R^h$, ($NR^{hh}R^h$)alquilo, ($NR^{hh}R^h$)carbonilo, en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros; en donde cada R^{hh} es independientemente arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heteroarilsulfonilo, -$S(=O)_2R^h$, -$C(=O)R^h$, -$C(=O)NR^hR^h$; y el resto de R^{P11} son seleccionados independientemente de R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

ps es 1, 2, 3, o 4;

pn es 0, 1, o 2;

cada P^2 es independientemente:



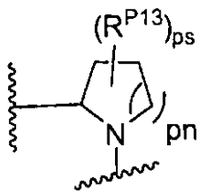
en donde:

cada R^{P12} se selecciona independientemente de R^{P5}, R^{P11},-C(=O)OR^h, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

ps es 1, 2, 3, o 4;

pn es 0, 1, o 2;

cada P^3 es independientemente un anillo de la formula:



en donde:

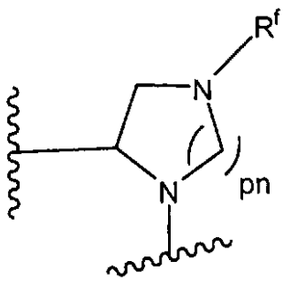
el anillo está sustituido con uno o más grupos oxo;

cada R^{P13} se selecciona independientemente de R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

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

pn es 0, 1, o 2;

cada P^4 es independientemente un ring de la formula:



en donde:

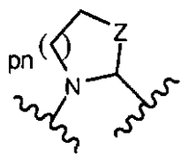
el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{P14} que son seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar

opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; y cuando dos grupos R^{P14} que están unidos al mismo carbono, cuando son tomados junto con el carbono al cual están unidos, pueden forman un anillo monocíclico o heterocíclico de 3-6 miembros;

pn es 0, 1, o 2;

cada R^f es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; o cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíciclo de 4-15 miembros;

cada P^5 es independientemente un anillo de la formula:



en donde:

el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{P15} que son seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de

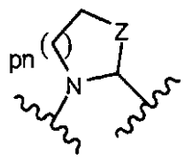
carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; y cuando dos grupos R^{P15} que están unidos al mismo carbono, cuando son tomados junto con el carbono al cual están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-6 miembros;

pn es 0, 1, o 2;

Z es O, S, S(=O), $S(=O)_2$, o NR^f;

cada R^f es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; o cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^6 es independientemente un anillo de la formula:



en donde:

el anillo está sustituido con uno o más oxo y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{P16} que son seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo

fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

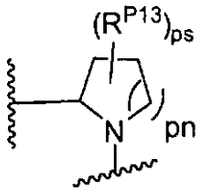
Z es O, S, S(=O), $S(=O)_2$, o NR^f ;

pn es 0, 1, o 2;

cada R^f es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; o cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^7 es un anillo heterocíclico bicíclico de 5-15 miembros puenteado que está unido al resto del compuesto de formula I mediante un enlace a N y mediante un enlace a C; en donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{P6} y R^{P11};

cada P^8 es independientemente un anillo de la formula:



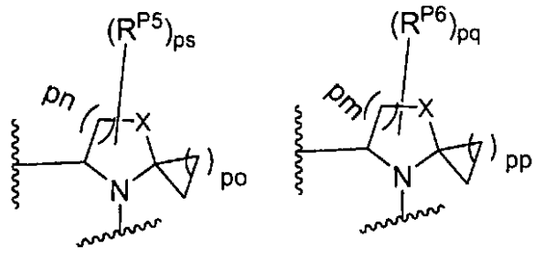
en donde:

ps es 2, 3, 4, 5, o 6;

pn es 0, 1, o 2;

cada R^{P13} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo; en donde en al menos un caso de dos grupos R^{P13} que están unidos al mismo carbono, son tomados junto con el carbono al cual están unidos y formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

cada P^{10} es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn o pm es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

cada R^{P5} y R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo

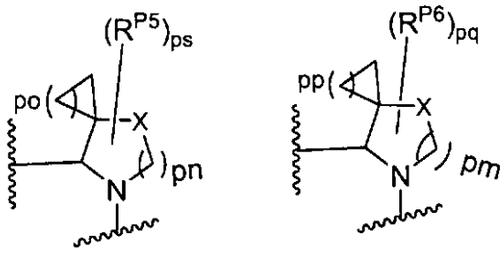
puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq y ps son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm y pn son independientemente 0, 1, o 2;

po y pp son independientemente 1, 2, o 3;

cada P^{11} es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$; siempre que cuando pn o pm es 0, X se selecciona de CH_2, CHR^{P10}, y $C(R^{P10})_2$;

cada R^{P10} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

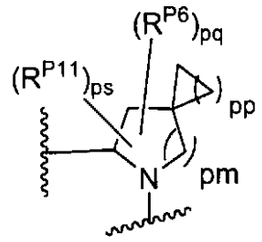
cada R^{P5} y R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq y ps son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm y pn son independientemente 0, 1, o 2;

po y pp son independientemente 1, 2, o 3;

cada P^{12} es independientemente:



en donde:

cada R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm es independientemente 0, 1, o 2;

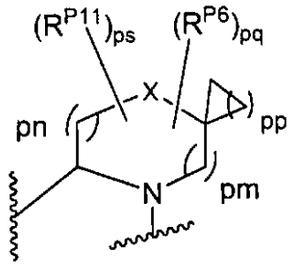
pp es independientemente 1, 2, o 3;

ps es 1, 2, 3, o 4;

R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$alquilo, $(NR^{hh}R^h)$carbonilo, en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo,

alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíciclo de 4-15 miembros; en donde cada R^{hh} es independientemente arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, NR^hR^hsulfonilo, heteroarilsulfonilo, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; y el resto de R^{P11} son seleccionados independientemente de R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^{13} es independientemente:



en donde:

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2, o NR^h;

cada R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm y pn son independientemente 0, 1, o 2 pero la suma de pn y pm es mayor que cero;

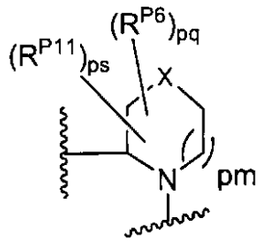
pp son independientemente 1, 2, o 3;

ps es 1, 2, 3, o 4;

cada R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclilo, $-NR^{hh}R^h$, $(NR^{hh}R^h)$alquilo, $(NR^{hh}R^h)$carbonilo, en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros; en donde cada R^{hh} es independientemente arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heteroarilsulfonilo, $-S(=O)_2R^h$, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$, R^{P5}, ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi, ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi,

heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclil; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada P^{14} es independientemente:



en donde:

el anillo está sustituido con uno o más grupos oxo;

X es NR^f;

cada R^f es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo, $-S(=O)_2NR^hR^h$, $-S(=O)_2R^h$, $C(=O)R^h$, $C(=O)OR^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sulfonilalquilo; o cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

cada R^{P6} se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, halo, haloalquilo, hidroxi, y $-NR^{Pa}R^{Pb}$, en donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo fusionado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en donde el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

pq es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

pm es independientemente 0, 1, o 2;

ps es 1, 2, 3, o 4;

R^{P11} se selecciona independientemente de ciano, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (NR^hR^h)sulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, haloalcoxi, alcoxialquiloxi, haloalcoxialquiloxi, cicloalquioxialquiloxi ariloxialquiloxi, heteroariloxiaquiloxi, heterociclooxialquiloxi, (NR^hR^h)alquiloxi, cianoalcoxi, cianocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, oxo, heterociclil; en donde cada R^h es independientemente -H, alquilo, alcoxiamino, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterociclioxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, o sulfonilalquilo; y cuando dos grupos R^h están presentes, entonces se pueden juntar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4-15 miembros;

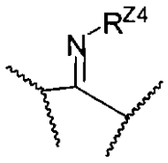
cada $-Z^0-$ es $-C(=O)-$ o $-C(=S)-$;

cada $-Z^1-$ es independientemente un enlace, o $-C(R^{Z1})_2-$; en donde cada R^{Z1} es independientemente H, alquilo, haloalquilo, o halo;

cada $-Z^2-$ es independientemente cicloalquilo(C_3-C_8) saturado o parcialmente insaturado que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

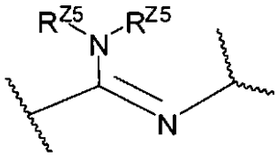
cada $-Z^3-$ es independientemente anillo heterocíciclo o heteroarilo de 4-8 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada $-Z^4-$ es independientemente:



en donde cada R^{Z4} es independientemente H, alquilo, ciano, arilo, o heteroarilo;

cada $-Z^5-$ es independientemente:



en donde cada R^{Z5} es independientemente H, alquilo, ciano, arilo, o heteroarilo; o dos R^{Z5}s junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíciclo de 4-8 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más oxo y con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{A1} y R^{A3};

cada $-Z^6-$ es independientemente $-C(R^{Z1})-$ y está con doble enlace a un carbocíclico P; en donde R^{Z1} es independientemente H, alquilo, haloalquilo, o halo;

cada E^0 es independientemente $-NR^{Ec}R^{Ed}$ en donde

R^{Ec} y R^{Ed} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alqueniloxicarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxicarbonilo, heterociclilo, heterociclilalcoxicarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, (NR^eR^f)alquilo, (NR^eR^f)alquilcarbonilo, (NR^eR^f)carbonilo, (NR^eR^f)sulfonilo, -C(NCN)OR', y - C(NCN)NR^XR^Y, en donde R' se selecciona de alquilo y fenilo no sustituido, y en donde la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterociclilalquilo, y el heterociclilalquilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con un grupo $-NR^eR^f$; y en donde el arilo, la parte arilo del arilalcoxicarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxicarbonilo, y el arilsulfonilo, el heterociclilo, la parte heterociclilo del heterociclilalcoxicarbonilo, el heterociclilalquilo, el heterociclilalquilcarbonilo, el heterociclilcarbonilo, y el heterocicliloxicarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

cada E^1 es independientemente $-OC(=O)NR^{Ee}R^{Ef}$ en donde cada R^{Ee} y R^{Ef} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alqueniloxicarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxicarbonilo, heterociclilo, heterociclilalcoxicarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, (NR^eR^f)alquilo, (NR^eR^f)alquilcarbonilo, (NR^eR^f)carbonilo, (NR^eR^f)sulfonilo,

-C(NCN)OR', y - C(NCN)NR^XR^Y, en donde R' se selecciona de alquilo y fenilo no sustituido, y en donde la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterociclilalquilo, y el heterociclilalquilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con un grupo -NR^eR^f; y en donde el arilo, la parte arilo del arilalcoxicarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxicarbonilo, y el arilsulfonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalcoxicarbonilo, el heterociclilalquilo, el heterociclilalquilcarbonilo, el heterociclilcarbonilo, y el heterocicliloxicarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro; o en donde R^{Ee} y R^{Ef}, junto con el átomo de nitrógeno al cual estánunidos, forman un heterociclo;

cada V^0 es independientemente H, alquilo, arilalquilo, alquenilo, CO, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, alcoxialquilcarbonilalquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilsulfanilalquilo, arialcoxialquilcarbonilalquilo, carboxialquilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilalquilo, hidroxialquilo, NRRCOalquilo, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo;
y en donde en el arilalquilo, el alquilo puede estar sustituido con hasta tres grupos arilo, y la parte alquilo del arilalquilo está además opcionalmente susituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquiocarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxi;
y la parte arilo puede estar sustituida con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, -NR^XR^Y, -(NR^XR^Y)alquilo, oxo, y -$P(O)OR_2$, en donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno

y alquilo; y en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no están sustituidas y en donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

y el heterociclilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^XR^Y$, (NR^XR^Y)alquilo, y oxo, en donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no están sustituidas y en donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo; la parte arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro;

cada V^1 es independientemente cianoalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^2 es independientemente haloalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y

$NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^3 es independientemente alquilo, que está sustituido con uno o más oxo, y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, halo, arilo, alquenilo, y ciano;

cada V^4 es independientemente haloalcoxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^5 es independientemente alquilsulfonilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^6 es independientemente arilsulfonilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^7 es independientemente heterociclosulfonilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^8 es independientemente espirocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^9 es independientemente espirocicloalquilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{10} es independientemente cicloalquilo bicíclico fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{11} es independientemente cicloalquilalquilo bicíclico fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{12} es independientemente cicloalquilo bicíclico puenteado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{13} es independientemente cicloalquilalquilo bicíclico puenteado, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{14} es independientemente ariloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{15} es independientemente arilalcoxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{16} es independientemente cicloalquiloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{17} es independientemente cicloalquilalquiloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{18} es independientemente heterocicloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{19} es independientemente heterocicloalquiloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{20} es independientemente heteroariloxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada V^{21} es independientemente heteroarilalquilalcoxialquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquenilo, heterociclo, heteroarilo, hidroxi, y $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$-; R^{Va} y R^{Vb} son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, alquenilo, y alquilo;

cada T^1 es independientemente un bicicloalquilo espiro, ramificado o fusionado;
cada T^2 es independientemente arilp;
cada T^3 es independientemente heteroarilo;
cada T^4 es independientemente arilalquilo;

cada T^5 es independientemente haloalquilo;
cada T^6 es independientemente heteroarilalquilo;
cada T^7 es independientemente heterociclo; y
cada T^8 es independientemente heterocicloalquilo.

22. El compuesto de la reivindicación 21 que comprende M^0-W-M^0, M^0-W-M^9, M^9-W-M^0, or M^9-W-M^9, M^{10}-W-M^0, M^0-W-M^{10}, M^{10}-W-M^9, M^9-W-M^{10}, o M^{10}-W-M^{10}.

23. El compuesto de la reivindicación 22 en donde W es W^2.

24. El compuesto de la reivindicación 22 en donde W es W^8.

25. El compuesto de la reivindicación 22 en donde W es W^{15}.

26. El compuesto de la reivindicación 22 en donde W es W^{16}.

27. El compuesto de la reivindicación 22 en donde W es W^{18}.

28. El compuesto de la reivindicación 21 que comprende M^0-A-A-M^0, M^0-A-A-M^9, M^9- A-A-M^0, o M^9-A-A-M^9. M^{10}- A-A-M^0, M^0-A-A-M^{10}, M^{10}- A-A-M^9, M^9- A-A-M^{10}, o M^{10}- A-A-M^{10}

29. El compuesto de la reivindicación 28 en donde –A-A- es –A^0-A^5-.

30. El compuesto de la reivindicación 28 en donde –A-A- es –A^0-A^{13}-.

31. El compuesto de la reivindicación 28 en donde –A-A- es –A^{13}-A^{13}-.

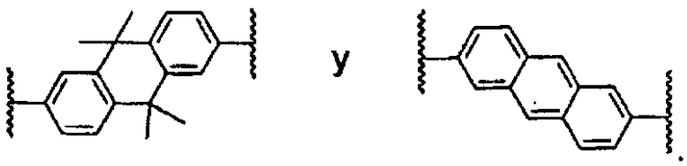
32. El compuesto de la reivindicación 28 en donde –A-A- es –A^0-A^{11}-.

33. El compuesto de la reivindicación 28 en donde –A-A- es $-A^{13}-A^{6}-$.

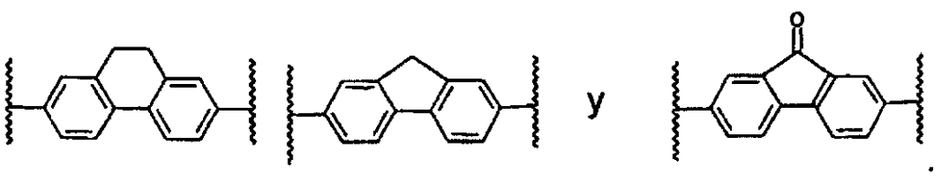
34. El compuesto de la reivindicación 21 en donde W es W^{6}.

35. El compuesto de la reivindicación 34 en donde cada X^{A} está ausente.

36. El compuesto de la reivindicación 34 o 35 en donde W^{6} se selecciona de:



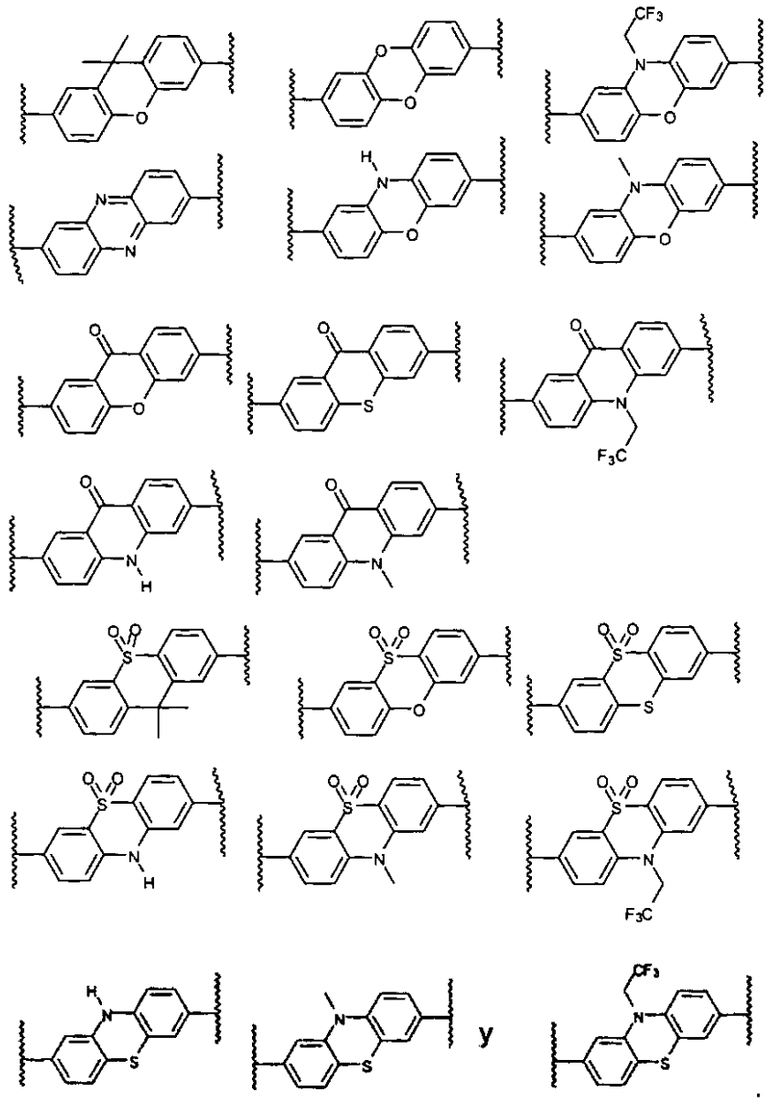
37. El compuesto de la reivindicación 34 o 35 en donde W^{6} se selecciona de:



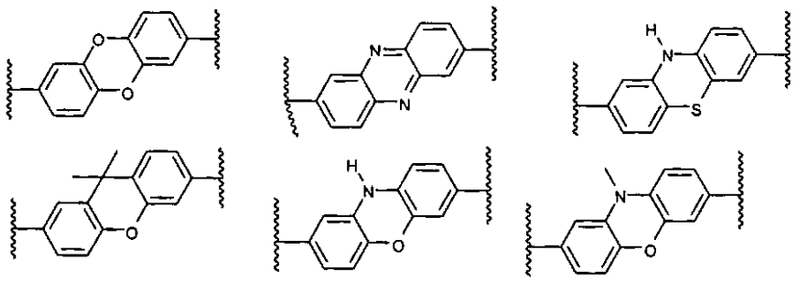
38. El compuesto de la reivindicación 21 en donde W es W^{8}.

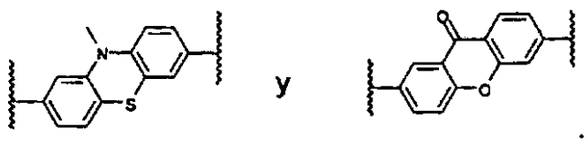
39. El compuesto de la reivindicación 38 en donde cada X^{A} está ausente.

40. El compuesto de la reivindicación 38 or 39 en donde W^{8} se selecciona de:



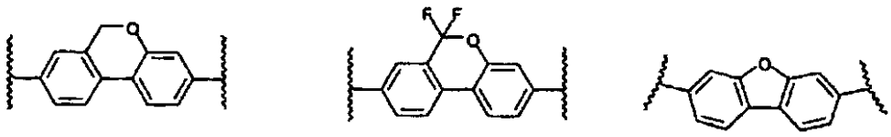
41. El compuesto de la reivindicación 38 o 39 en donde W^8 se selecciona de:



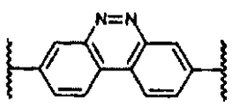


y

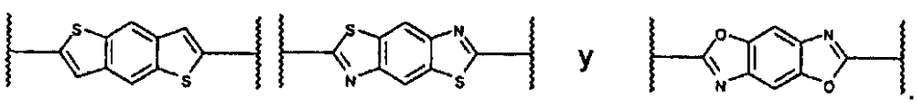
42. El compuesto de la reivindicación 38 o 39 en donde W^8 se selecciona de:



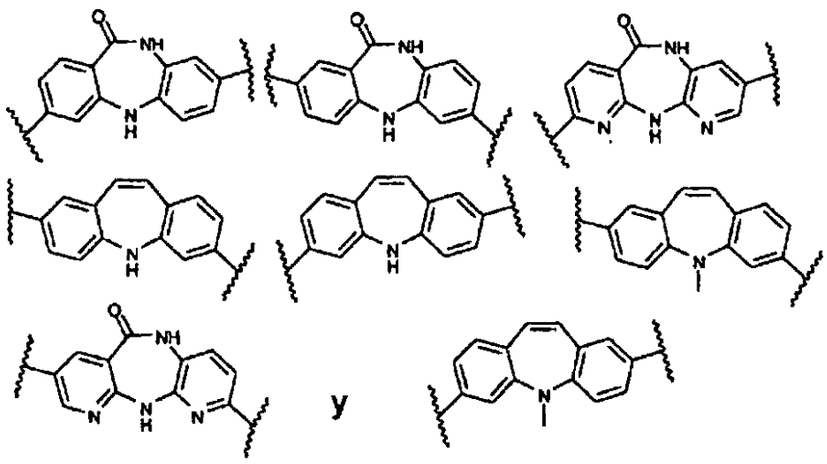
y



43. El compuesto de la reivindicación 38 o 39 en donde W^8 se selecciona de:

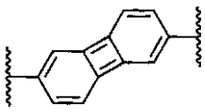


44. El compuesto de la reivindicación 38 o 39 en donde W^8 se selecciona de:



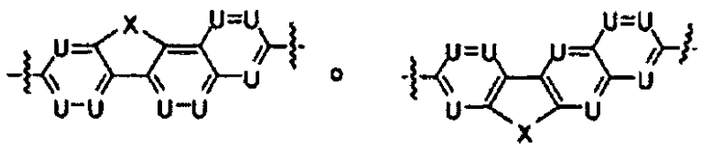
45. El compuesto de la reivindicación 21 en donde W es W^8 que no está sustituido.

46. El compuesto de la reivindicación 38 o 39 en donde W^{12} es:



47. El compuesto de la reivindicación 21 en donde W es W^{15} o W^{16}.

48. El compuesto de la reivindicación 21 en donde W es un sistema de anillo de formula:



en donde :

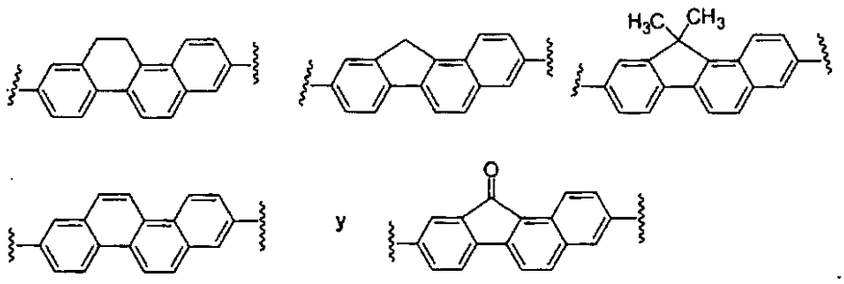
U es CH o N; y

X es $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, o $-CH=CH-$;

en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 o R^3.

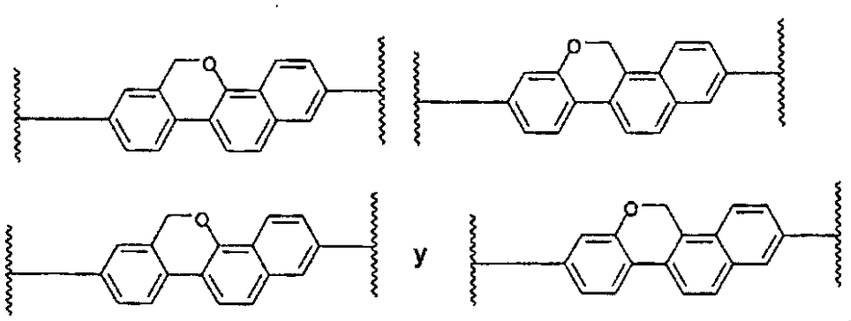
49. El compuesto de la reivindicación 21 en donde W es W^{15}.

50. El compuesto de la reivindicación 21 en donde W se selecciona de:



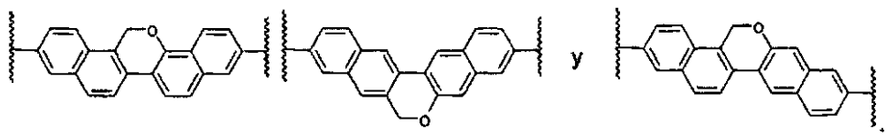
51. El compuesto de la reivindicación 21 en donde W es W^{16}.

52. El compuesto de la reivindicación 21 en donde W se selecciona de:



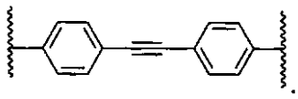
53. El compuesto de la reivindicación 21 en donde W es W^{18}.

54. El compuesto de la reivindicación 21 en donde W se selecciona de:



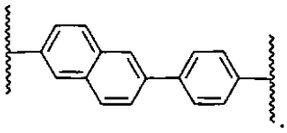
55. El compuesto de la reivindicación 21 en donde un A es A^0 y un A es A^5, en donde un X^A en el A^5 está ausente y el otro X^A en el A^5 es alquinilo.

56. El compuesto de la reivindicación 21 o 29 en donde $-A^0-A^5-$ tiene la siguiente estructura:



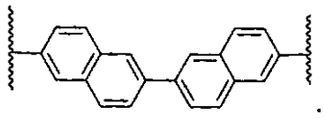
57. El compuesto de la reivindicación 21 en donde un A es A^0 y un A es A^{13}, en donde ambos X^A en el A^{13} están ausentes.

58. El compuesto de la reivindicación 21 o 30 en donde $-A^0-A^{13}-$ tiene la siguiente estructura:



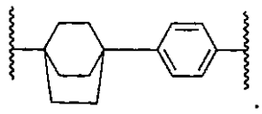
59. El compuesto de la reivindicación 21 que comprende A^{13}- A^{13}, en donde todos los X^A en ambos A^{13} están ausentes.

60. El compuesto de la reivindicación 21 o 31 en donde $-A^{13}-A^{13}-$ tiene la siguiente estructura:



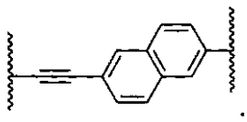
61. El compuesto de la reivindicación 21 que comprende A^0- A^{11} en donde todos los X^A tanto en el A^0 como el A^{11}, están ausentes o son alquinilo.

62. El compuesto de la reivindicación 21 o 32 en donde $-A^0-A^{11}-$ tiene la siguiente estructura:



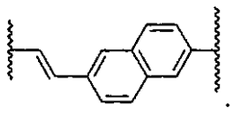
63. El compuesto de la reivindicación 21 que comprende un A^{13} y un A^6 en donde todos los X^A en el A^{13} son enlaces.

64. El compuesto de la reivindicación 21 o 33 en donde $-A^{13}-A^6-$ tiene la siguiente estructura:



65. El compuesto de la reivindicación 21 en donde W es W^2 ay dentro del W^2 un X^A está ausente y un X^A es RC=CR.

66. El compuesto de la reivindicación 21 en donde W^2 tiene la siguiente estructura:

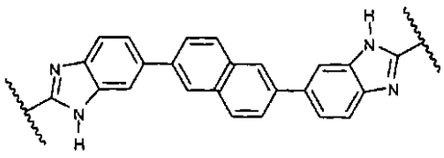


67. El compuesto de la reivindicación 21 en donde W es W^2 y dentro del W^2 un X^A está ausente y un X^A se selecciona de ausente, alquinilo, o RC=CR; y M se selecciona de M^0 o M^9.

68. El compuesto de la reivindicación 67 en donde M^0 es imidazolilo y M^9 es bencimidazolilo.

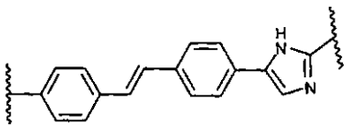
69. El compuesto de la reivindicación 21 que comprende un grupo M^9-W^2-M^9.

70. El compuesto de la reivindicación 69 en donde el grupo M^9- W^2-M^9 tiene la siguiente estructura:



71. El compuesto de la reivindicación 21 en donde A es A^0 y L es L^2.

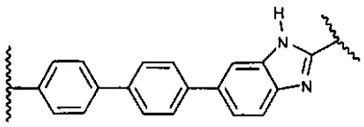
72. El compuesto de la reivindicación 71 en donde A^0-L^2 tiene la siguiente estructura:



73. El compuesto de la reivindicación 21 que comprende dos A^0 y un M es M^9.

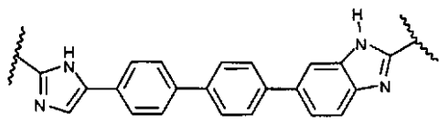
74. El compuesto de la reivindicación 21 que comprende dos A^0 y un M es M^0 y otro M es M^9.

75. El compuesto de la reivindicación 74 en donde A^0-A^0-M^9 tiene la siguiente estructura:



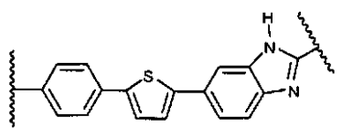
76. El compuesto de la reivindicación 21 que comprende M^0-A^0-A^0-M^9.

77. El compuesto de la reivindicación 76 en donde M^0-A^0-A^0-M^9 tiene la siguiente estructura:



78. El compuesto de la reivindicación 21 que comprende A^0-A^7-M^9.

79. El compuesto de la reivindicación 78 en donde A^0-A^7-M^9 tiene la siguiente estructura:



80. El compuesto de la reivindicación 21 que comprende uno o dos M y cada M es M^0.

81. El compuesto de la reivindicación 21 que comprende uno o dos M y cada M es imidazolilo.

82. El compuesto de la reivindicación 21 que comprende uno o dos M y cada M es M^9.

83. El compuesto de la reivindicación 21 que comprende uno o dos M y cada M es bencimidazolilo.

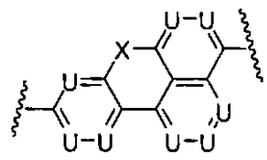
84. El compuesto de la reivindicación 21 que comprende dos M en donde un M es M^0 y un M es M^9.

85. El compuesto de la reivindicación 21 que comprende dos M en donde un M es imidazolilo y un M es bencimidazolilo.

86. El compuesto de la reivindicación 21 que comprende uno o dos L en donde cada L es L^3.

87. El compuesto de la reivindicación 21 que comprende uno o dos L en donde cada L es bencimidazolilo.

88. El compuesto de la reivindicación 21 en donde W es un sistema de anillo de formula:



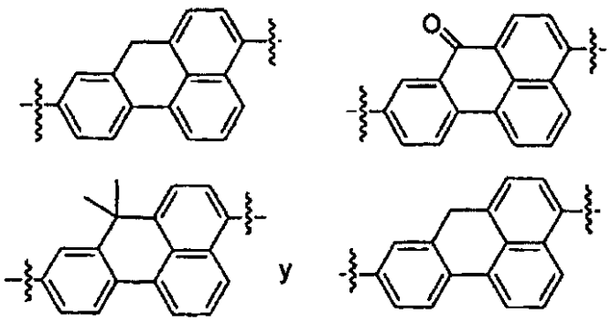
en donde :

U es CH o N; y

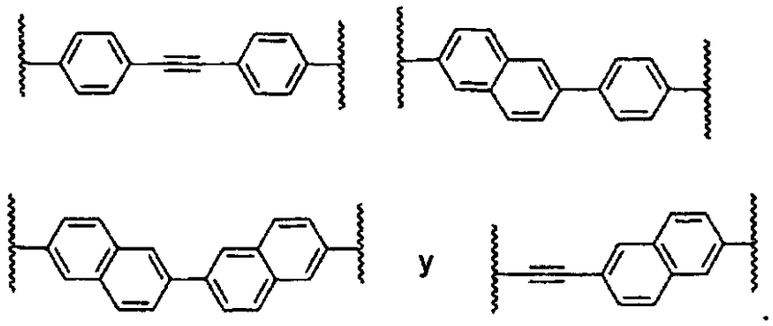
X es $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, o $-CH=CH-$;

en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más R^1 o R^3.

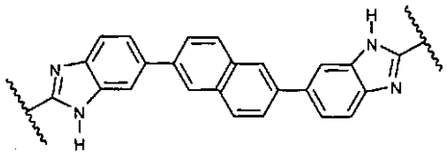
89. El compuesto de la reivindicación 21 en donde W se selecciona de:



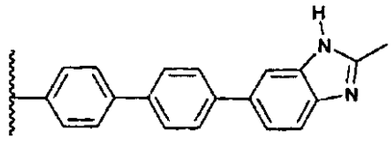
90. El compuesto de la reivindicación 21 en donde A-A se selecciona de:



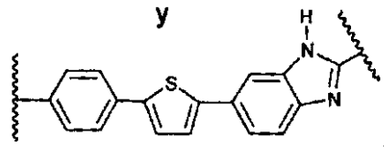
91. El compuesto de la reivindicación 21 en donde M-W-M es:



92. El compuesto de la reivindicación 21 en donde -A-L- se selecciona de:

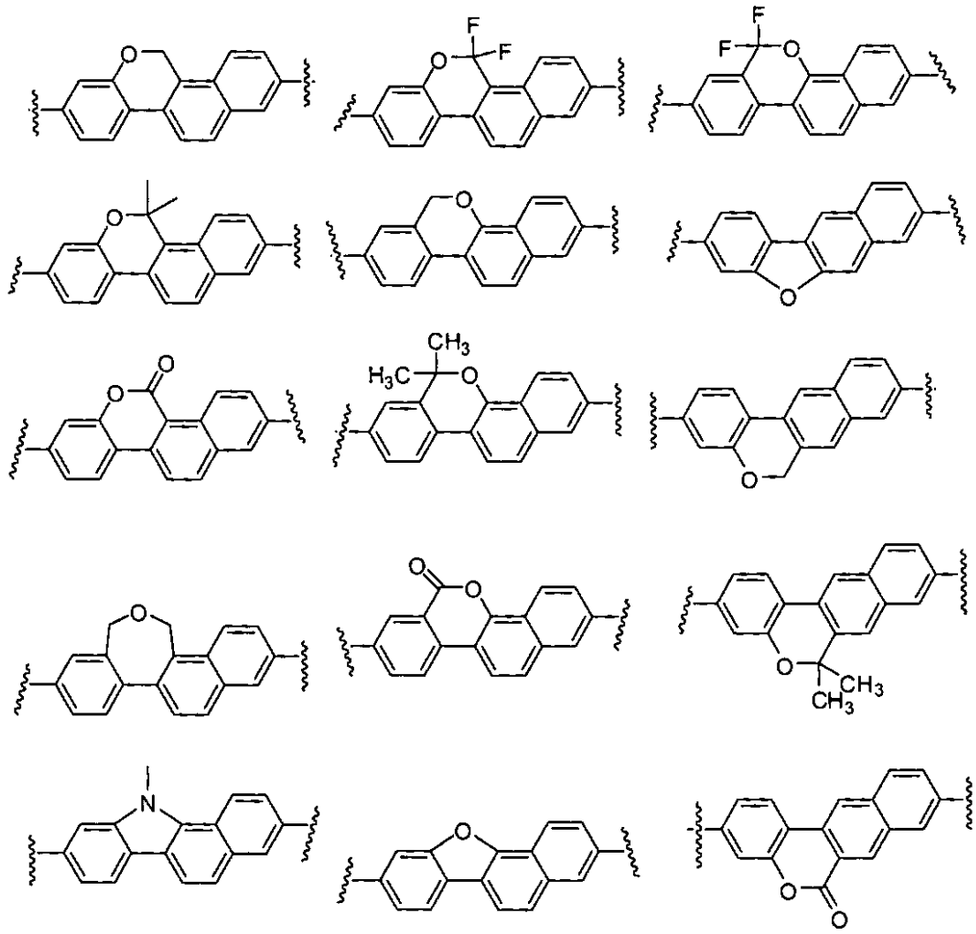


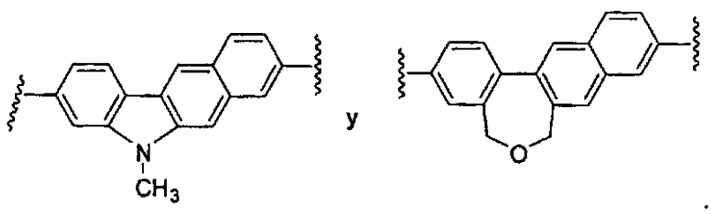
y



93. El compuesto de la reivindicación 21 en donde el compuesto de formula I tiene la formula E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E .

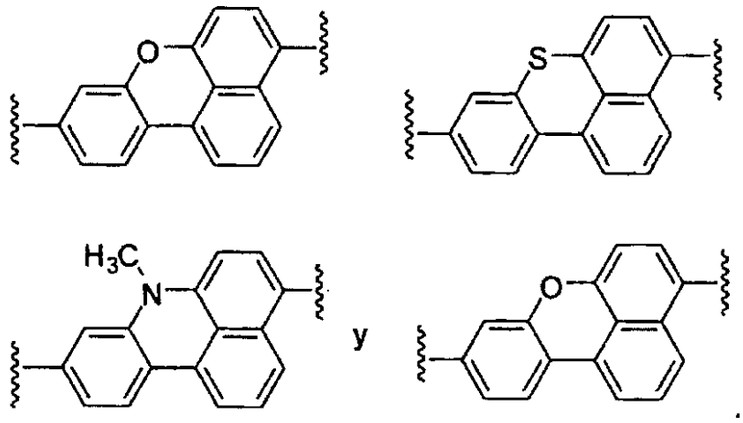
94. El compuesto de la reivindicación 21 en donde W se selecciona de:





95. El compuesto de la reivindicación 21 en donde W es W^{17}.

96. El compuesto de la reivindicación 21 en donde W se selecciona de:



97. El compuesto de la reivindicación 21 en donde el compuesto de formula I tiene la formula J-M-W-M-J.

98. El compuesto de la reivindicación 21 en donde el compuesto de formula I tiene la formula E-V-Z-P-M-W-M- P-Z-V-E.

99. El compuesto de la reivindicación 21 en donde el compuesto de formula I tiene la formula E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E.

100. El compuesto de la reivindicación 21 en donde el compuesto de formula I tiene la formula E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E.

101. El compuesto de la reivindicación 21 que tiene la estructura E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E

102. El compuesto de la reivindicación 21 que tiene la estructura E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E

103. El compuesto de la reivindicación 102 en donde –M-W-M- se selecciona de M^0-W-M^0, M^0-W-M^9, M^9-W-M^0, y M^9-W-M^9.

104. El compuesto de la reivindicación 102 en donde –M-W-M- se selecciona de M^{10}-W-M^0, M^0-W-M^{10}, M^{10}-W-M^9, M^9-W-M^{10}, y M^{10}-W-M^{10}.

105. El compuesto de la reivindicación 100 en donde –M-A-A-M- se selecciona de M^0-A-A-M^0, M^0-A-A-M^9, M^9-A-A-M^0, y M^9-A-A-M^9.

106. El compuesto de la reivindicación 100 en donde –M-A-A-M- se selecciona de M^{10}-A-A-M^0, M^0-A-A-M^{10}, M^{10}-A-A-M^9, M^9-A-A-M^{10}, y M^{10}-A-A-M^{10}.

107. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-106 en donde cada E es E^0.

108. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-106 en donde cada E es -NHC(=O)Oalquilo.

109. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-106 en donde cada E es metoxicarbonilamino.

110. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-109 en donde cada V es V^0.

111. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-109 en donde cada V es alquilo.

112. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-109 en donde cada V es isopropilo.

113. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-109 en donde cada V es V^2.

114. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-109 en donde cada V es haloalquilo.

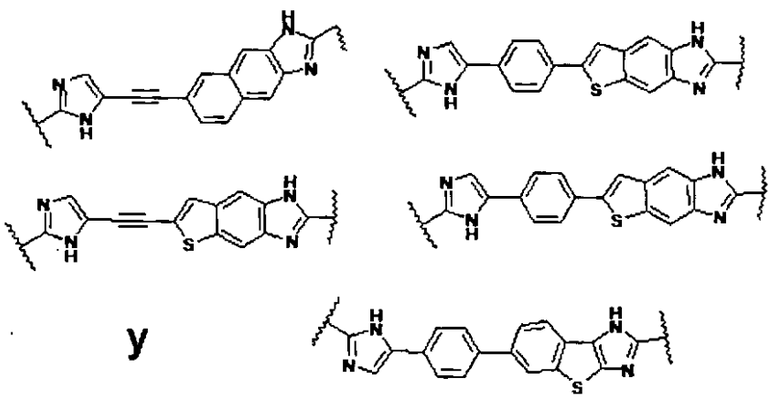
115. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-114 en donde cada Z es Z^0.

116. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-114 en donde cada Z es –C(=O)-.

117. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-116 en donde cada M es independientemente un anillo heteroarilo de 5 miembros.

118. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-116 en donde cada M es 2,5-imidazoldiilo.

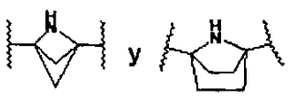
119. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21 y 107-116 en donde -M-A-L- se selecciona de:



y

120. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21 y 107-116 en donde M es M^6.

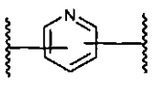
121. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21 y 107-116 en donde M se selecciona de:



y

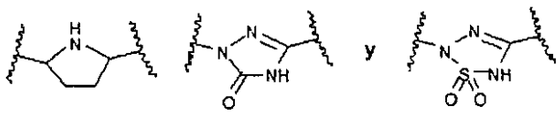
122. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21 y 107-116 en donde M es M^7.

123. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21 y 107-116 en donde M es:



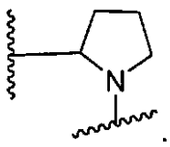
124. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21 y 107-116 en donde M es M^8.

125. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21 y 107-116 en donde M es:

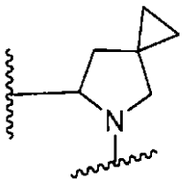


126. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es P^0.

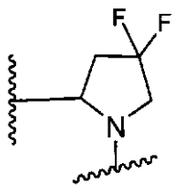
127. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es



128. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es



129. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es



130. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es P^1.

131. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es P^2.

132. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es P^2; y pn es 1.

133. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es P^2; pn es 1; y R^{P12} se selecciona independientemente de alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heterociclilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, $-C(=O)R^h$, $-C(=O)NR^hR^h$; $-C(=O)OR^h$, y haloalquilo.

134. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es P^3; pn es 1 y ps es cero.

135. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es P^5.

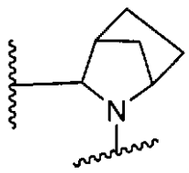
136. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es P^5; pn es 1; y Z es O, S, S(=O), $S(=O)_2$, o NR^f.

137. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es P^6.

138. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es P^6; pn es 1; y Z es O, S, S(=O), $S(=O)_2$, o NR^f.

139. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es P^7 en donde P^7 es un sistema de anillo [2.2.1] o [2.2.2].

140. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es

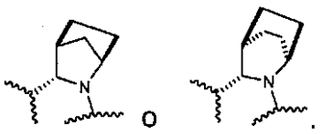


opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{P6} y R^{P11}.

141. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es

opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{P6} y R^{P11}.

142. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es



opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de R^{P6} y R^{P11}.

143. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es P^8.

144. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es P^8; y pn es 1.

145. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es P^8; pn es 1; y ps es 2.

146. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es P^{10}.

147. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es P^{10}; pn es 1; y X es O, S, S(=O), $S(=O)_2$, CHR^{P10}, o $C(R^{P10})_2$.

148. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es P^{10}; pn es 1; po es 1; y X es O, S, S(=O), $S(=O)_2$, CHR^{P10}, o $C(R^{P10})_2$.

149. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es P^{10}; pn es 1; po es 1; ps es 0; y X es O, S, S(=O), $S(=O)_2$, CHR^{P10}, o $C(R^{P10})_2$.

150. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es P^{11}.

151. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es P^{11}; pn es 1; po es 1; ps es 0; y X es O, S, S(=O), $S(=O)_2$, CHR^{P10}, o $C(R^{P10})_2$.

152. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es P^{12}.

153. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es P^{12}; pm es 1; y pp es 1.

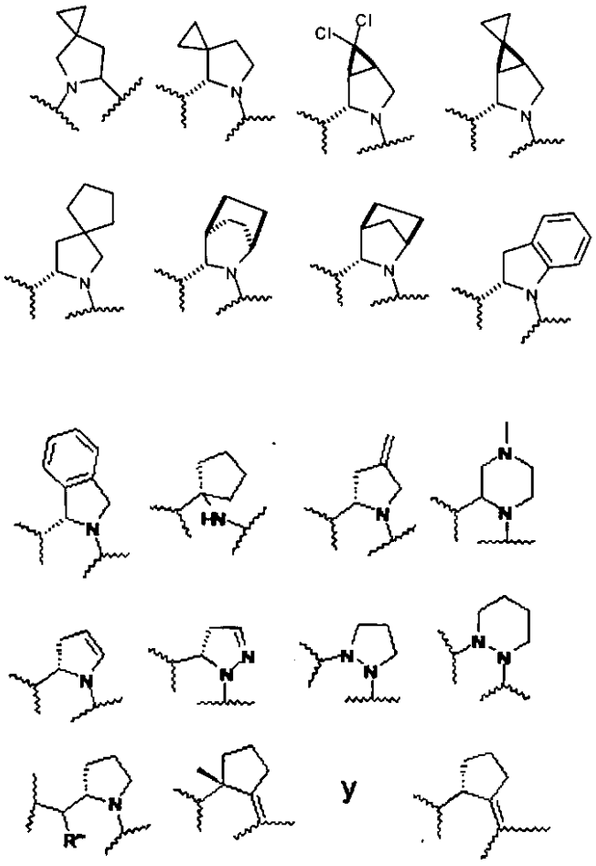
154. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es P^{13}.

155. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es P^{13}; pm es 1; po es 0; ps es 0; pp es 1; pq es 0; y X es O, S, o $S(=O)_2$.

156. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es P^{14}.

157. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P es P^{14}; pm es 0; y pq es 0.

158. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 21-125 en donde P se selecciona de:



159. El compuesto de formula I como se describe en la reivindicación 21 que es un compuesto que tiene una formula seleccionada de: T-P-Y-P-T; T-P-Y-J; J-Y-J; T-P-Y-P-Z-R9; R9-Z-P-Y-P-Z-R9; J-Y-P-Z-R9; T-P-Y-P-Z-V-E; E-V-Z-P-Y-P-Z-V-E; J-Y-P-Z-V-E; R9-Z-P-Y-P-Z-V-E; T-P-L-L-P-T; T-P-L-L-J; J-L-L-J; T-P-L-L- P-Z-R9; R9-Z-P-L-L-P-Z-R9; J-L-L-P-Z-R9; T-P-L-L-P-Z-V-E; E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E; J-L-L-P-Z-V-E; R9-Z-P-L-L-P-Z-V-E; T-P-M-A-L-P-T; T-P-M-A-L-J; J-M-A-L-J; T-P-M-A-L-P-Z-R9; R9-Z-P-M-A-L-P-Z-R9; J-M-A-L-P-Z-R9; T-P-M-A-L-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E; J-M-A-L-P-Z-V-E; J-M-A-L-P-T; R9-Z-P-M-A-L-J; R9-Z-P-M-A-L-P-T; R9-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-A-L-J; E-V-Z-P-M-A-L-P-T; E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-R9; T-P-M-A-A-M-P-T; T-P-M-A-A-M-J; J-M-A-A-M-J; T-P-M-A-A-M-P-Z-R9; R9-Z-P-M-A-A-M-P-Z-R9; J-M-A-A-M-P-Z-R9; T-

P-M-A-A-M-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E; J-M-A-A-M-P-Z-V-E; R9-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E; T-P-M-W-M-P-T; T-P-M-W-M-J; J-M-W-M-J; T-P-M-W-M-P-Z-R9; R9-Z-P-M-W-M-P-Z-R9; J-M-W-M-P-Z-R9; T-P-M-W-M-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E; J-M-W-M-P-Z-V-E; R9-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E; T-P-M-M-P-T; T-P-M-M-J; J-M-M-J; T-P-M-M-P-Z-R9; R9-Z-P-M-M-P-Z-R9; J-M-M-P-Z-R9; T-P-M-M-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-M-P-Z-V-E; J-M-M-P-Z-V-E; R9-Z-P-M-M-P-Z-V-E; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

160. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-159 en donde el compuesto de formula (I) es un compuesto de formula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), o (Ie).

161. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-160 que es un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

162. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-160 o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo; y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

163. La composición farmacéuticade acuerdo con la reivindicación 162 para uso en el tratamiento de trastornos asociados con el VHC.

164. La composición farmacéutica de la reivindicación 162, que comprende además al menos un agente terapeutico adicional.

165. La composición farmacéutica de la reivindicación 164, en donde dicho agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste de interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de proteasa NS3, inhibidores de polimerasa NS5b, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores,

inhibidores no nucleósidos de VHC, y otros fármacos para el tratamiento del VHC.

166. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 162, que comprende además un análogo nucleósido.

167. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 166, que comprende además un interferon o interferon pegilado.

168. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 167, en donde dicho análogo nucleósido se selecciona de ribavirina, viramidina, levovirina, un L-nucleósido, e isatoribina y dicho interferon es α-interferon o interferon pegilado.

169. Un método para el tratamiento de trastornos asociados con la hepatitis C, dicho método comprende administrar a un individuo una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-160 o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo.

170. Un compuesto como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-160 o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo para uso en terapia médica.

171. Uso de un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-160 o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo para preparar un medicamento para el tratamiento de la hepatitis C o un trastorno asociado con la hepatitis C en un animal.

172. Un compuesto como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-160 o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo para uso

en el tratamiento profiláctico o terapeutico de la hepatitis C o un trastorno asociado con la hepatitis C.

173. Un compuesto novedoso o método sintético como se describe aquí.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-164618- -00000-0000

Fecha: 2011-11-30 11:40:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 1483

Act: 411 PRESENTACION Folios: 1467

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

☐	Indicación que solicita una patente
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art .33 Decisión 486/00, Circular Única**

(1) ☒	Indicación que se solicita una PCT
(52) ☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capitulo descriptivo, reivindicatorio, resume)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes.
(2) ☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que Incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación grafica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐