Cm

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

No. 14-017016- -00000-0000

Fecha: 2014-01-28 15:19:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-116472- -00003-0000

Fecha: 2014-01-28 15:19:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 25

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA
República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DIVISIONAL DE PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. **13 116472**

54. TITULO: **COMPUESTOS ANTIVIRALES**

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL:

71. SOLICITANTE: **ABBVIE INC.**

DOMICILIO: **1 North Waukegan Road, North Chicago, IL 60064, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

74. APODERADO: **Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.**

22. BOGOTA, D.C., 28 ENE. 2014

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 14-017016- -00000-0000
Fecha: 2014-01-28 15:19:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-116472- -00003-0000
Fecha: 2014-01-28 15:19:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 25

DIRECCION DE I
CONVERSION, DIVISIO

1. Identificación del Trámite

- [ ] **Conversión** [ ]
- [X] Patente de Invención
- [ ] Patente de Modelo de Utilidad
- [ ] Registro de Diseño Industrial
- [ ] Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural [ ] Persona Jurídica [X]

ABBVIE INC.
Nombre o Denominación / Nombre social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa Micro [ ] Pequeña [ ] Mediana [ ] Otra [ ]

Documento de identificación: [ ] C.C. [ ] C.E. [ ] NIT [ ] Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución		Dirección del titular	Ciudad
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		**1 North Waukegan Road**	**North Chicago, IL 60064**
Dirección electrónica		No. Fax	Número telefónico

[ ] Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO — Apellidos y Nombre
39.779.654 de Bogotá — Documento de Identificación
70.819 de C.S.J. — T.P. No.

Dirección del representante			Ciudad
Calle 94 A No. 7 A - 09			**Bogotá**
Dirección electrónica		No. Fax	Número telefónico
info@castellanosyco.co		**7 550158**	**7 560770**

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo general _____

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente	Expediente 13 116472	Expediente
De:	No. de Divisional UNO (1)	De:
A:		A:

5. Comprobante de Pago No. 14-008318 , 14-008319 **Fecha** Enero 24 de 2014

6. Anexos

- [X] Comprobante de pago de la tasa
- [X] Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- [ ] Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- [ ] Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- [X] CD-R que contiene texto de la descripción, reivindicaciones y resumen

7. Firma

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Nombre y Apellidos

Firma

39.779.654 de Bogotá **C.C.**

70.819 C.S.J. **T.P.**

P3272 - SOLICITUD DIVISIONAL DE LA P2826

28 ENE. 2014

COLOMBIA

PODER

El (los)

AbbVie Inc.

Domiciliados en

1 North Waukegan Road, North Chicago, IL 60064, EE. UU.

Nombran por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A.** abogadas con oficinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia

para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso –administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fabrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
b) Para la obtención de registros sanitarios;
c). Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy Enero 8 de 2013

en North Chicago, Illinois

por AbbVie Inc.
Perry C. Siatis – Secretaria Asistente
(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned

AbbVie Inc.

Of

1 North Waukegan Road, North Chicago, IL 60064, USA

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA **CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS** a. attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá- Colombia, to obtain the protection of my (our Industrial Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

a) Obtainment of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of trade names and ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
b) For the obtainment of Sanitary registrations;
c) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us;

In all the above matters they may substitute this power of attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this 8th day of Jan. 2013
in North Chicago, Illinois
by Perry C. Siatis, Assistant Secretary
(Notary shall execute on the other side)
(Consular legalization or apostille is required) For AbbVie Inc.

CASTELLANOS & CO
ABOGADOS COLOMBIA
Calle 94A No. 7A-09. P.O.Box 5349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / - Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyco.com

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia: 2020	Fecha: ____/____/____ AAAA MM DD 2014	Recorrido: 3.

Tipo de Radicación: Entrada: X Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador: | Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13-116472	3	2
2	14-17016	0	7
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	*Soporte Documental*
X	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
El CD Anexo Contiene un total de 1 Archivo.
1 en Formato pdf, el Cual Fue procesado.

Finalizado.

COMPUESTOS ANTIVIRALES

Esta Solicitud invoca la prioridad de la Solicitud de la Patente de los EE.UU. N° Acta: 13/100.827, presentada el 4 de mayo, 2011, la Solicitud Provisional de Patente de los EE.UU. N° Acta: 61/446.800, presentada el 25 de febrero, 2011, la Solicitud de Patente de los EE.UU. N° Acta: 12/964.027, presentada el 9 de diciembre, 2010, y la Solicitud de Patente de los EE.UU. N° Acta: 12/903.822, presentada el 13 de octubre, 2010, cuya divulgación completa se incorpora a la presente a modo de referencia.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con compuestos eficaces para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C ("HCV"). La presente invención también se relaciona con composiciones que comprenden estos compuestos y con métodos de uso de estos compuestos para tratar una infección por HCV.

ANTECEDENTES

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

La proteína no estructural NS5A es una fosfoproteína asociada a membrana presente en las formas basalmente fosforiladas e hiperfosforiladas. Es un componente crítico de la replicación del HCV y se cree que ejerce múltiples funciones en diversas etapas del ciclo de vida viral. Una proteína NS5A de longitud completa comprende tres dominios, a saber, el Dominio I, el Dominio II y el Dominio III. El Dominio I (residuos 1 a 213) contiene un motivo de unión a zinc y una hélice anfipática N-terminal que puede promover la asociación a membrana. El Dominio II (residuos 250 a 342) tiene funciones reguladoras, tales como interacciones con las proteína quinasas PKR y PI3K, así como NS5B, y también contiene a la región determinante de sensibilidad al interferón. El Dominio III (residuos 356 a 447) cumple un rol en el ensamblaje del virión infeccioso, y puede ser modulado por fosforilación dentro del dominio. La NS5A ha sido identificada como un blanco terapéutico promisorio para el tratamiento del HCV.

RESUMEN

La presente invención está dirigida a compuestos de las fórmulas I, IA, IB, IC, ID, IE, IF y IG y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos y las sales pueden inhibir la replicación del HCV y por ello son de utilidad para el tratamiento de una infección por HCV.

La presente invención también está dirigida a composiciones que comprenden los compuestos o las sales de la presente invención. Las composiciones también pueden incluir agentes terapéuticos adicionales, tales como inhibidores de helicasa del HCV, inhibidores de polimerasa del HCV, inhibidores de proteasa del HCV, inhibidores de NS5A del HCV, inhibidores de CD81, inhibidores de ciclofilina o inhibidores del sitio interno de entrada a ribosomas (IRES).

La presente invención está dirigida además a métodos de uso de los compuestos o las sales de la presente invención para inhibir la replicación del HCV. Los métodos comprenden el contacto de células infectadas con el virus del HCV con un compuesto o una sal de la presente invención, inhibiendo de esa manera la replicación del virus del HCV en las células.

Además, la presente invención está dirigida a métodos de uso de los compuestos o sales de la presente invención, o de composiciones que comprenden a los mismos, para tratar una infección por HCV. Los métodos comprenden administrar un compuesto o una sal de la presente invención, o una composición farmacéutica que comprende al mismo, a un paciente que lo necesita, reduciendo de esa manera el nivel en sangre o tejidos del virus del HCV en el paciente.

La presente invención también está dirigida al uso de los compuestos o sales de la presente invención en la elaboración de medicamentos para el tratamiento de una infección por HCV.

Además, la presente invención está dirigida a procesos de elaboración de los compuestos o las sales de la invención.

Otras características, objetos y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la descripción detallada, si bien indica las realizaciones preferidas de la invención, solamente se ofrece a modo ilustrativo, no en un sentido limitativo. Los diversos cambios y modificaciones que se pueden efectuar dentro del alcance de la invención resultarán evidentes para los especialistas en la técnica a partir de la descripción detallada.

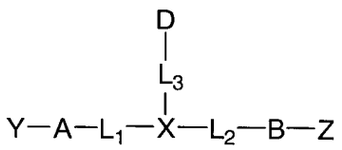
DESCRIPCIÓN DETALLADA

Tellinghuisen et al., Nature 435: 374-379 (2005), describen una estructura cristalina de la proteína NS5A en la cual hay dos monómeros NS5A empaquetados como un dímero por medio de contactos cercanos a los extremos N-terminales de las moléculas. En WO2006093867 se postula el uso de la estructura cristalina de la proteína NS5A junto con modelación computada para diseñar o seleccionar inhibidores de NS5A.

Para mejorar las interacciones con la proteína NS5A, se han diseñado muchos inhibidores de NS5A para que tengan estructuras diméricas o de tipo dímero. Por ejemplo, en WO2006133326 (BMS) se describen compuestos de la fórmula:

REIVINDICACIONES SOLICITUD DIVISIONAL

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de Fórmula I, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo,



I

donde:

X es C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA o RF;

L1 y L2 se seleccionan en forma independiente entre sí entre un enlace; o C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más RL;

L3 es un enlace o –LS–K–LS'–, donde K se selecciona entre un enlace, –O–, –S–, –N(RB)–, –C(O)–, –S(O)2–, –S(O)–, –OS(O)–, –OS(O)2–, –S(O)2O–, –S(O)O–, –C(O)O–, –OC(O)–, –OC(O)O–, –C(O)N(RB)–, –N(RB)C(O)–, –N(RB)C(O)O–, –OC(O)N(RB)–, –N(RB)S(O)–, –N(RB)S(O)2–, –S(O)N(RB)–, –S(O)2N(RB)–, –C(O)N(RB)C(O)–, –N(RB)C(O)N(RB')–, –N(RB)SO2N(RB')–, o –N(RB)S(O)N(RB')–;

A y B son en forma independiente entre sí C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, y están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RA;

D es C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA; o D es C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, donde J es C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, o J es –SF5; o D es hidrógeno o RA;

Y se selecciona entre –T'–C(R1R2)N(R5)–T–RD, –T'–C(R3R4)C(R6R7)–T–RD, –LK–T–RD, o –LK–E;

R1 y R2 son en forma independiente entre sí RC, y R5 es RB; o R1 es RC, y R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

R3, R4, R6, y R7 son en forma independiente entre sí RC; o R3 y R6 son en forma independiente entre sí RC, y R4 y R7, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

Z se selecciona entre –T'–C(R8R9)N(R12)–T–RD, –T'–C(R10R11)C(R13R14)–T–RD, –LK–T–RD, o –LK–E;

R8 y R9 son en forma independiente entre sí RC, y R12 es RB; o R8 es RC, y R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

R10, R11, R13, y R14 son en forma independiente entre sí RC; o R10 y R13 son en forma independiente entre sí RC, y R11 y R14, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

T y T' se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre un enlace, –LS–, –LS–M–LS'–, o –LS–M–LS'–M'–LS''–, donde M y M' se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre un enlace, –O–, –S–, –N(RB)–, –C(O)–, –S(O)2–, –S(O)–, –OS(O)–, –OS(O)2–, –S(O)2O–, –S(O)O–, –C(O)O–, –OC(O)–, –OC(O)O–, –C(O)N(RB)–, –N(RB)C(O)–, –N(RB)C(O)O–, –OC(O)N(RB)–, –N(RB)S(O)–, –N(RB)S(O)2–, –S(O)N(RB)–, –S(O)2N(RB)–, –C(O)N(RB)C(O)–, –N(RB)C(O)N(RB')–, –N(RB)SO2N(RB')–, –N(RB)S(O)N(RB')–, C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, y donde dicho C3-C12carbociclo y heterociclo de entre 3 y 12 miembros están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí en cada caso con uno o más RA;

LK se selecciona en forma independiente en cada caso entre un enlace, –LS–N(RB)C(O)–LS'– o –LS–C(O)N(RB)–LS'–; o C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más RL; o C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más RA;

E se selecciona en forma independiente en cada caso entre C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, y está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más RA;

RD se selecciona en forma independiente en cada caso entre hidrógeno o RA;

RA se selecciona en forma independiente en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, o –LS–RE, donde dos RA adyacentes, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos y cualquier otro átomo entre los átomos a los cuales están unidos, pueden formar opcionalmente carbociclo o heterociclo;

RB y RB' se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre hidrógeno; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más

sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros en RB o RB' está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo;

RC se selecciona en forma independiente en cada caso entre hidrógeno, halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros en RC está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo;

RE se selecciona en forma independiente en cada caso entre –O–RS, –S–RS, –C(O)RS, –OC(O)RS, –C(O)ORS, –N(RSRS'), –S(O)RS, –SO2RS, –C(O)N(RSRS'), –N(RS)C(O)RS', –N(RS)C(O)N(RS'RS''), –N(RS)SO2RS', –SO2N(RSRS'), –N(RS)SO2N(RS'RS''), –N(RS)S(O)N(RS'RS''), –OS(O)–RS, –OS(O)2–RS, –S(O)2ORS, –S(O)ORS, –OC(O)ORS, –N(RS)C(O)ORS', –OC(O)N(RSRS'), –N(RS)S(O)–RS', –S(O)N(RSRS'), –P(O)(ORS)2, o –C(O)N(RS)C(O)–RS'; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS, o –N(RSRS');

RF se selecciona en forma independiente en cada caso entre C1-C10alquilo, C2-

C10alquenilo o C2-C10alquinilo, cada uno de los cuales contiene 0, 1, 2, 3, 4 o 5 herteroátomos seleccionados entre O, S o N y está opcionalmente sustituido con uno o más RL; o –(RX–RY)Q–(RX–RY'), donde Q es 0, 1, 2, 3 o 4, y cada RX es en forma independiente O, S o N(RB), donde cada RY es en forma independiente C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano, y donde cada RY' es en forma independiente C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano;

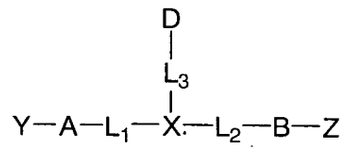
RL se selecciona en forma independiente en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, –O–RS, –S–RS, –C(O)RS, –OC(O)RS, –C(O)ORS, –N(RSRS'), –S(O)RS, –SO2RS, –C(O)N(RSRS') o –N(RS)C(O)RS'; o C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo; donde dos RL adyacentes, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos y cualquier otro átomo entre los átomos a los cuales están unidos, pueden formar opcionalmente carbociclo o heterociclo;

LS, LS' y LS" se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre un enlace; o C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más RL; y

RS, RS' y RS" se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre hidrógeno; C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, –O–C1-C6alquilo, –O–C1-C6alquilen–O–C1-C6alquilo, o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros en RS , RS' o RS' está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre

halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo.

2. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de Fórmula IE, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo,



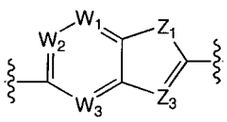
IE

donde:

X es heterociclo de entre 4 y 8 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

L1 y L2 se seleccionan en forma independiente entre sí entre un enlace o C1-C6alquileno que está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más halo, hidroxi, –O–C1-C6alquilo, o –O–C1-C6haloalquilo;

L3 es un enlace o C1-C6alquileno;

A y B son en forma independiente entre sí fenilo, piridinilo, tiazolilo, o  donde Z1 se selecciona en forma independiente en cada caso entre O, S, NH o CH2, Z3 se selecciona en forma independiente en cada caso entre N o CH, y W1, W2, y W3 se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre CH o N; A y B están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RA.

D es C6-C10carbociclo o heterociclo de entre 5 y 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más RM;

Y es –T'–C(R1R2)N(R5)–T–RD;

Z es –T'–C(R8R9)N(R12)–T–RD;

R1 es hidrógeno, C1-C6alquilo, C1-C6haloalquilo, o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, C1-C6alquilo, C1-C6haloalquilo, –O–C1-C6alquilo o –O–C1-C6haloalquilo;

R2 y R5 son en forma independiente entre sí hidrógeno, C1-C6alquilo, C1-C6haloalquilo, o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros está opcionalmente sustituido en forma

independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, C1-C6alquilo, C1-C6haloalquilo, –O–C1-C6alquilo o –O–C1-C6haloalquilo; o R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

R8 es hidrógeno, C1-C6alquilo, C1-C6haloalquilo, o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, C1-C6alquilo, C1-C6haloalquilo, –O–C1-C6alquilo o –O–C1-C6haloalquilo;

R9 y R12 son en forma independiente entre sí hidrógeno, C1-C6alquilo, C1-C6haloalquilo, o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, C1-C6alquilo, C1-C6haloalquilo, –O–C1-C6alquilo o –O–C1-C6haloalquilo; o R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

T se selecciona en forma independiente en cada caso entre un enlace o –C(O)–LS'–;

T' se selecciona en forma independiente en cada caso entre un enlace, –C(O)N(RB)–, –N(RB)C(O)–, o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, donde dicho heterociclo de entre 3 y 12 miembros está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más RA;

RD se selecciona en forma independiente en cada caso entre hidrógeno o RA;

RA se selecciona en forma independiente en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, o –LS–RE;

RB y RB' se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre hidrógeno; o C1-C6alquilo que está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros en RB o RB' está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, C1-C6alquilo, C1-C6haloalquilo, –O–C1-C6alquilo, o –O–C1-C6haloalquilo;

RE se selecciona en forma independiente en cada caso entre –O–RS, –S–RS, –C(O)RS, –OC(O)RS, –C(O)ORS, –N(RSRS'), –S(O)RS, –SO2RS, –C(O)N(RSRS'), –

N(RS)C(O)RS', –N(RS)C(O)N(RS'RS"), –N(RS)SO2RS', –SO2N(RSRS'), –N(RS)SO2N(RS'RS"), –N(RS)S(O)N(RS'RS"), –OS(O)–RS, –OS(O)2–RS, –S(O)2ORS, –S(O)ORS, –OC(O)ORS, –N(RS)C(O)ORS', –OC(O)N(RSRS'), –N(RS)S(O)–RS', –S(O)N(RSRS'), –C(O)N(RS)C(O)–RS', o =C(RSRS'); o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo;

RL se selecciona en forma independiente en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, –O–RS, –S–RS, –C(O)RS, –OC(O)RS, –C(O)ORS, –N(RSRS'), –S(O)RS, –SO2RS, –C(O)N(RSRS'), o –N(RS)C(O)RS'; o C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo;

LS se selecciona en forma independiente en cada caso entre un enlace; o C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno, cada opcionalmente sustituido en forma independiente con halógeno;

LS' se selecciona en forma independiente en cada caso entre un enlace; o C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más RL;

RS, RS' y RS" se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre hidrógeno; C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, –O–C1-C6alquilo, –O–C1-C6haloalquilo, o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros; o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros en RS , RS' o RS" está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi,

mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo;

RM se selecciona en forma independiente en cada caso entre:

halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, SF5, –N(RSRS'), –O–RS, –OC(O)RS, –OC(O)ORS, –OC(O)N(RSRS'), –C(O)RS, –C(O)ORS, –C(O)N(RSRS'), –N(RS)C(O)RS', –N(RS)C(O)ORS', –N(RS)SO2RS', –S(O)RS, –SO2RS, –S(O)N(RSRS'), –SRS, –Si(RS)3, o –P(O)(ORS)2;

C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, –N(RSRS'), –O–RS, –OC(O)RS, –OC(O)ORS, –OC(O)N(RSRS'), –C(O)RS, –C(O)ORS, –C(O)N(RSRS'), –N(RS)C(O)RS', –N(RS)C(O)ORS', –N(RS)SO2RS', –S(O)RS, –SO2RS, –S(O)N(RSRS'), –SRS, o –P(O)(ORS)2; o

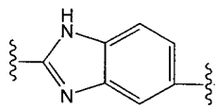
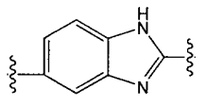
G2, donde G2 es un C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más RG2, y cada RG2 se selecciona en forma independiente entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, –O–RS, –C(O)ORS, –C(O)RS, –N(RSRS'), o –L4–G3;

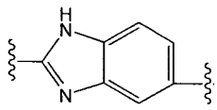
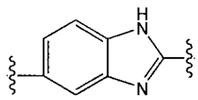
L4 es una unión, C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno, C2-C6alquinileno, –O–, –S–, –N(RB)–, –C(O)–, –S(O)2–, –S(O)–, –C(O)O–, –OC(O)–, –OC(O)O–, –C(O)N(RB)–, –N(RB)C(O)–, –N(RB)C(O)O–, –OC(O)N(RB)–, –N(RB)S(O)–, –N(RB)S(O)2–, –S(O)N(RB)–, –S(O)2N(RB)–, –N(RB)C(O)N(RB')–, –N(RB)SO2N(RB')–, o –N(RB)S(O)N(RB')–;

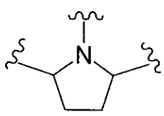
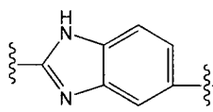
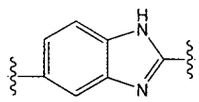
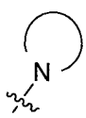
G3 es un C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más RG3; y

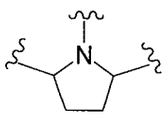
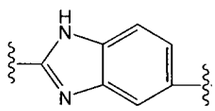
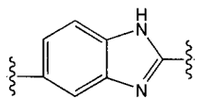
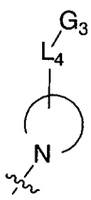
RG3 es cada en forma independiente, en cada caso, halógeno, –C1-C6alquilo, –C(O)C1-C6alquilo, –C1-C6haloalquilo, –O–C1-C6alquilo, –O–C1-C6haloalquilo, C3-C6carbociclo, o heterociclo de entre 3 y 6 miembros.

3. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE A

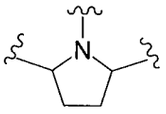
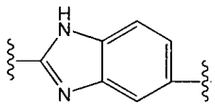
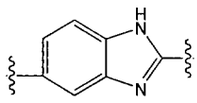
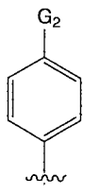
es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y B es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y D es C6-C10arilo o heteroarilo de entre 5 y 10 miembros y está sustituido con uno o más RM.

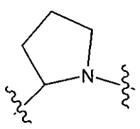
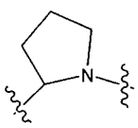
4. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE A es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y B es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y D es fenilo o piridilo y está sustituido con uno o más RM, donde al menos un RM es G2 que está sustituido con L4–G3 y opcionalmente sustituido con uno o más RG2.

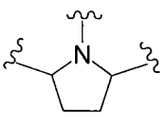
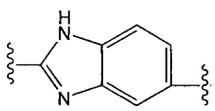
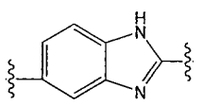
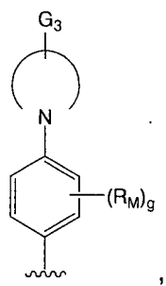
5. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE X es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, A es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y B es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y D es fenilo o piridilo y está sustituido con uno o más RM, y donde al menos un RM es  que es un heterociclo monocíclico que contiene nitrógeno de entre 4 y 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más RG2.

6. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE X es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, A es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y B es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y D es fenilo o piridilo y está sustituido con uno o más RM, y al menos un RM es  , donde  es un heterociclo monocíclico que contiene nitrógeno de entre 4 y 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más RG2.

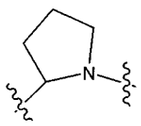
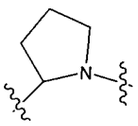
7. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE X

es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, A es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y B es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y D es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RM adicionales.

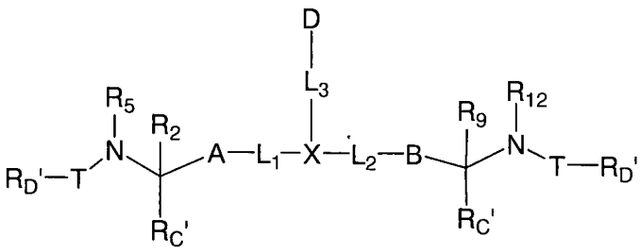
8. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 7, CARACTERIZADO PORQUE R1 es hidrógeno, y R2 y R5 tomados junto con los átomos a los cuales están unidos forman  que está sustituido con 0, 1, 2, 3, o 4 RA, donde R8 es hidrógeno, y R9 y R12 tomados junto con los átomos a los cuales están unidos forman  que está sustituido con 0, 1, 2, 3, o 4 RA, y donde cada T' es un enlace.

9. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE X es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, A es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y B es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y D es  , donde G3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos RG3; g es 0, 1, o 2; RM es en forma independiente en cada caso fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, o trifluorometoxi; y  es un heterociclo monocíclico que

contiene nitrógeno de entre 4 y 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más RG2.

10. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 9, CARACTERIZADO PORQUE R1 es hidrógeno, y R2 y R5 tomados junto con los átomos a los cuales están unidos forman  que está sustituido con 0, 1, 2, 3, o 4 RA, donde R8 es hidrógeno, y R9 y R12 tomados junto con los átomos a los cuales están unidos forman  que está sustituido con 0, 1, 2, 3, o 4 RA, y donde cada T' es un enlace.

11. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de Fórmula IB, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo,



IB

donde:

RC' se selecciona en forma independiente entre RC;

RD' se selecciona en forma independiente entre RD;

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

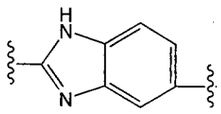
R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

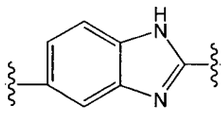
X es C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA o RF;

L1 y L2 se seleccionan en forma independiente entre sí entre un enlace; o C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más RL;

L3 es un enlace o –LS–K–LS'–, donde K se selecciona entre un enlace, –O–, –S–, –N(RB)–, –C(O)–, –S(O)2–, –S(O)–, –OS(O)–, –OS(O)2–, –S(O)2O–, –S(O)O–, –C(O)O–, –OC(O)–, –OC(O)O–, –C(O)N(RB)–, –N(RB)C(O)–, –N(RB)C(O)O–, –OC(O)N(RB)–, –N(RB)S(O)–, –N(RB)S(O)2–, –S(O)N(RB)–, –S(O)2N(RB)–, –

C(O)N(RB)C(O)–, –N(RB)C(O)N(RB')–, –N(RB)SO2N(RB')–, o –N(RB)S(O)N(RB')–;

A es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

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

D es C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, donde J es C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

T se selecciona en forma independiente en cada caso entre un enlace, –LS–, –LS–M–LS'–, o –LS–M–LS'–M'–LS''–, donde M y M' se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre un enlace, –O–, –S–, –N(RB)–, –C(O)–, –S(O)2–, –S(O)–, –OS(O)–, –OS(O)2–, –S(O)2O–, –S(O)O–, –C(O)O–, –OC(O)–, –OC(O)O–, –C(O)N(RB)–, –N(RB)C(O)–, –N(RB)C(O)O–, –OC(O)N(RB)–, –N(RB)S(O)–, –N(RB)S(O)2–, –S(O)N(RB)–, –S(O)2N(RB)–, –C(O)N(RB)C(O)–, –N(RB)C(O)N(RB')–, –N(RB)SO2N(RB')–, –N(RB)S(O)N(RB')–, C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, y donde dicho C3-C12carbociclo y heterociclo de entre 3 y 12 miembros están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí en cada caso con uno o más RA;

RD se selecciona en forma independiente en cada caso entre hidrógeno o RA;

RA se selecciona en forma independiente en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, o –LS–RE, donde dos RA adyacentes, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos y cualquier otro átomo entre los átomos a los cuales están unidos, pueden formar opcionalmente carbociclo o heterociclo;

RB y RB' se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre hidrógeno; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros en RB o RB' está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-

C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo;

RC se selecciona en forma independiente en cada caso entre hidrógeno, halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros en RC está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo;

RE se selecciona en forma independiente en cada caso entre –O–RS, –S–RS, –C(O)RS, –OC(O)RS, –C(O)ORS, –N(RSRS'), –S(O)RS, –SO2RS, –C(O)N(RSRS'), –N(RS)C(O)RS', –N(RS)C(O)N(RS'RS''), –N(RS)SO2RS', –SO2N(RSRS'), –N(RS)SO2N(RS'RS''), –N(RS)S(O)N(RS'RS''), –OS(O)–RS, –OS(O)2–RS, –S(O)2ORS, –S(O)ORS, –OC(O)ORS, –N(RS)C(O)ORS', –OC(O)N(RSRS'), –N(RS)S(O)–RS', –S(O)N(RSRS'), –P(O)(ORS)2, o –C(O)N(RS)C(O)–RS'; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS, o –N(RSRS');

RF se selecciona en forma independiente en cada caso entre C1-C10alquilo, C2-C10alquenilo o C2-C10alquinilo, cada uno de los cuales contiene 0, 1, 2, 3, 4 o 5 herteroátomos seleccionados entre O, S o N y está opcionalmente sustituido con uno o más RL; o –(RX–RY)Q–(RX–RY'), donde Q es 0, 1, 2, 3 o 4, y cada RX es en forma independiente O, S o N(RB), donde cada RY es en forma independiente C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo,

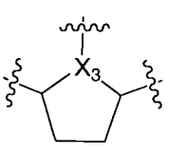
fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano, y donde cada RY' es en forma independiente C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano;

RL se selecciona en forma independiente en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, –O–RS, –S–RS, –C(O)RS, –OC(O)RS, –C(O)ORS, –N(RSRS'), –S(O)RS, –SO2RS, –C(O)N(RSRS') o –N(RS)C(O)RS'; o C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo; donde dos RL adyacentes, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos y cualquier otro átomo entre los átomos a los cuales están unidos, pueden formar opcionalmente carbociclo o heterociclo;

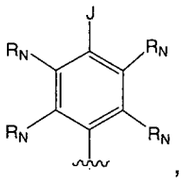
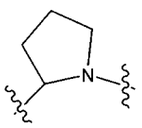
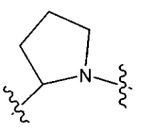
LS, LS' y LS" se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre un enlace; o C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más RL; y

RS, RS' y RS" se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre hidrógeno; C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, –O–C1-C6alquilo, –O–C1-C6alquilen–O–C1-C6alquilo, o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros en RS , RS' o RS' está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo.

12. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE X es



y está opcionalmente sustituido con uno o más RA o RF, y X3 es N y está

directamente unido a –L3–D, donde L1, L2 y L3 son un enlace, donde D es  , y cada RN es en forma independiente RD, donde J es C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros y está sustituido con un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'), y J está opcionalmente sustituido con uno o más RA, donde R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman  que está opcionalmente sustituido con uno o más RA, donde R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman  que está opcionalmente sustituido con uno o más RA, donde -T-RD' es –C(O)–LY'–RD', –C(O)O–LY'–RD', –C(O)–LY'–N(RB)C(O)–LS''–RD', –C(O)–LY'–N(RB)C(O)O–LS''–RD', –N(RB)C(O)–LY'–N(RB)C(O)–LS''–RD', –N(RB)C(O)–LY'—N(RB)C(O)O–LS''–RD', o –N(RB)C(O)–LY'—N(RB)–LS''–RD', y donde LY' es en forma independiente en cada caso LS'.

13. Un proceso para preparar un compuesto de la invención, CARACTERIZADO PORQUE comprende un paso descrito en uno de los Esquemas, Procedimientos Generales o Ejemplos descritos en la presente.

14. Un intermediario CARACTERIZADO PORQUE se describe en uno de los Esquemas, Procedimientos Generales o Ejemplos descritos en la presente.

15. El compuesto CARACTERIZADO PORQUE es {(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]fenil}-5-(6-fluoro-2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il}-1H-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

16. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende el compuesto de la reivindicación 15 o dicha sal.17. El compuesto CARACTERIZADO PORQUE es {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo, o una sal aceptable

farmacéuticamente del mismo.

18. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende el compuesto de la reivindicación 17 o dicha sal.19. El compuesto CARACTERIZADO PORQUE es {(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{4-[4-(2,6-difluorofenil)piperazin-1-il]-3,5-difluorofenil}-5-(6-fluoro-2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il}-1H-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

20. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende el compuesto de la reivindicación 19 o dicha sal.21. El compuesto CARACTERIZADO PORQUE es {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-{5-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

22. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende el compuesto de la reivindicación 21 o dicha sal.

COMPUESTOS ANTIVIRALES

RESUMEN

Compuestos eficaces para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C ("HCV"); procesos de elaboración de tales compuestos, composiciones que los comprenden y métodos de uso de los mismos para tratar una infección por HCV.

24

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 008318

Bogotá D.C., Enero 24 de 2014 - 15:01:43

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	617586362	24/01/2014	3.452.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	464.000.00	464.000.00
				$464.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 14-017016- -00000-0000
Fecha: 2014-01-28 15:19:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-116472- -00003-0000
Fecha: 2014-01-28 15:19:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 25

4
25

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 008319

Bogotá D.C., Enero 24 de 2014 - 15:01:43

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	617586362	24/01/2014	3.452.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
12	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	372.000.00
				$372.000.00

SON: **TRESCIENTOS SETENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-116472- -00003-0000
Fecha: 2014-01-28 15:19:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 14-017016- -00000-0000
Fecha: 2014-01-28 15:19:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 25

COMPUESTOS ANTIVIRALES

Esta Solicitud invoca la prioridad de la Solicitud de la Patente de los EE.UU. N° Acta: 13/100.827, presentada el 4 de mayo, 2011, la Solicitud Provisional de Patente de los EE.UU. N° Acta: 61/446.800, presentada el 25 de febrero, 2011, la Solicitud de Patente de los EE.UU. N° Acta: 12/964.027, presentada el 9 de diciembre, 2010, y la Solicitud de Patente de los EE.UU. N° Acta: 12/903.822, presentada el 13 de octubre, 2010, cuya divulgación completa se incorpora a la presente a modo de referencia.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con compuestos eficaces para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C ("HCV"). La presente invención también se relaciona con composiciones que comprenden estos compuestos y con métodos de uso de estos compuestos para tratar una infección por HCV.

ANTECEDENTES

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

La proteína no estructural NS5A es una fosfoproteína asociada a membrana presente en las formas basalmente fosforiladas e hiperfosforiladas. Es un componente crítico de la replicación del HCV y se cree que ejerce múltiples funciones en diversas etapas del ciclo de vida viral. Una proteína NS5A de longitud completa comprende tres dominios, a saber, el Dominio I, el Dominio II y el Dominio III. El Dominio I (residuos 1 a 213) contiene un motivo de unión a zinc y una hélice anfipática N-terminal que puede promover la asociación a membrana. El Dominio II (residuos 250 a 342) tiene funciones reguladoras, tales como interacciones con las proteína quinasas PKR y PI3K, así como NS5B, y también contiene a la región determinante de sensibilidad al interferón. El Dominio III (residuos 356 a 447) cumple un rol en el ensamblaje del virión infeccioso, y puede ser modulado por fosforilación dentro del dominio. La NS5A ha sido identificada como un blanco terapéutico promisorio para el tratamiento del HCV.

RESUMEN

La presente invención está dirigida a compuestos de las fórmulas I, IA, IB, IC, ID, IE, IF y IG y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos y las sales pueden inhibir la replicación del HCV y por ello son de utilidad para el tratamiento de una infección por HCV.

La presente invención también está dirigida a composiciones que comprenden los compuestos o las sales de la presente invención. Las composiciones también pueden incluir agentes terapéuticos adicionales, tales como inhibidores de helicasa del HCV, inhibidores de polimerasa del HCV, inhibidores de proteasa del HCV, inhibidores de NS5A del HCV, inhibidores de CD81, inhibidores de ciclofilina o inhibidores del sitio interno de entrada a ribosomas (IRES).

La presente invención está dirigida además a métodos de uso de los compuestos o las sales de la presente invención para inhibir la replicación del HCV. Los métodos comprenden el contacto de células infectadas con el virus del HCV con un compuesto o una sal de la presente invención, inhibiendo de esa manera la replicación del virus del HCV en las células.

Además, la presente invención está dirigida a métodos de uso de los compuestos o sales de la presente invención, o de composiciones que comprenden a los mismos, para tratar una infección por HCV. Los métodos comprenden administrar un compuesto o una sal de la presente invención, o una composición farmacéutica que comprende al mismo, a un paciente que lo necesita, reduciendo de esa manera el nivel en sangre o tejidos del virus del HCV en el paciente.

La presente invención también está dirigida al uso de los compuestos o sales de la presente invención en la elaboración de medicamentos para el tratamiento de una infección por HCV.

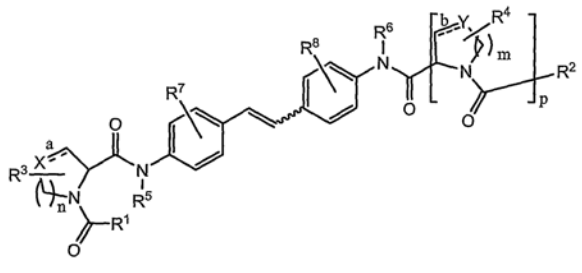
Además, la presente invención está dirigida a procesos de elaboración de los compuestos o las sales de la invención.

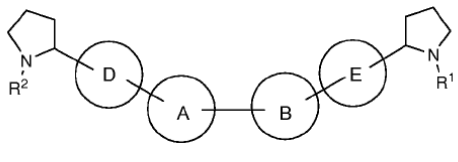
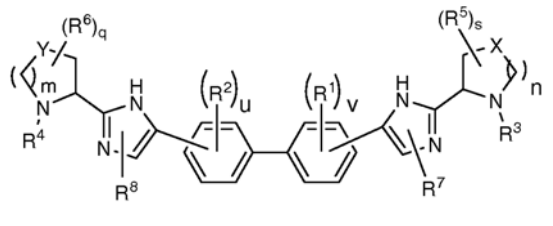
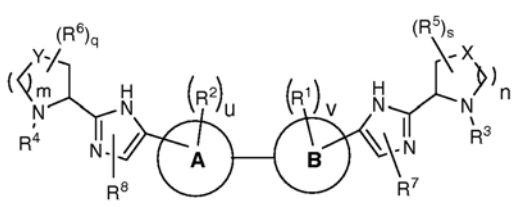
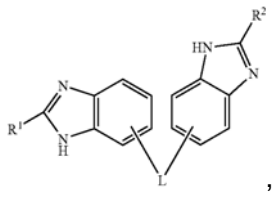
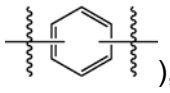
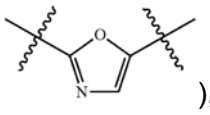
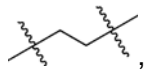
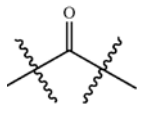
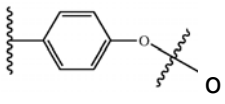
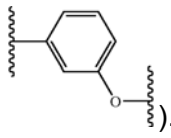
Otras características, objetos y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la descripción detallada, si bien indica las realizaciones preferidas de la invención, solamente se ofrece a modo ilustrativo, no en un sentido limitativo. Los diversos cambios y modificaciones que se pueden efectuar dentro del alcance de la invención resultarán evidentes para los especialistas en la técnica a partir de la descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

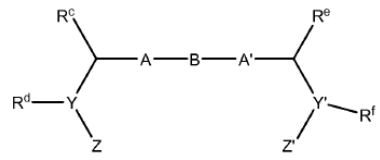
Tellinghuisen et al., Nature 435: 374-379 (2005), describen una estructura cristalina de la proteína NS5A en la cual hay dos monómeros NS5A empaquetados como un dímero por medio de contactos cercanos a los extremos N-terminales de las moléculas. En WO2006093867 se postula el uso de la estructura cristalina de la proteína NS5A junto con modelación computada para diseñar o seleccionar inhibidores de NS5A.

Para mejorar las interacciones con la proteína NS5A, se han diseñado muchos inhibidores de NS5A para que tengan estructuras diméricas o de tipo dímero. Por ejemplo, en WO2006133326 (BMS) se describen compuestos de la fórmula:

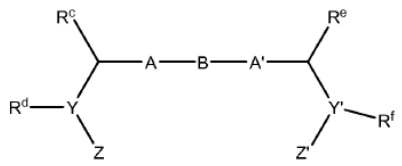


; en WO2008144380 (BMS) se indican compuestos de la fórmula:  ; en WO2008021927 (BMS) se muestran compuestos de la fórmula:  ; en WO2008021927 (BMS) se describen compuestos de la fórmula:  ; y en US20100068176 (BMS) se muestran compuestos de la fórmula:  , en donde L se selecciona entre arilos (por ejemplo, ), heteroarilos (por ejemplo,  o ), grupos alifáticos (por ejemplo,  ,  ,  o ), o una combinación de los mismos (por ejemplo,  o ).

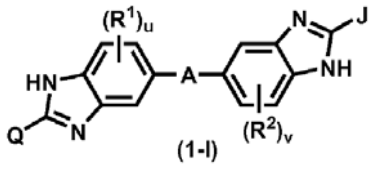
También se han provisto determinadas modificaciones de las fórmulas anteriores. Por



ejemplo, en WO2010065681 (Presidio) se divulga la fórmula: , en donde B es Q o Q-Q, y cada Q se selecciona de manera independiente entre cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo o heteroarilo, con la salvedad que solamente una Q sea un anillo aromático de seis miembros cuando B es Q-Q y con la salvedad que si B es Q-Q, cualquier Q que sea policíclico se una al resto de la molécula a través de un solo ciclo del policiclo; en WO2010096777 (Presidio) se describe una fórmula similar:

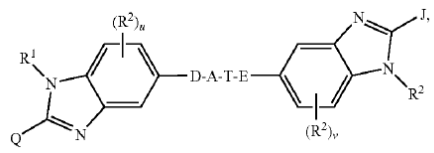


, en donde B es W-W o W-X''-W, y en donde cada W es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, y X'' se selecciona entre -O-, -S(O)k, -N(RN)- y –CR'2-; en WO2010091413 (Enanta) y US20100266543 (Enanta) se muestra la siguiente fórmula:



(1-I)

, en donde A es arilo, heteroarilo, heterocíclico, C3-C8cicloalquilo o C3-C8cicloalquenilo sustituido y está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados; y en US20100221215 (Enanta) se muestra la fórmula:



, en donde A se selecciona entre arilo, heteroarilo, heterocíclico, C3-C8cicloalquilo o C3-C8cicloalquenilo, cada uno opcionalmente sustituido, D está ausente o es un grupo alifático opcionalmente sustituido, T está ausente o es un grupo alifático lineal opcionalmente sustituido que contiene entre cero y ocho carbonos, E está ausente o se selecciona de manera independiente entre arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, y en donde uno o dos entre D, E y T está ausente.

En las Tablas 1-4 se comparan las actividades antivirales de diferentes compuestos NS5A. Según se demuestra en estas tablas, hay diversos compuestos protegidos genéricamente por WO2010065681 (Presidio), WO2010096777 (Presidio), WO2010096462 (Enanta), US20100266543 (Enanta), WO2010096462 (Enanta) y US20100266543 (Enanta) que parecen tener actividades anti-HCV comparables o inferiores que los correspondientes compuestos que se describen en las Solicitudes BMS. En las Patentes WO2010065681

(Presidio) WO2010096777 (Presidio), WO2010096462 (Enanta), US20100266543 (Enanta), WO2010096462 (Enanta) y US20100266543 (Enanta) tampoco se identifica ninguna ventaja de estos compuestos frente a los que se describen en las Solicitudes BMS.

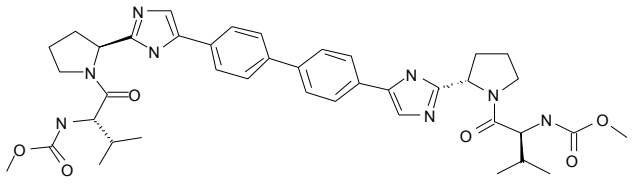
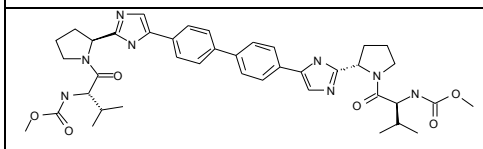
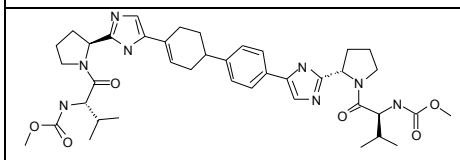
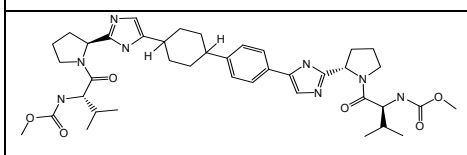
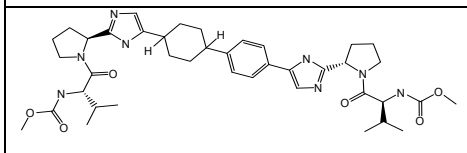
El compuesto  (BMS-790052) emplea un conector de bifenilo entre los grupos imidazol. Véase WO2008021927 (BMS). Los valores de EC50 de BMS-790052 contra diferentes genotipos de HCV fueron descritos por Nettles et al., "BMS-790052 is a First-in-class Potent Hepatitis C Virus (HCV) NS5A Inhibitor for Patients with Chronic HCV Infection: Results from a Proof-of-concept Study", 59th Annual Meeting of the American Asociation for the Study of Liver Diseases (Oct 31-Nov 1, 2008, San Francisco, CA; www.natap.org/2008/AASLD/AASLD_06.htm). Específicamente, Nettles et al., observaron que los valores de EC50 de BMS-790052 contra los genotipos 1ª, 1b, 3a, 4a y 5a del HCV eran de 0,05, 0,009, 0,127, 0,012 y 0,033 nM, respectivamente. Véase también Gao et al., Nature 465: 96–100 (2010). Los compuestos de la Tabla 1 emplean diferentes conectores entre los grupos imidazol. En la Tabla 1 se muestran los valores de EC50 de estos compuestos cuando se evalúan usando respectivos ensayos con replicones en la presencia de 5% (v/v) de suero fetal bovino (FBS). En comparación con BMS-790052, el reemplazo del conector de bifenilo por otros conectores puede reducir significativamente las actividades de los compuestos contra diversos genotipos del HCV.

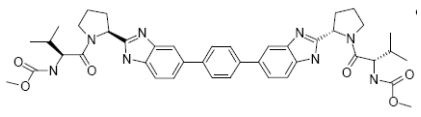
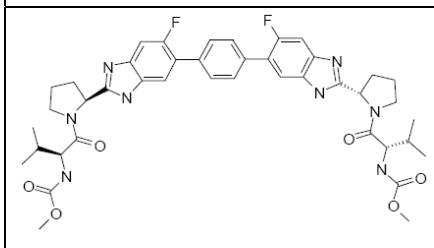
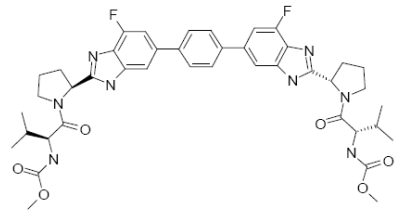
Tabla 1. Conector de bifenilo versus otros conectores

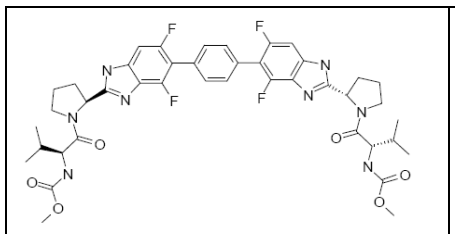
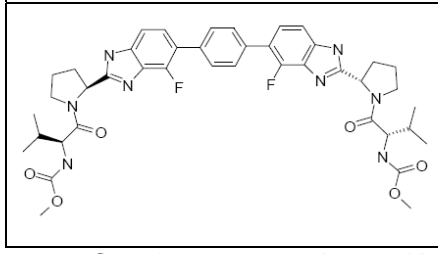
	EC50 (nM)							
	1a	1b	2a	2b	3a	4a	5a	6a
 (BMS-790052)	Véase Nettles et al., supra.							
	0,12	0,03	16	0,09	1,5	0,03	0,05	0,5
 (isómero 1, en el cual el grupo ciclohexanilo	0,71	0,06	9,0	0,4	2,3	0,04	0,08	0,5

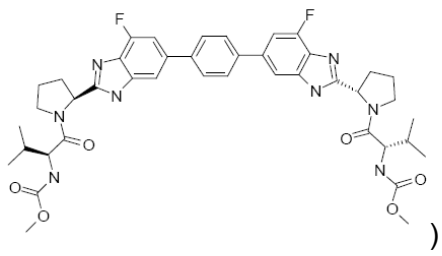
tiene una configuración cis/trans diferente del isómero 2)								
 (isómero 2, en el cual el grupo ciclohexanilo tiene una configuración cis/trans diferente del isómero 1)	>10	8,5	>100	>10	>10	4,0	>10	>10

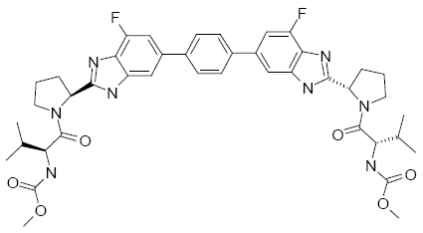
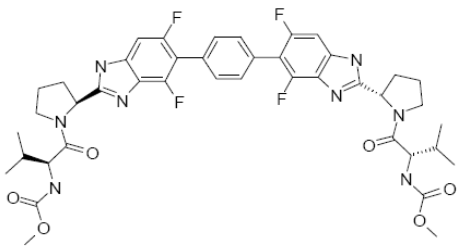
En la Tabla 2 se comparan compuestos que contienen benzimidazol no sustituido con aquellos que contienen benzimidazol sustituido con halo. Las actividades anti-virales fueron evaluadas usando replicones de tipo salvaje (por ejemplo, 1b WT o 1a WT), así como replicones que contienen mutaciones NS5A específicas (por ejemplo, 1b L28T, 1b Y93H, 1a L31V, 1a Y93C, 1a M28V o 1a Q30E) en la ausencia de FBS. En comparación con el compuesto de referencia que contiene benzimidazol no sustituido, los compuestos que contienen benzimidazol sustituido en general exhibieron actividades comparables o inferiores contra muchos de estos virus HCV.

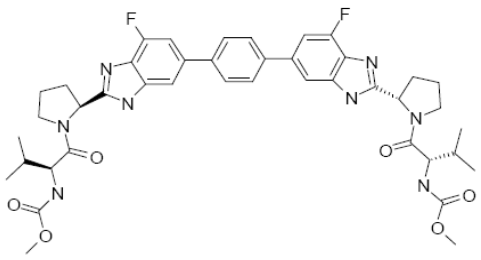
Tabla 2. Benzimidazol no sustituido versus benzimidazol sustituido con halo

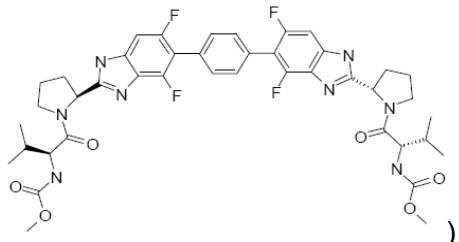
	EC50 (nM)							
	1b WT	1b L28T	1b Y93H	1a WT	1a L31V	1a Y93C	1a M28V	1a Q30E
 (compuesto de referencia)	0,01	2,7	0,9	0,09	36	40	1,0	40
	0,003	1,8	0,5	0,14	109	26	2,4	119
	0,004	4,3	2,4	0,26	5,5	34	1,8	59

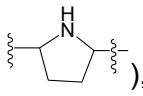
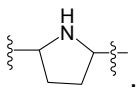
	0,005	>10	5,7	0,28	33	103	11,6	306
	0,007	>10	3,6	0,1	80	141	5,8	52

Con la presente invención se descubrió sorprendentemente que los compuestos que contienen benzimidazol sustituido con halo (por ejemplo, ) pueden presentar una mejor actividad contra determinadas variantes del HCV que contienen mutaciones NS5A (por ejemplo, 1a L31V).

Pruebas similares también mostraron que  y  , en comparación con el compuesto de referencia en la Tabla 2, exhibieron una actividad significativamente mejorada contra la variante 1a del HCV que contiene a la mutación M28T de NS5A. Estas mejoras no fueron descritas ni sugeridas en ninguna de las Solicitudes BMS, Presidio o Enanta mencionadas previamente. Por consiguiente, la presente invención está dirigida a métodos para usar los compuestos que

contienen benzimidazol sustituido con halo (por ejemplo, 

o ) en el tratamiento de variantes del HCV (por ejemplo, 1a M28T o 1a L31V). Estos métodos comprenden administrar una cantidad eficaz de dicho compuesto a un paciente infectado con dicha variante del HCV (por ejemplo, 1a M28T o 1a L31V).

Se encontró asimismo que cuando el conector de fenilo entre los grupos de benzimidazol era reemplazado por un conector de pirrolidinilo (por ejemplo, ), la química del proceso para introducir las substituciones halo en los grupos benzimidazol se volvía extremadamente difícil. En las Solicitudes BMS, Presidio y Enanta mencionadas previamente no se provee ninguna divulgación habilitante que pudiera permitir substituciones halo sobre los grupos benzimidazol en un compuesto en el cual el conector de fenilo fue reemplazado por  . El esquema XXIV y diversos ejemplos de la presente solicitud (por ejemplo, los ejemplos 2.16, 3.35-3.41, 3.46-3.53, 4.26-4.31, 4.37-4.40, 4.42-4.46 y 4.51-4.57) proporcionan una divulgación habilitante que permite tales substituciones en los compuestos con conectores de pirrolidinilo sustituido.

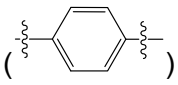
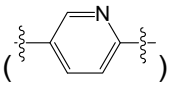
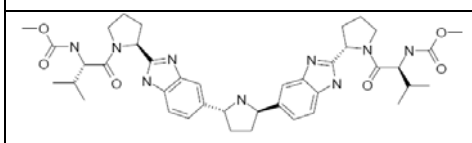
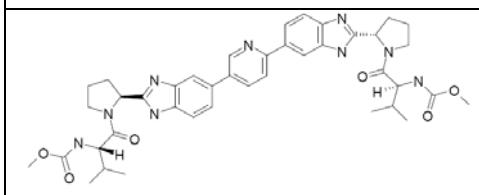
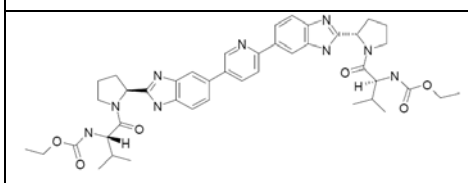
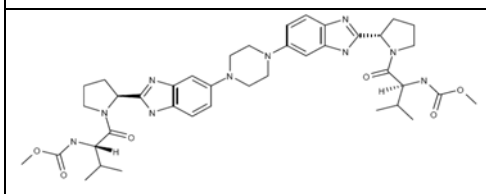
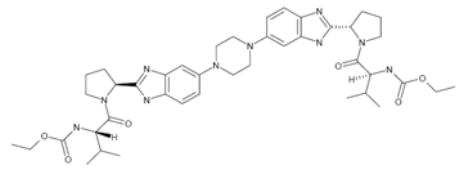
En la Tabla 3 se comparan compuestos con diferentes conectores entre los grupos benzimidazol. Las actividades anti-virales se determinaron usando ensayos con replicones 1a y 1b. “HP” se refiere a plasma humano. El compuesto que contiene al conector de pirrolidinilo mostró actividades anti-HCV significativamente inferiores que los que contienen al conector de piridinilo. En comparación con el conector de fenilo () usado en US20100068176 (BMS), se espera que el conector de piridinilo () o los conectores tipo aromáticos de 6 miembros proporcionen actividades anti-HCV similares o comparables.

Tabla 3. Conector heterocíclico no aromático versus conector heterocíclico

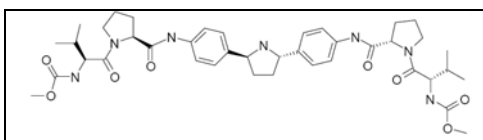
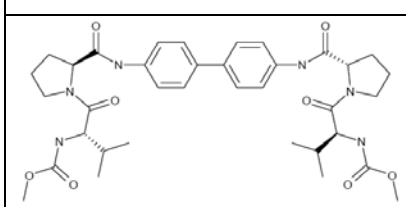
aromático

	EC50 (nM, en la presencia de FBS 5%)		EC50 (nM, en la presencia de FBS 5% y HP 40%)	
	1a	1b	1a	1b
	> 250	> 250	2500 - 8000	> 4500
	< 0,32	< 0,32	< 3,2	< 3,2
	6,8	2,9	83	190
	1,7	1,7	< 3,2	6
	82	73	166	548

En la Tabla 4 se muestra además que cuando el conector de fenilo se reemplaza por un conector de pirrolidinilo, se puede reducir significativamente la actividad del compuesto contra el HCV. El compuesto de la Tabla 4 contiene un conector de pirrolidinilo y tiene valores de EC50 de más de 200 nM. En comparación, BMS-790052, que contiene un conector de bifenilo, tiene valores de EC50 no mayores que 0,2 nM. Véase Nettles et al., supra. Por lo tanto, en las Tablas 3 y 4 se demuestra claramente que el uso de un conector de pirrolidinilo no sustituido en un inhibidor de NS5A dimérico o de tipo dímero puede conducir a actividades anti-HCV pobres.

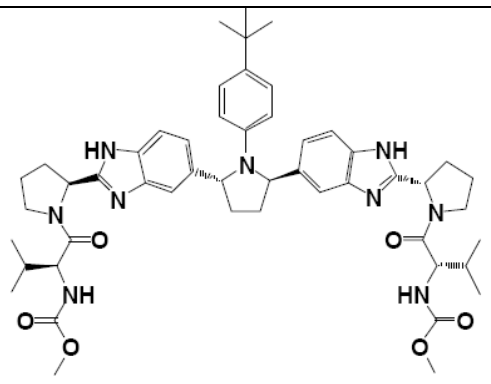
Tabla 4. Conector heterocíclico no aromático versus conector heterocíclico aromático

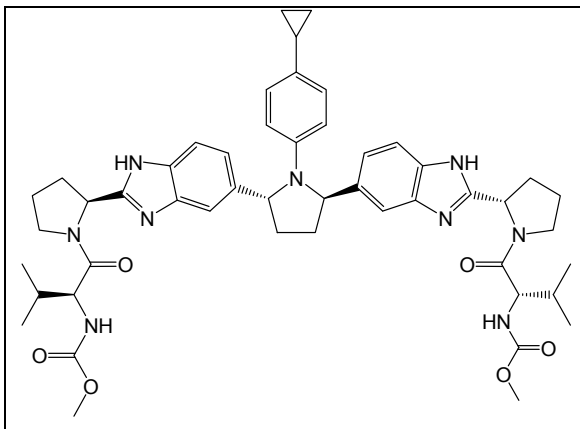
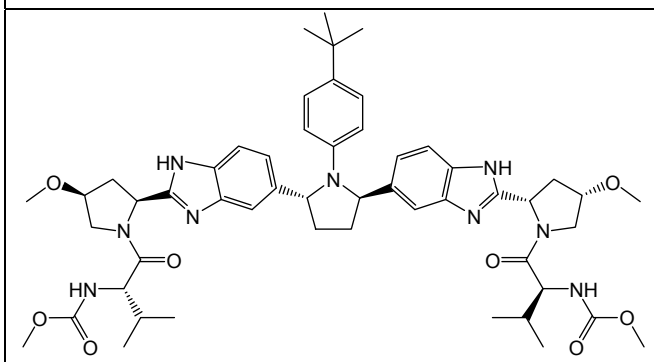
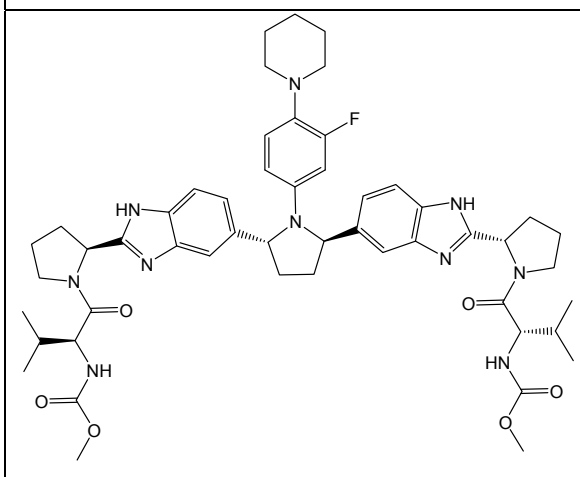
	EC50 (nM, en la presencia de FBS 5%)		EC50 (nM, en la presencia de FBS 5% y HP 40%)	
	1a	1b	1a	1b

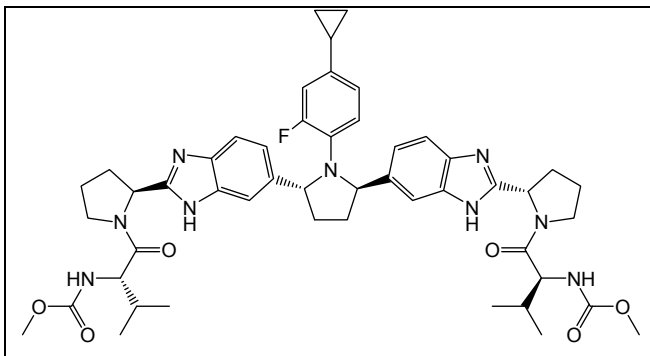
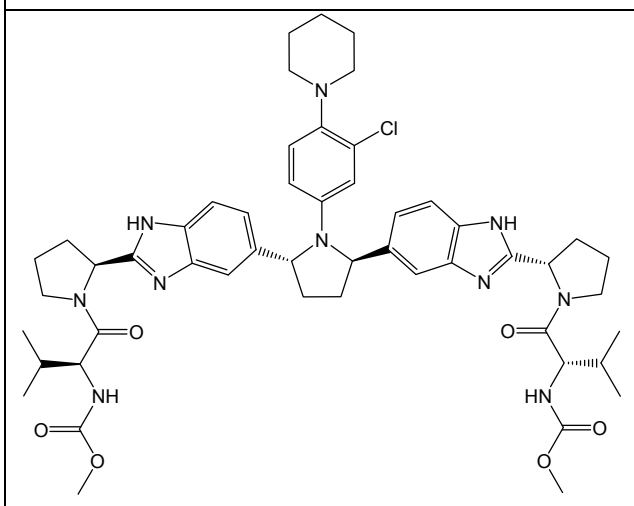
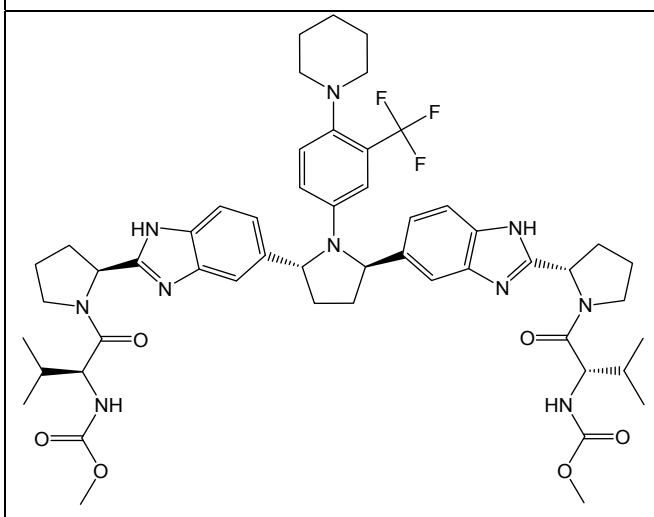
	290	320	1200	2400
	> 1000	10	> 10000	60

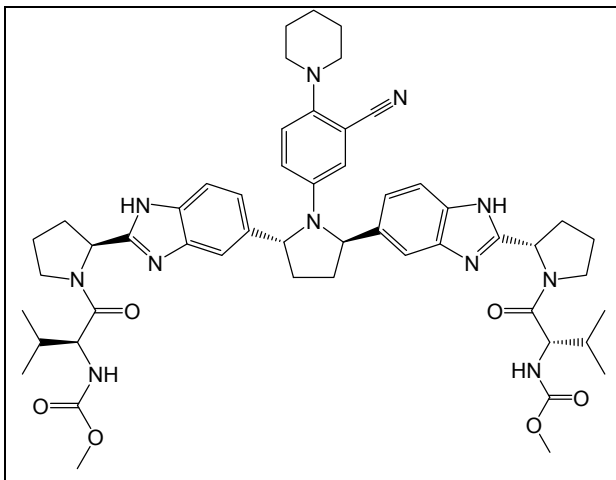
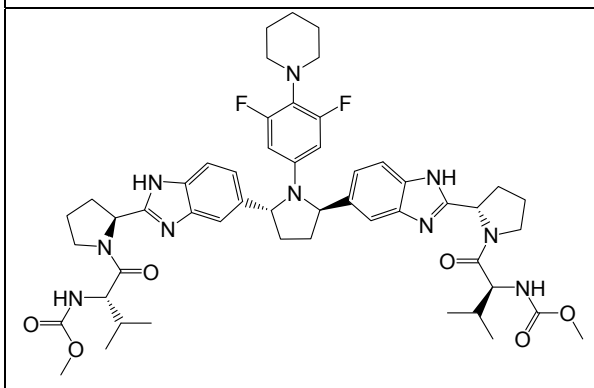
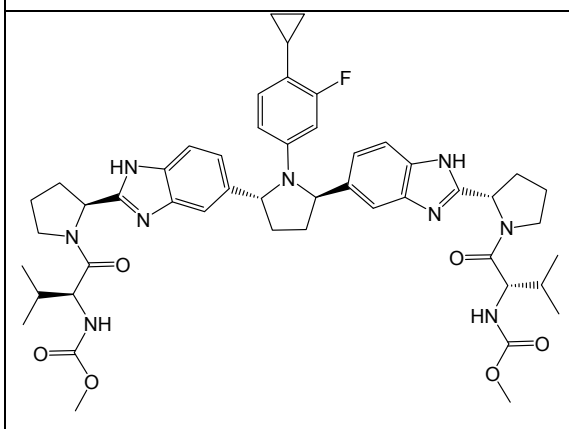
Se descubrió inesperadamente que cuando el átomo de nitrógeno en el conector de pirrolidinilo es sustituido por un carbociclo o heterociclo, es posible mejorar drásticamente las actividades anti-virales del compuesto. En la Tabla 5 se muestran las actividades anti-HCV de compuestos en los cuales el conector de pirrolidinilo fue sustituido por un carbociclo o heterociclo sustituido.

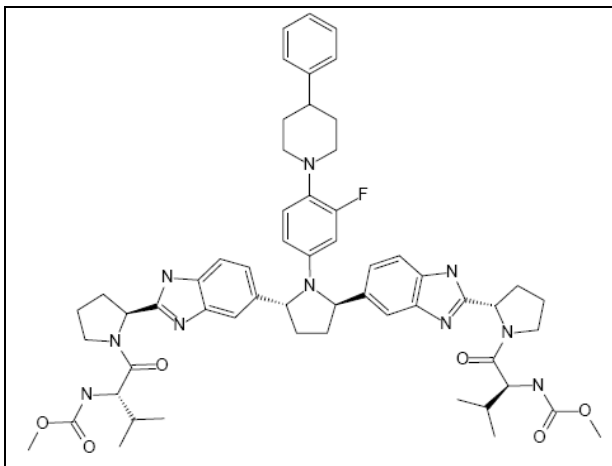
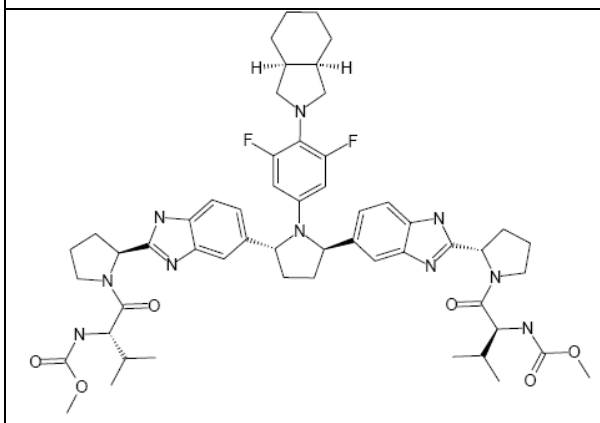
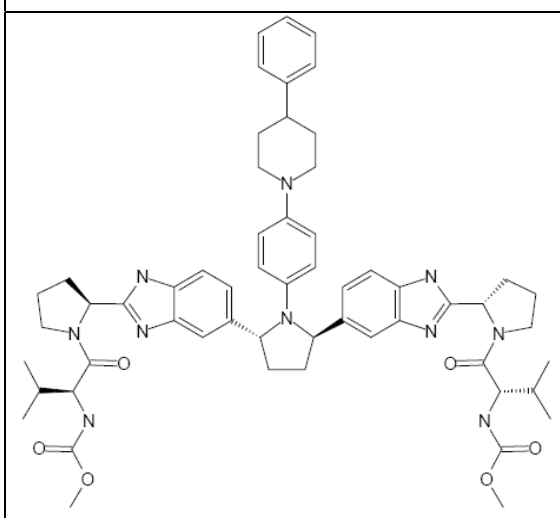
Tabla 5. Conector de pirrolidinilo sustituido

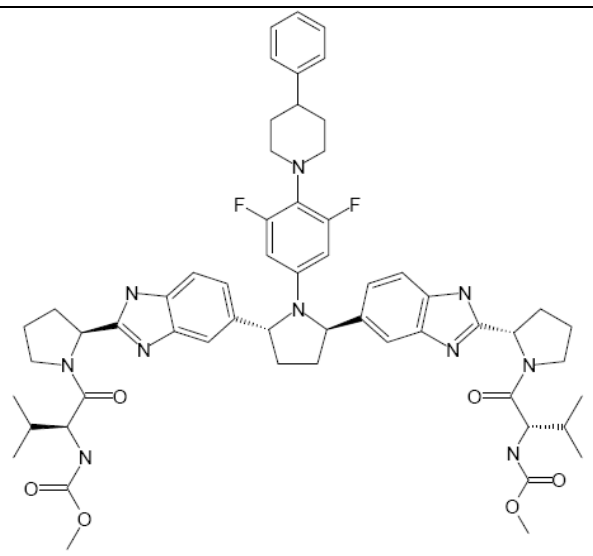
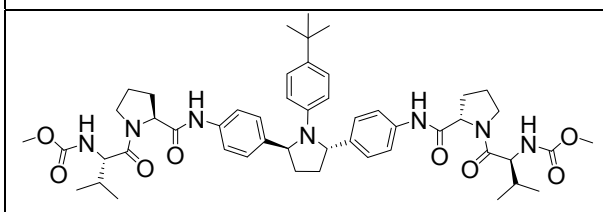
	EC50 (nM, en la presencia de HP 40%)		EC50 (nM, en la ausencia de HP)			
	1a	1b	2a	2b	3a	4a
 (Ejemplo 109 de la publicación de la Solicitud de Patente de los EE.UU. N°: 2010/0317568)	0,1	0,3	0,2	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05

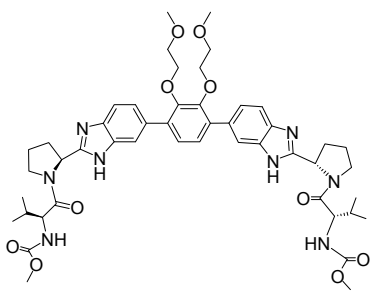
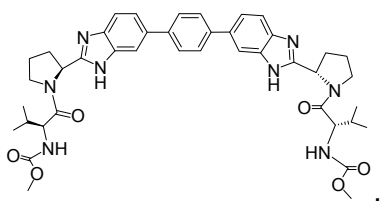
 (Ejemplo 163 de la publicación de la Solicitud de Patente de los EE.UU. N°: 2010/0317568)	0,1	0,3	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
 (Ejemplo 236 de la publicación de la Solicitud de Patente de los EE.UU. N°: 2010/0317568)	0,3	0,8				
 (Ejemplo 245 de la publicación de la Solicitud de Patente de los EE.UU. N°: 2010/0317568)	0,2	0,4	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05

 (Ejemplo 251 de la publicación de la Solicitud de Patente de los EE.UU. N°: 2010/0317568)	0,1	0,2	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
 (Ejemplo 256 de la publicación de la Solicitud de Patente de los EE.UU. N°: 2010/0317568)	0,2	0,2	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
 (Ejemplo 257 de la publicación de la Solicitud de Patente de los EE.UU. N°: 2010/0317568)	0,6	0,3	0,5	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05

 (Ejemplo 258 de la publicación de la Solicitud de Patente de los EE.UU. N°: 2010/0317568)	0,4	0,5	0,07	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
 (Ejemplo 271 de la publicación de la Solicitud de Patente de los EE.UU. N°: 2010/0317568)	0,1	0,2	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
 (Ejemplo 302 de la publicación de la Solicitud de Patente de los EE.UU. N°: 2010/0317568)	0,1	0,1	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05

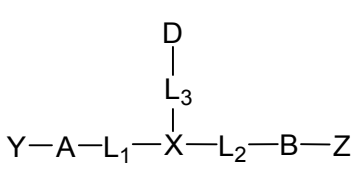
 (Ejemplo 3.20 descrito más adelante)	0,5	0,6	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
 (Ejemplo 4.3 descrito más adelante)	0,1	0,2				
 (Ejemplo 4.25 descrito más adelante)	1,5	1,5	0,5	0,5	0,5	0,2

 (Ejemplo 5.1 descrito más adelante)	0,1	0,2	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
 (Ejemplo 37 de la publicación de la Solicitud de Patente de los EE.UU. N°: 2010/0317568)	0,2	0,1	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05

Se hace notar que no se ha demostrado que la actividad anti-HCV de  fuera mejor que la actividad de  .

En la Tabla 5 también se demuestra que una o más substituciones halo adicionales sobre los sustituyentes carbociclo/heterociclo en el conector de pirrolidinilo pueden mejorar significativamente las actividades anti-HCV de los compuestos (por ejemplo, compárese el Ejemplo 4.25 con el Ejemplo 3.20 o con el Ejemplo 5.1).

La presente invención presenta compuestos de Fórmula I, y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos,



I

donde:

X es C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA o RF;

L1 y L2 se seleccionan en forma independiente entre sí entre un enlace; o C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más RL;

L3 es un enlace o –LS–K–LS'–, donde K se selecciona entre un enlace, –O–, –S–, –N(RB)–, –C(O)–, –S(O)2–, –S(O)–, –OS(O)–, –OS(O)2–, –S(O)2O–, –S(O)O–, –C(O)O–, –OC(O)–, –OC(O)O–, –C(O)N(RB)–, –N(RB)C(O)–, –N(RB)C(O)O–, –OC(O)N(RB)–, –N(RB)S(O)–, –N(RB)S(O)2–, –S(O)N(RB)–, –S(O)2N(RB)–, –C(O)N(RB)C(O)–, –N(RB)C(O)N(RB')–, –N(RB)SO2N(RB')–, o –N(RB)S(O)N(RB')–;

A y B son en forma independiente entre sí C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, y están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RA;

D es C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA; o D es C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, donde J es C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, o J es –SF5; o D es hidrógeno o RA;

Y se selecciona entre –T'–C(R1R2)N(R5)–T–RD, –T'–C(R3R4)C(R6R7)–T–RD, –LK–T–RD, o –LK–E;

R1 y R2 son en forma independiente entre sí RC, y R5 es RB; o R1 es RC, y R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

R3, R4, R6, y R7 son en forma independiente entre sí RC; o R3 y R6 son en forma independiente entre sí RC, y R4 y R7, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

Z se selecciona entre –T'–C(R8R9)N(R12)–T–RD, –T'–C(R10R11)C(R13R14)–T–RD, –LK–T–RD, o –LK–E;

R8 y R9 son en forma independiente entre sí RC, y R12 es RB; o R8 es RC, y R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

R10, R11, R13, y R14 son en forma independiente entre sí RC; o R10 y R13 son en forma independiente entre sí RC, y R11 y R14, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros

que está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

T y T' se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre un enlace, –LS–, –LS–M–LS'–, o –LS–M–LS'–M'–LS''–, donde M y M' se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre un enlace, –O–, –S–, –N(RB)–, –C(O)–, –S(O)2–, –S(O)–, –OS(O)–, –OS(O)2–, –S(O)2O–, –S(O)O–, –C(O)O–, –OC(O)–, –OC(O)O–, –C(O)N(RB)–, –N(RB)C(O)–, –N(RB)C(O)O–, –OC(O)N(RB)–, –N(RB)S(O)–, –N(RB)S(O)2–, –S(O)N(RB)–, –S(O)2N(RB)–, –C(O)N(RB)C(O)–, –N(RB)C(O)N(RB')–, –N(RB)SO2N(RB')–, –N(RB)S(O)N(RB')–, C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, y donde dicho C3-C12carbociclo y heterociclo de entre 3 y 12 miembros están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí en cada caso con uno o más RA;

LK se selecciona en forma independiente en cada caso entre un enlace, –LS–N(RB)C(O)–LS'– o –LS–C(O)N(RB)–LS'–; o C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más RL; o C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más RA;

E se selecciona en forma independiente en cada caso entre C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, y está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más RA;

RD se selecciona en forma independiente en cada caso entre hidrógeno o RA;

RA se selecciona en forma independiente en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, o –LS–RE, donde dos RA adyacentes, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos y cualquier otro átomo entre los átomos a los cuales están unidos, pueden formar opcionalmente carbociclo o heterociclo;

RB y RB' se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre hidrógeno; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros en RB o RB' está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo;

RC se selecciona en forma independiente en cada caso entre hidrógeno, halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros en RC está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo;

RE se selecciona en forma independiente en cada caso entre –O–RS, –S–RS, –C(O)RS, –OC(O)RS, –C(O)ORS, –N(RSRS'), –S(O)RS, –SO2RS, –C(O)N(RSRS'), –N(RS)C(O)RS', –N(RS)C(O)N(RS'RS''), –N(RS)SO2RS', –SO2N(RSRS'), –N(RS)SO2N(RS'RS''), –N(RS)S(O)N(RS'RS''), –OS(O)–RS, –OS(O)2–RS, –S(O)2ORS, –S(O)ORS, –OC(O)ORS, –N(RS)C(O)ORS', –OC(O)N(RSRS'), –N(RS)S(O)–RS', –S(O)N(RSRS'), –P(O)(ORS)2, o –C(O)N(RS)C(O)–RS'; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS, o –N(RSRS');

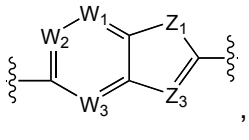
RF se selecciona en forma independiente en cada caso entre C1-C10alquilo, C2-C10alquenilo o C2-C10alquinilo, cada uno de los cuales contiene 0, 1, 2, 3, 4 o 5 herteroátomos seleccionados entre O, S o N y está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más RL; o –(RX–RY)Q–(RX–RY'), donde Q es 0, 1, 2, 3 o 4, y cada RX es en forma independiente O, S o N(RB), donde cada RY es en forma independiente C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano, y donde cada RY' es en forma

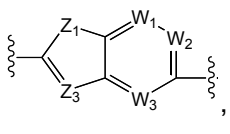
independiente C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano;

RL se selecciona en forma independiente en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, –O–RS, –S–RS, –C(O)RS, –OC(O)RS, –C(O)ORS, –N(RSRS'), –S(O)RS, –SO2RS, –C(O)N(RSRS') o –N(RS)C(O)RS'; o C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo; donde dos RL adyacentes, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos y cualquier otro átomo entre los átomos a los cuales están unidos, pueden formar opcionalmente carbociclo o heterociclo;

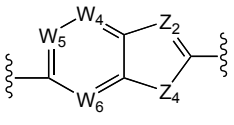
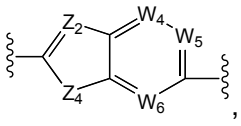
LS, LS' y LS'' se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre un enlace; o C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más RL; y

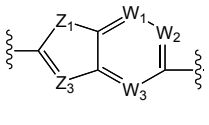
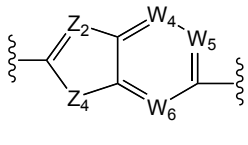
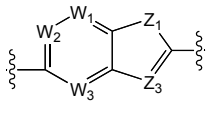
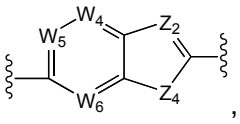
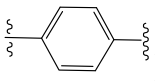
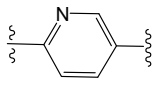
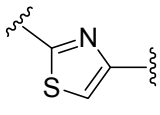
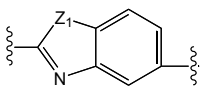
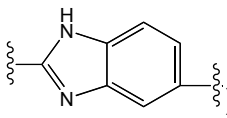
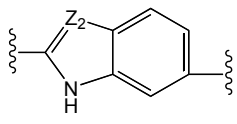
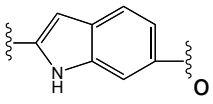
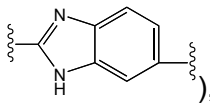
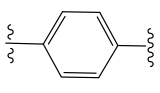
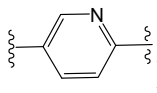
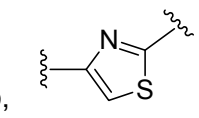
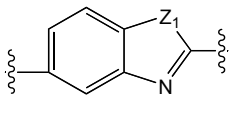
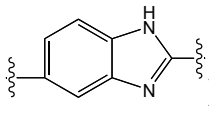
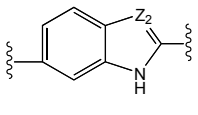
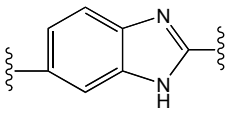
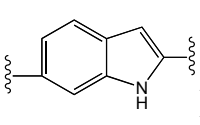
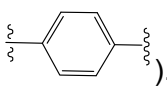
RS, RS' y RS'' se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre hidrógeno; C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, –O–C1-C6alquilo, –O–C1-C6alquilen–O–C1-C6alquilo, o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros en RS , RS' o RS' está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo.

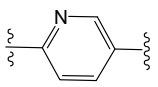
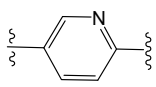
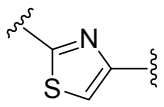
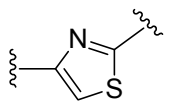
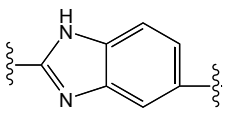
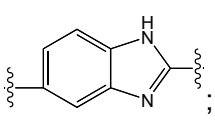
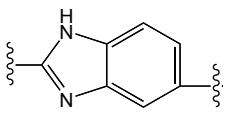
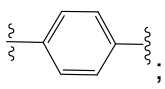
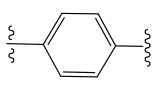
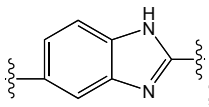
A y B preferiblemente se seleccionan en forma independiente entre C5-C6carbociclo (por ejemplo, fenilo), heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridinilo o tiazolilo), o biciclos de entre 8 y 12 miembros como por ejemplo 

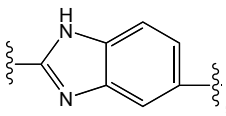
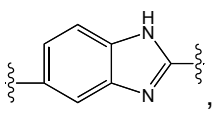
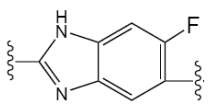
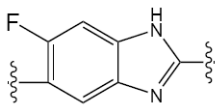
, 

,

 o  , donde Z1 se selecciona en forma independiente en cada caso entre O, S, NH o CH2, Z2 se selecciona en forma independiente en cada caso entre N o CH, Z3 se selecciona en forma independiente en cada caso entre N o CH, Z4 se selecciona en forma independiente en cada caso entre O, S, NH o CH2, y W1, W2, W3, W4, W5 y W6 se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre CH o N. A y B están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RA.

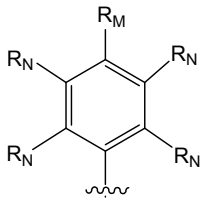
Más preferiblemente, A se selecciona entre C5-C6carbociclo, heterociclo de 5 o 6 miembros,  o  , y está opcionalmente sustituido con uno o más RA; B se selecciona entre C5-C6carbociclo, heterociclo de 5 o 6 miembros,  o  , y está opcionalmente sustituido con uno o más RA; donde Z1, Z2, Z3, Z4, W1, W2, W3, W4, W5, W6 son como se definen precedentemente. Preferiblemente, Z3 es N y Z4 es NH. Por ejemplo, A se puede seleccionar entre fenilo (por ejemplo, ), piridinilo (por ejemplo, ), tiazolilo (por ejemplo, ),  (por ejemplo, ), o  (por ejemplo,  o ), y está opcionalmente sustituido con uno o más RA; y B se puede seleccionar entre fenilo (por ejemplo, ), piridinilo (por ejemplo, ), tiazolilo (por ejemplo, ),  (por ejemplo, ), o  (por ejemplo,  o ), y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Más preferiblemente, A y B son fenilo (por ejemplo, A y B son ). También más

preferiblemente, A es  y B es  ; o A es  y B es  ; o A es  y B es  ; o A es  y B es  ; o A es  y B es  ; donde cada A y B está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más RA.

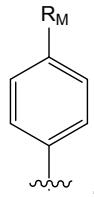
También preferiblemente, A es  , B es  , y A y B están sustituidos con uno o más halógeno, como por ejemplo F o Cl. Sorprendentemente se ha descubierto que cuando A y/o B son benzimidazol halosustituido (por ejemplo, A es  y B es ), los compuestos de Fórmula I (así como también los compuestos de Fórmula IA, IB, IC, ID, IE, IF o IG que se describen más adelante, y los compuestos de cada forma de realización descrita bajo las mismas) en forma inesperada mostró propiedades farmacocinéticas significativamente mejoradas, en comparación con los compuestos con benzimidazol no sustituido. Las mejoras en la farmacocinética pueden observarse, por ejemplo, como un mayor nivel exposición en plasma medido como el área bajo la curva (AUC) a lo largo de un período de 24 horas luego de la administración oral en ratones (por ejemplos véase más adelante). De manera sorprendente también se descubrió que estos compuestos con benzimidazol sustituido con halo en forma inesperada presentan una actividad inhibitoria mejorada contra viertas variantes HCV genotipo 1a (por ejemplo, variantes que contienen mutaciones NS5A L31M, Y93H, o Y93N). De manera acorde, la presente invención contempla métodos para usar dichos compuestos para tratar una infección de HCV genotipo 1a (por ejemplo, variante de infección L31M, Y93H, o Y93N 1a). Estos métodos comprenden administrar tal compuesto a un paciente que tenga variante HCV genotipo 1a (por ejemplo, variante L31M, Y93H, o Y93N 1a). La presente invención también contempla el uso de dichos compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección de variante genotipo 1a (por ejemplo, variante de infección L31M, Y93H, o Y93N 1a).

D preferiblemente se selecciona entre C5-C6carbociclo, heterociclo de 5 o 6 miembros, o biciclos de entre 6 y 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. D también puede seleccionarse preferiblemente entre C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

RL. Más preferiblemente, D es C5-C6carbociclo (por ejemplo, fenilo), heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo), o biciclos de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo, indanilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, indazolilo, benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo), y está sustituido con uno o más RM, donde RM es halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, o –LS–RE. También preferiblemente, D es fenilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Más preferiblemente, D es fenilo, y está sustituido con uno o más RM, donde RM es como se define precedentemente. Más preferiblemente, D es

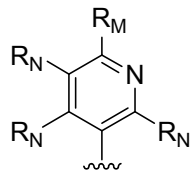


o

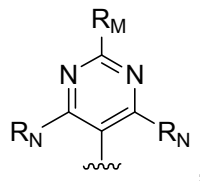


, donde RM es como se define precedentemente, y cada RN se selecciona en forma independiente entre RD y preferiblemente es hidrógeno. Uno o más RN también puede ser preferiblemente halo como por ejemplo F.

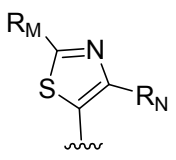
D es también preferiblemente piridinilo, pirimidinilo, o tiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más RA. Más preferiblemente D es piridinilo, pirimidinilo, o tiazolilo, y está sustituido con uno o más RM. Más preferiblemente, D es



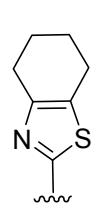
,



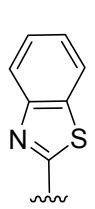
, o



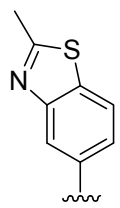
, donde RM es como se define precedentemente, y cada RN se selecciona en forma independiente entre RD y preferiblemente es hidrógeno. Uno o más RN también puede ser preferiblemente halo como por ejemplo F. D es también preferiblemente indanilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, o indazolilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Más preferiblemente D es indanilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, indazolilo, o benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, y está sustituido con uno o más RM. Más preferiblemente, D es



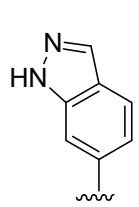
,



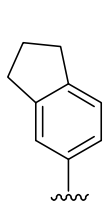
,



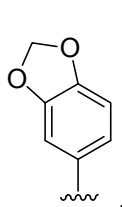
,



,



, o



, y está opcionalmente sustituido con uno o más RM.

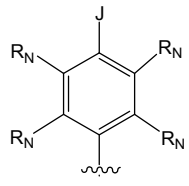
Preferiblemente, RM es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6

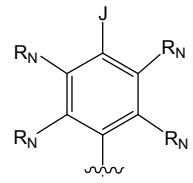
miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo. Más preferiblemente, RM es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino o carboxi. Más preferiblemente, RM es C1-C6alquilo el cual está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino o carboxi.

También preferiblemente, RM es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, o ciano; o RM es –LS–RE, donde LS es una unión o C1-C6alquileno, y RE es –N(RSRS'), –O–RS, –C(O)RS, –C(O)ORS, –C(O)N(RSRS'), –N(RS)C(O)RS', –N(RS)C(O)ORS', –N(RS)SO2RS', –SO2RS, –SRS, o –P(O)(ORS)2, donde RS y RS' pueden seleccionarse en forma independiente entre sí, por ejemplo, entre (1) hidrógeno o (2) C1-C6alquilo opcionalmente sustituido en cada caso con uno o más halógeno, hidroxi, –O–C1-C6alquilo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; o RM es C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o RM es C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, –C(O)ORS, o –N(RSRS'). Más preferiblemente, RM es halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo), hidroxi, mercapto, amino, carboxi, o C1-C6alquilo (por ejemplo, metilo, isopropilo, tert-butilo), C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, ciano, o carboxi. Por ejemplo RM es CF3, –C(CF3)2–OH, –C(CH3)2–CN, –C(CH3)2–CH2OH, o –C(CH3)2–CH2NH2. También preferiblemente RM es –LS–RE donde LS es una unión y RE es –N(RSRS'), –O–RS, –N(RS)C(O)ORS', –N(RS)SO2RS', –SO2RS, o –SRS. Por ejemplo donde LS es una unión, RE es –N(C1-C6alquil)2 (por ejemplo, –NMe2); –N(C1-C6alquilen–O–C1-C6alquil)2 (por ejemplo –N(CH2CH2OMe)2); –N(C1-C6alquil)(C1-C6alquilen–O–C1-C6alquilo) (por ejemplo –N(CH3)(CH2CH2OMe)); –O–C1-C6alquilo (por ejemplo, –O–Me, –O–Et, –O–isopropilo, –O–tert-butilo, –O–n-hexilo); –O–C1-C6haloalquilo (por ejemplo, – OCF3, –OCH2CF3); –O–C1-

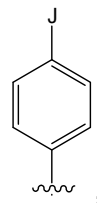
C6alquilen–piperidina (por ejemplo, –O–CH2CH2–1-piperidilo); –N(C1-C6alquil)C(O)OC1-C6alquilo (por ejemplo, –N(CH3)C(O)O–CH2CH(CH3)2), –N(C1-C6alquil)SO2C1-C6alquilo (por ejemplo, –N(CH3)SO2CH3); –SO2C1-C6alquilo (por ejemplo, –SO2Me); –SO2C1-C6haloalquilo (por ejemplo, –SO2CF3); o –S–C1-C6haloalquilo (por ejemplo, SCF3). También preferiblemente RM es –LS–RE donde LS es C1-C6alquileno (por ejemplo, –CH2–, –C(CH3)2–, –C(CH3)2–CH2–) y RE es –O–RS, –C(O)ORS, –N(RS)C(O)ORS', o –P(O)(ORS)2. Por ejemplo RM es –C1-C6alquilen–O–RS (por ejemplo, –C(CH3)2–CH2–OMe); –C1-C6alquilen–C(O)ORS (por ejemplo, –C(CH3)2–C(O)OMe); –C1-C6alquilen–N(RS)C(O)ORS' (por ejemplo, –C(CH3)2–CH2–NHC(O)OCH3); o –C1-C6alquilen–P(O)(ORS)2 (por ejemplo, –CH2–P(O)(OEt)2). También más preferiblemente RM es C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, –C(O)ORS, o –N(RSRS'). Por ejemplo RM es cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, 2,2-dicloro-1-metilcicloprop-1-ilo, ciclohexilo), fenilo, heterociclilo (por ejemplo, morfolin-4-ilo, 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metoxicarbonilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, piridinilo, piridin-3-ilo, 6-(dimetilamino)piridin-3-ilo). Más preferiblemente, RM es C1-C6alquilo el cual está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino o carboxi (por ejemplo, tert-butilo, CF3).

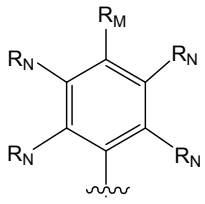
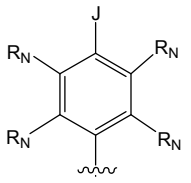
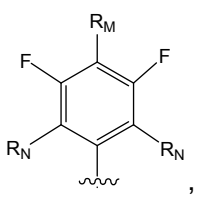
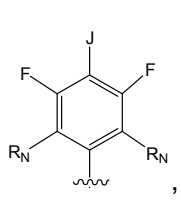
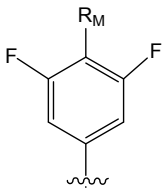
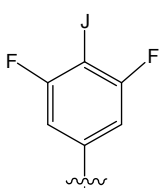
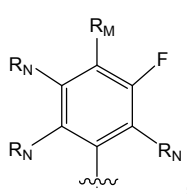
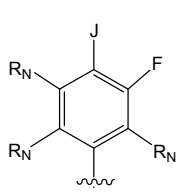
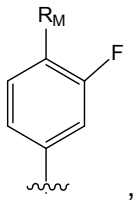
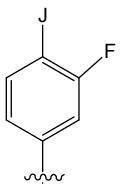
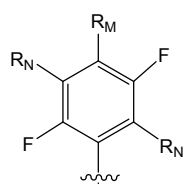
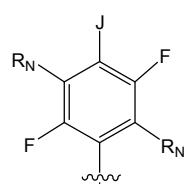
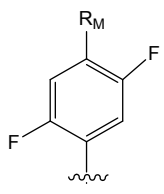
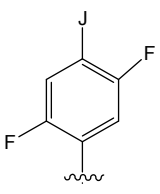
Más preferiblemente, D es C5-C6carbociclo, heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros y está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, donde J es C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, J está sustituido con un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, donde dicho C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'), y J también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más RA. También preferiblemente, D es C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros y está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, y J es C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y preferiblemente, J está sustituido con al menos un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi,

mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'). También preferiblemente, D es C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros y está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, y J es biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo, un biciclo fusionado, en puente o espiro de entre 7 y 12 miembros que comprende un átomo del anillo nitrógeno a través del cual J se enlaza por unión covalente con D) y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Más preferiblemente, D es fenilo y está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, y J es C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y preferiblemente J está sustituido con al menos un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'). Más preferiblemente, D es 

, donde cada RN se selecciona en forma independiente entre RD y preferiblemente es hidrógeno o halógeno, y J es C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y preferiblemente J está sustituido con al menos un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'). También preferiblemente, D es 

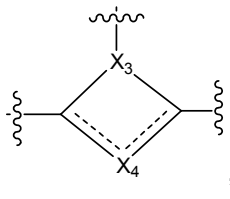
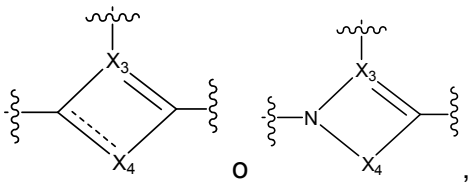
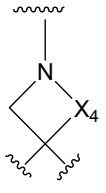
, donde cada RN se selecciona en forma independiente entre RD y preferiblemente es hidrógeno o halógeno, y J es C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros y está sustituido con un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'), y J también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más RA.

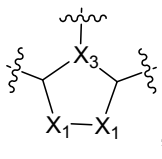
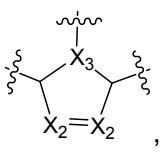
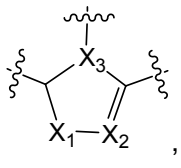
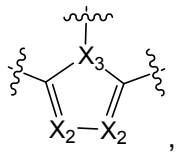
También preferiblemente, D es  , y J es C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y preferiblemente J está sustituido con al menos un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS').

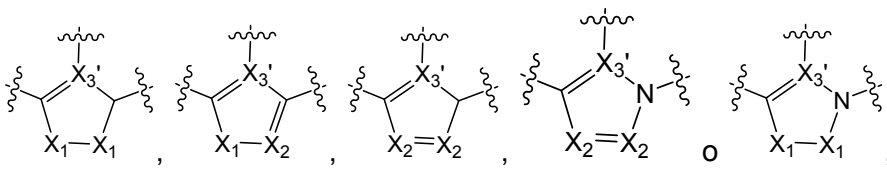
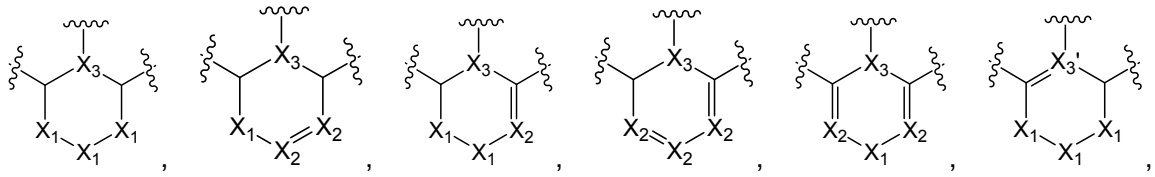
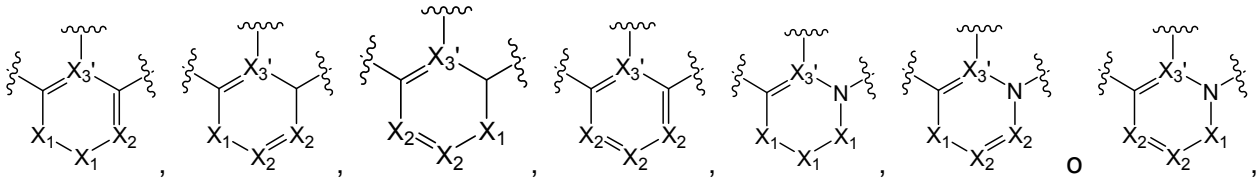
Sorprendentemente se ha descubierto que cuando D contiene un carbociclo o heterociclo sustituido con halo (por ejemplo, un carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido con halo unido directamente a X), el compuesto de Fórmula I (así como también los compuestos de Fórmula IA, IB, IC, ID, IE, IF o IG que se describen más adelante, y los compuestos de cada forma de realización descrita bajo las mismas) pueden exhibir una actividad inhibitoria mejorada significativamente contra HCV genotipos 2a, 2b, 3a o 4a y/o propiedades farmacocinéticas mejoradas. Por lo tanto, la presente invención contempla métodos para usar dichos compuestos para tratar HCV genotipo 2a, 2b, 3a o 4a infection. Estos métodos comprenden administrar tal compuesto a un paciente que tenga HCV genotipo 2a, 2b, 3a o 4a. La presente invención también contempla el uso de dichos compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de HCV genotipos 2a, 2b, 3a o 4a. Los D adecuados para este fin pueden ser, por ejemplo,  o  como se describe precedentemente, donde al menos un RN es halo como por ejemplo flúor. Los ejemplos específicos de D adecuados incluyen, sin que esto constituya limitación alguna,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , donde RN, RM y J son

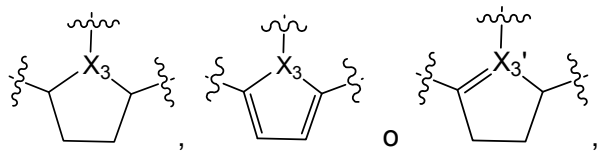
como se describe precedentemente.

X preferiblemente es C5-C6carbociclo, heterociclo de 5 o 6 miembros, o biciclos de entre 6 y 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA o RF. X también puede ser C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA o RF, donde dos RA adyacentes sobre X, tomados junto con los átomos del anillo a los cuales están unidos, forman opcionalmente un carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros.

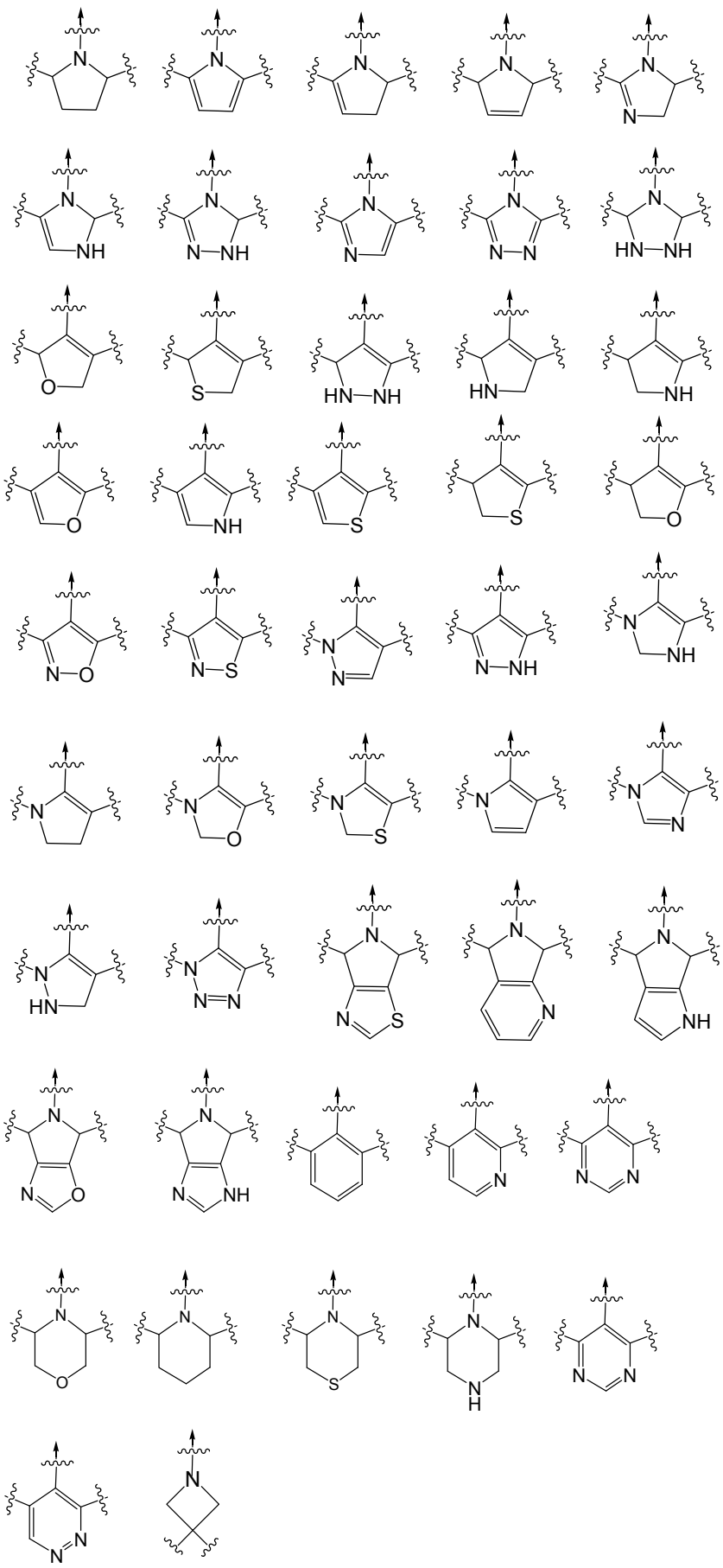
También preferiblemente, X es  , donde X3 es C(H) o preferiblemente N y está directamente unido a –L3–D; X4 es C2-C4alquileno, C2-C4alquenileno o C2-C4alquinileno, cada uno de los cuales opcionalmente contiene uno o dos herteroátomos seleccionados entre O, S o N; y X está opcionalmente sustituido con uno o más RA o RF, y dos RA adyacentes sobre X, tomados junto con los átomos del anillo a los cuales están unidos, pueden formar opcionalmente un carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros. Además, X puede ser  o , donde X3 es C y está directamente unido a –L3–D, X4 es C2-C4alquileno, C2-C4alquenileno o C2-C4alquinileno cada uno de los cuales opcionalmente contiene uno o dos herteroátomos seleccionados entre O, S o N, y X está opcionalmente sustituido con uno o más RA o RF, y dos RA adyacentes sobre X, tomados junto con los átomos del anillo a los cuales están unidos, forman opcionalmente un carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros. Además, X puede ser  donde N está directamente unido a L3–D, X4 es C2-C4alquileno, C2-C4alquenileno o C2-C4alquinileno cada uno de los cuales opcionalmente contiene uno o dos herteroátomos seleccionados entre O, S o N, y X está opcionalmente sustituido con uno o más RA o RF, y dos RA adyacentes sobre X, tomados junto con los átomos del anillo a los cuales están unidos, forman opcionalmente un carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros.

Por ejemplo, X puede ser  ,  ,  ,  ,


, donde X1 se selecciona en forma independiente en cada caso entre CH2, O, S o NH, X2 se selecciona en forma independiente en cada caso entre CH o N, X3 es N y está directamente unido a –L3–D, y X3’ es C y está directamente unido a –L3–D; y X está opcionalmente sustituido con uno o más RA o RF, y dos RA adyacentes sobre X, tomados junto con los átomos del anillo a los cuales están unidos, forman opcionalmente un carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros. En otro ejemplo, X es


donde X1 se selecciona en forma independiente en cada caso entre CH2, O, S o NH, X2 se selecciona en forma independiente en cada caso entre CH o N, X3 es N y está directamente unido a –L3–D, y X3’ es C y está directamente unido a –L3–D; y donde X está opcionalmente sustituido con uno o más RA o RF, y dos RA adyacentes sobre X, tomados junto con los átomos del anillo a los cuales están unidos, forman opcionalmente un carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros.

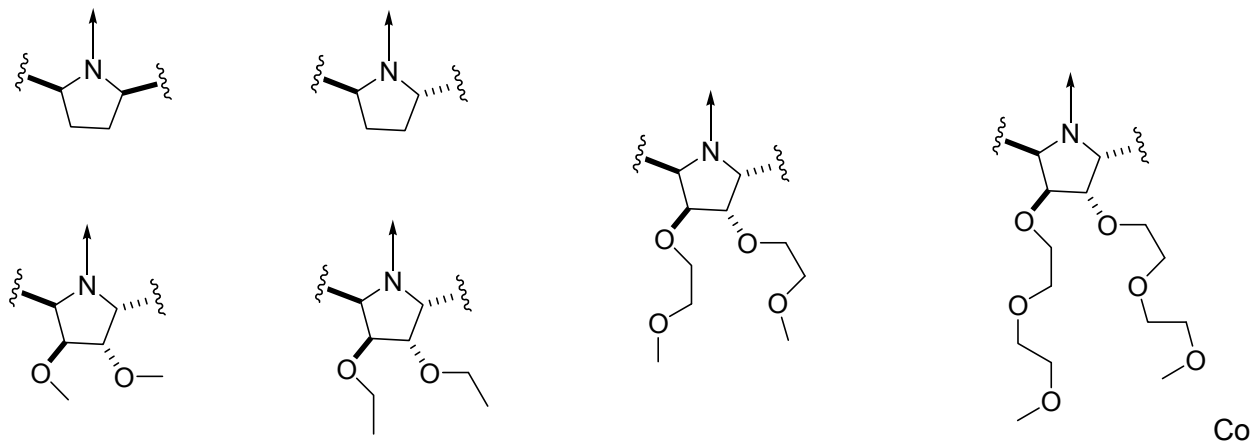
Más preferiblemente, X es

donde X3 es C(H) o N y está directamente unido a –L3–D, X3’ es C y está directamente unido a –L3–D, y donde X está opcionalmente sustituido con uno o más RA o RF, y dos RA adyacentes sobre X, tomados junto con los átomos del anillo a los cuales están unidos, forman opcionalmente un carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros. Más preferiblemente, X3 es N.

Los ejemplos no limitativos de X incluyen:



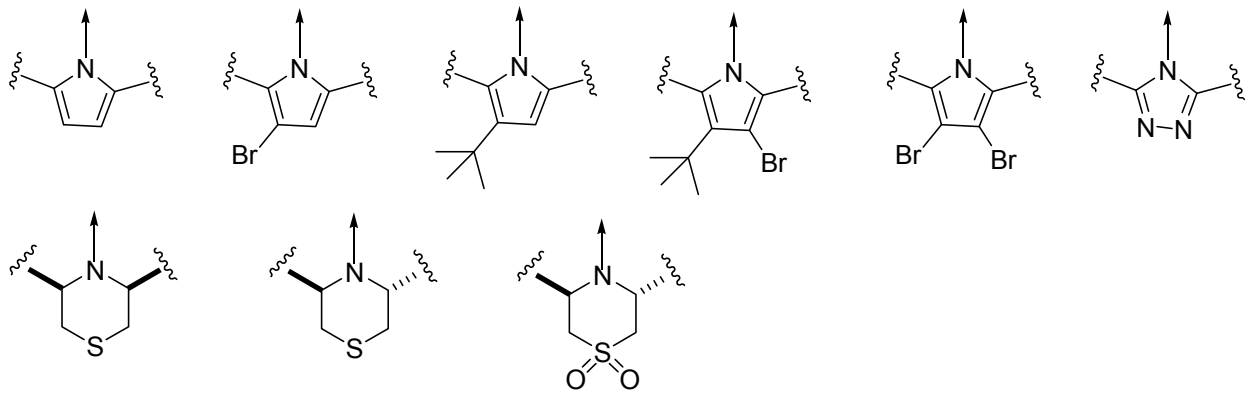
donde "→" indica la unión covalente a –L3–D. Cada X puede estar opcionalmente sustituido con uno o más RA o RF, y dos RA adyacentes sobre X, tomados junto con los átomos del anillo a los cuales están unidos, forman opcionalmente un carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros.

Los ejemplos no limitativos de los X preferidos incluyen los siguientes anillos pirrolidina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más RA o RF:

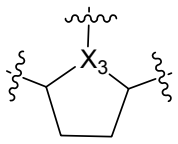
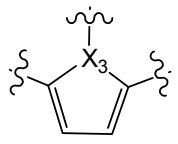


Como se muestra, la estereoquímica relativa en las posiciones 2 y 5 de estos anillos pirrolidina puede ser cis o trans. Las estereoquímicas de los sustituyentes opcionales RA en las posiciones 3 o 4 de la pirrolidina pueden variar en relación a cualquier sustituyente en cualquier otra posición del anilo pirrolidina. Dependiendo de los sustituyentes particulares unidos a la pirrolidina, la estereoquímica en cualquier carbono puede ser (R) o (S).

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

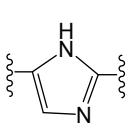
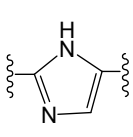
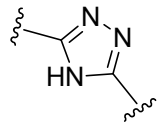
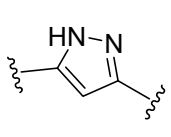
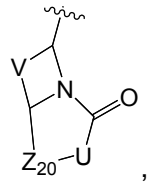
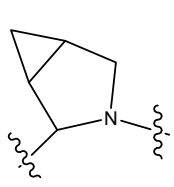
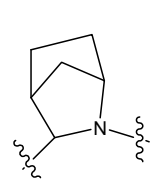
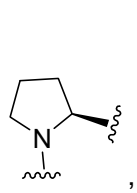
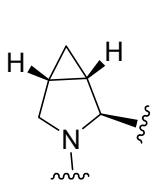
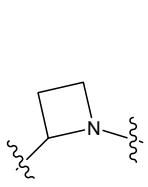
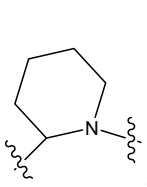
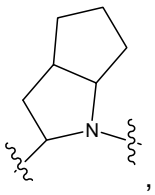
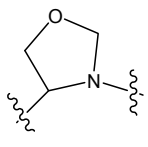
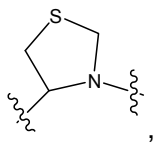
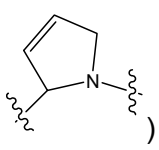
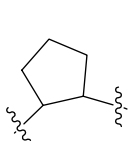
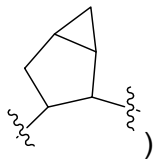


Como se muestra, la estereoquímica relativa en las posiciones 3 y 5 del anillo tiomorfolina puede ser cis o trans. Dependiendo de los sustituyentes particulares unidos a la tiomorfolina, la estereoquímica en cualquier carbono puede ser (R) o (S).

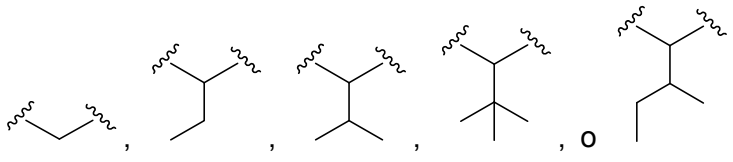
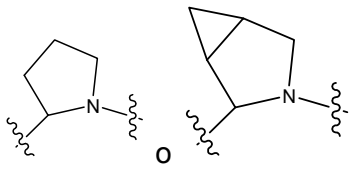
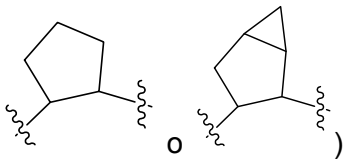
También preferiblemente, X es  o  donde X3 es N y está directamente unido a –L3–D, y X está opcionalmente sustituido con uno o más RA o RF. Preferiblemente, RF es C1-C10alquilo, C2-C10alquenilo o C2-C10alquinilo, cada uno de los cuales contiene 0, 1, 2, 3, 4 o 5 herteroátomos seleccionados entre O, S o N y está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano. También preferiblemente, RF es C1-C10alquilo, C2-C10alquenilo o C2-C10alquinilo, cada uno de los cuales contiene 0, 1, 2, 3, 4 o 5 O y está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más RL. También preferiblemente, RF es –(RX–RY)Q–(RX–RY'), donde Q es 0, 1, 2, 3 o 4; cada RX es en forma independiente O, S o N(RB); cada RY es en forma independiente C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; y cada RY' es en forma independiente C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano. Preferiblemente, cada RX es O. Más preferiblemente, X está opcionalmente sustituido con uno o más RA o RF, cada RF se selecciona en forma independiente entre C1-C10alquilo, C2-C10alquenilo o C2-C10alquinilo, cada uno de los cuales contiene 0, 1, 2 o 3 O y está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano. También preferiblemente, X está opcionalmente sustituido con uno o más RA o RF, cada RF se selecciona en forma independiente entre –(O–C1-C6alquilene)Q–(O–C1-C6alquilo), donde Q preferiblemente es 0, 1, 2 o 3.

L1 y L2 son preferiblemente en forma independiente un enlace o C1-C6alquileno, L3 preferiblemente se selecciona entre un enlace, C1-C6alquileno o –C(O)–, y L1, L2, y L3 están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RL. Más preferiblemente, L1, L2 y L3 son en forma independiente entre sí un enlace o C1-C6alquileno (por ejemplo, –CH2– o –CH2CH2–), y están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RL. Más preferiblemente, L1, L2 y L3 son un enlace.

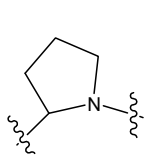
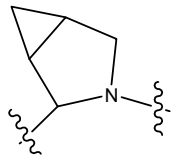
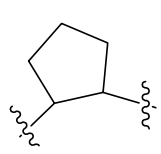
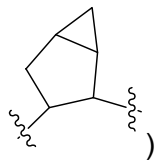
Y preferiblemente se selecciona entre –LS–C(R1R2)N(R5)–T–RD, –LS–C(R3R4)C(R6R7)–T–RD, –G–C(R1R2)N(R5)–T–RD, –G–C(R3R4)C(R6R7)–T–RD, –N(RB)C(O)C(R1R2)N(R5)–T–RD, –N(RB)C(O)C(R3R4)C(R6R7)–T–RD, –

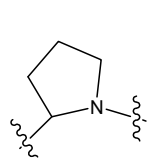
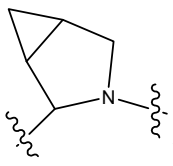
C(O)N(RB)C(R1R2)N(R5)–T–RD, –C(O)N(RB)C(R3R4)C(R6R7)–T–RD, –N(RB)C(O)–LS–E, o –C(O)N(RB)–LS–E. G es C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros, como por ejemplo  ,  ,  o  , y está opcionalmente sustituido con uno o más RA (por ejemplo, uno o más cloro o bromo). E preferiblemente es un biciclo de entre 7 y 12 miembros (como por ejemplo  , donde U se selecciona en forma independiente en cada caso entre -(CH2)- o -(NH)-; V y Z20 se seleccionan en forma independiente entre sí entre C1-C4alquileno, C2-C4alquenileno o C2-C4alquinileno, en donde al menos un átomo de carbono puede reemplazarse en forma independiente opcionalmente por O, S o N), y está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más RA. Más preferiblemente, R1 es RC, y R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo, o  ; o  ,  ,  ; o  ,  ,  ,  ,  , o ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA (como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, hidroxi, halo (por ejemplo, fluoro), C1-C6alquilo (por ejemplo, metilo), o C2-C6alquenilo (por ejemplo, alilo)); y R3 y R6 son en forma independiente entre sí RC, y R4 y R7, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un carbociclo/heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo,  o ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA (como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, hidroxi, halo (por ejemplo, fluoro), C1-C6alquilo (por ejemplo, metilo), o C2-C6alquenilo (por ejemplo, alilo)).

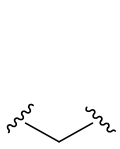
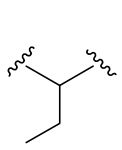
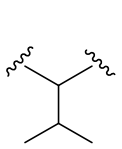
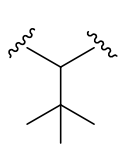
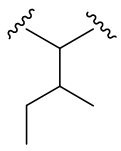
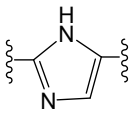
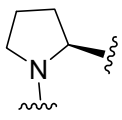
Y también puede seleccionarse entre –M–C(R1R2)N(R5)–C(O)–LY'–M'–RD, –M–

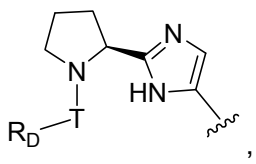
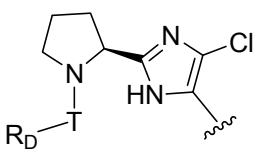
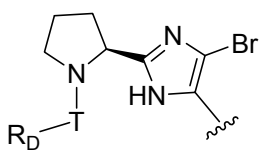
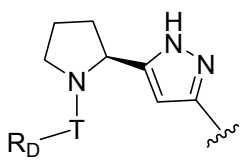
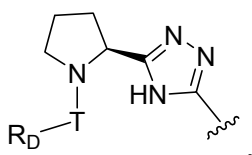
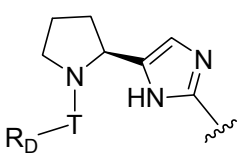
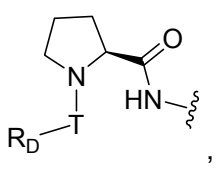
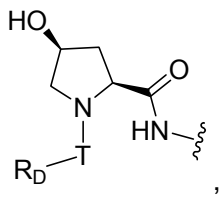
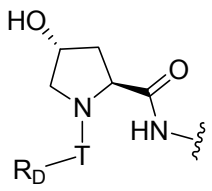
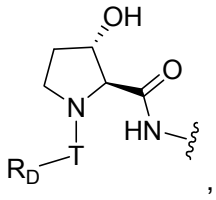
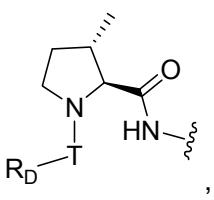
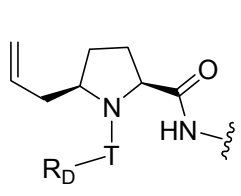
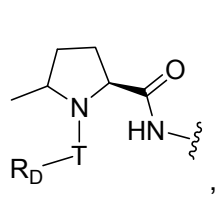
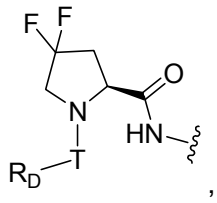
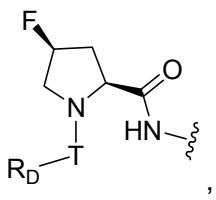
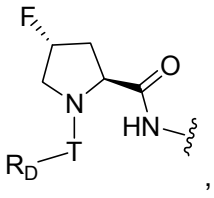
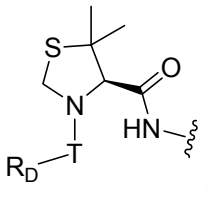
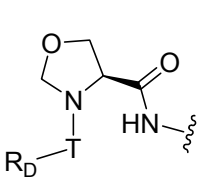
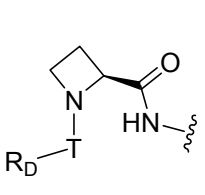
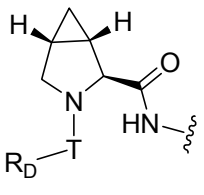
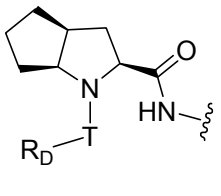
C(R1R2)N(R5)–LY'–M'–RD, –LS–C(R1R2)N(R5)–C(O)–LY'–M'–RD, –LS–C(R1R2)N(R5)–LY'–M'–RD, –M–C(R3R4)C(R6R7)–C(O)–LY'–M'–RD, –M–C(R3R4)C(R6R7)–LY'–M'–RD, –LS–C(R3R4)C(R6R7)–C(O)–LY'–M'–RD, o –LS–C(R3R4)C(R6R7)–LY'–M'–RD, donde M preferiblemente es un enlace, –C(O)N(RB)– o –N(RB)C(O)–, M' preferiblemente es un enlace, –C(O)N(RB)–, –N(RB)C(O)–, –N(RB)C(O)O–, N(RB)C(O)N(RB')–, –N(RB)S(O)– o –N(RB)S(O)2–, y LY' preferiblemente es C1-C6alquileno que está opcionalmente sustituido con uno o más RL. LY', por ejemplo, es un C1-C6alquileno como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna,  , y el RL opcional es un sustituyente como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, fenilo, –SMe, o metoxi. La estereoquímica en un carbono dentro del grupo LY' puede ser (R) o (S). Más preferiblemente, R1 es RC, y R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA (por ejemplo, uno o más hidroxi); y R3 y R6 son en forma independiente entre sí RC, y R4 y R7, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un carbociclo/heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA.

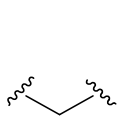
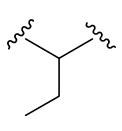
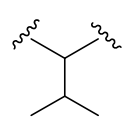
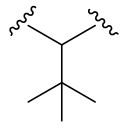
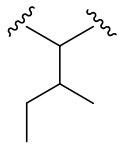
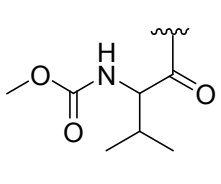
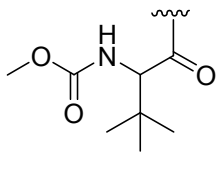
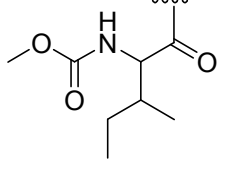
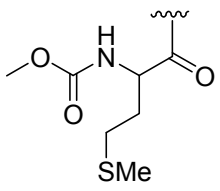
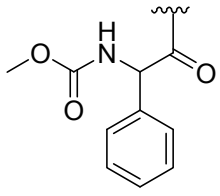
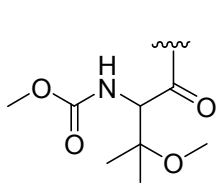
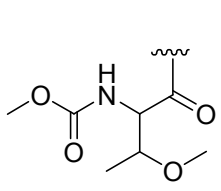
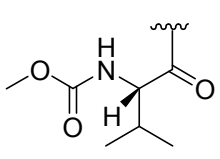
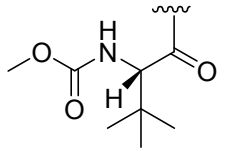
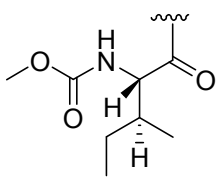
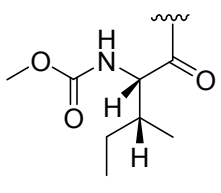
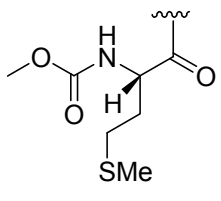
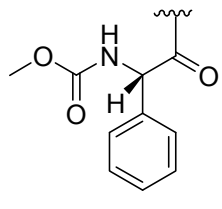
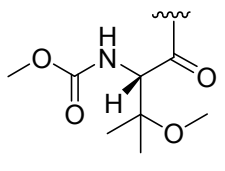
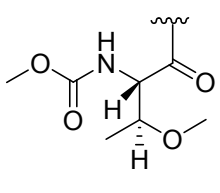
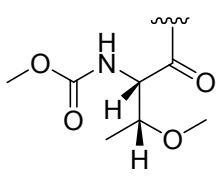
También preferiblemente, Y se selecciona entre –N(RB)CO–C(R1R2)N(R5)–C(O)–LY'–N(RB)C(O)O–RD, –N(RB)CO–C(R1R2)N(R5)–C(O)–LY'–N(RB)C(O)–RD, –N(RB)CO–C(R1R2)N(R5)–C(O)–LY'–N(RB)S(O)2–RD, –N(RB)CO–C(R1R2)N(R5)–C(O)–LY'–N(RBRB')–RD, –N(RB)CO–C(R1R2)N(R5)–C(O)–LY'–O–RD, –N(RB)CO–C(R1R2)N(R5)–C(O)–LY'–RD, –N(RB)CO–C(R1R2)N(R5)–RD, –LS–C(R1R2)N(R5)–C(O)–LY'–N(RB)C(O)O–RD, –LS–C(R1R2)N(R5)–C(O)–LY'–N(RB)C(O)–RD, –LS–C(R1R2)N(R5)–C(O)–LY'–N(RB)S(O)2–RD, –LS–C(R1R2)N(R5)–C(O)–LY'–N(RBRB')–RD, –LS–C(R1R2)N(R5)–C(O)–LY'–O–RD, –LS–C(R1R2)N(R5)–C(O)–LY'–RD, –LS–C(R1R2)N(R5)–RD, –N(RB)CO–C(R3R4)C(R6R7)–C(O)–LY'–N(RB)C(O)O–RD, –N(RB)CO–C(R3R4)C(R6R7)–C(O)–LY'–N(RB)C(O)–RD, –N(RB)CO–C(R3R4)C(R6R7)–C(O)–LY'–N(RB)S(O)2–RD, –N(RB)CO–C(R3R4)C(R6R7)–C(O)–LY'–N(RBRB')–RD, –N(RB)CO–C(R3R4)C(R6R7)–C(O)–LY'–O–RD, –N(RB)CO–C(R3R4)C(R6R7)–

C(O)–LY'–RD, –N(RB)CO–C(R3R4)C(R6R7)–RD, –LS–C(R3R4)C(R6R7)–C(O)–LY'–N(RB)C(O)O–RD, –LS–C(R3R4)C(R6R7)–C(O)–LY'–N(RB)C(O)–RD, –LS–C(R3R4)C(R6R7)–C(O)–LY'–N(RB)S(O)2–RD, –LS–C(R3R4)C(R6R7)–C(O)–LY'–N(RBRB')–RD, –LS–C(R3R4)C(R6R7)–C(O)–LY'–O–RD, –LS–C(R3R4)C(R6R7)–C(O)–LY'–RD, o –LS–C(R3R4)C(R6R7)–RD, donde LY' preferiblemente es C1-C6alquileno que está opcionalmente sustituido con uno o más RL. R1 puede ser RC, y R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, pueden formar un heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo,  o ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA; y R3 y R6 pueden ser en forma independiente entre sí RC, y R4 y R7, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, pueden formar un carbociclo/heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo,  o ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA.

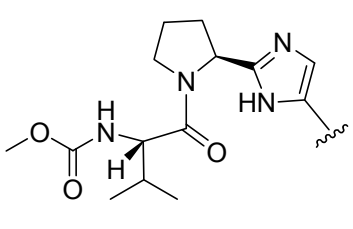
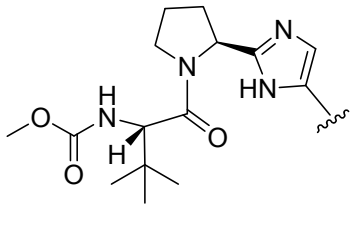
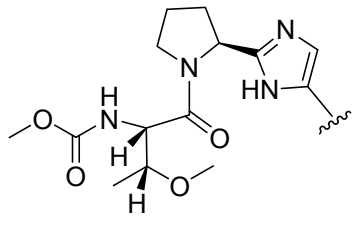
Más preferiblemente, Y se selecciona entre –N(RB'')CO–C(R1R2)N(R5)–C(O)–LY–N(RB'')C(O)–LS–RE o –C(R1R2)N(R5)–C(O)–LY–N(RB'')C(O)–LS–RE, o Y es –G–C(R1R2)N(R5)–C(O)–LY–N(RB'')C(O)–LS–RE, donde LY es C1-C6alquileno opcionalmente sustituido con uno o más RL, y RB'' es en forma independiente en cada caso RB. RB'' y R1 son cada uno preferiblemente hidrógeno o C1-C6alquilo, y R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, preferiblemente forman un heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo,  o ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA (como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, hidroxi, halo (por ejemplo, fluoro), C1-C6alquilo (por ejemplo, metilo), o C2-C6alquenilo (por ejemplo, alilo)). Preferiblemente, LY es C1-C6alquileno sustituido con uno o más RL como por ejemplo a C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo. Más preferiblemente, LY es un C1-C6alquileno como por ejemplo, sin que esto

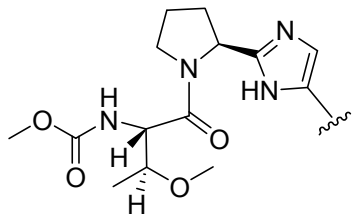
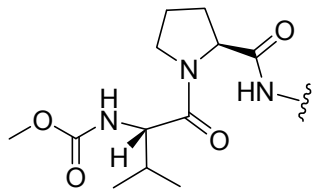
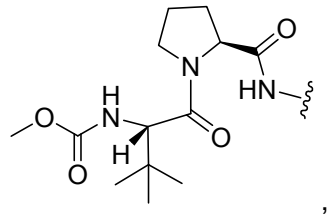
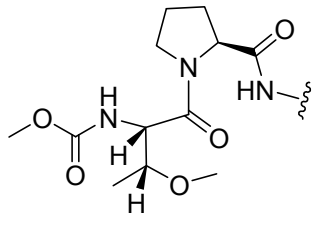
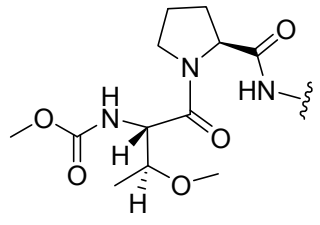
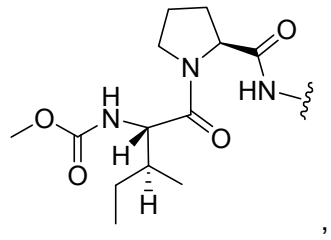
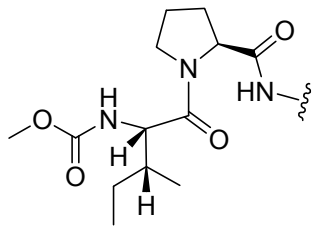
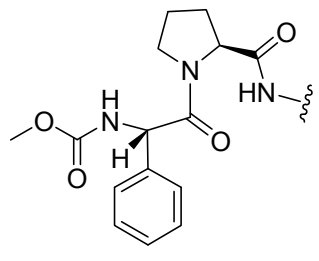
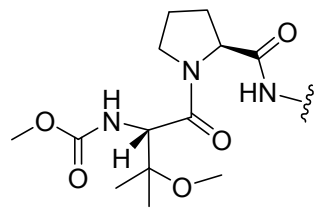
constituya limitación alguna,  ,  ,  ,  , o  (la estereoquímica en un carbono dentro del grupo LY puede ser (R) o (S)), LY está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más RL (por ejemplo, uno o más fenilo o metoxi), G preferiblemente es  , RB'' es hidrógeno; –C(R1R2)N(R5)– es  ; LS es un enlace; y RE es metoxi.

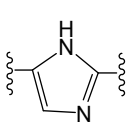
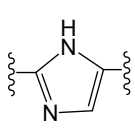
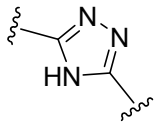
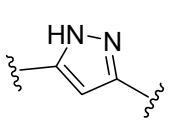
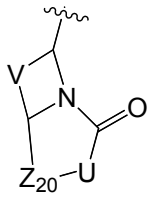
Los ejemplos no limitativos de los Y preferidos incluyen:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  , donde T y RD son como se definen en la presente. T, por ejemplo, puede ser –LS–M–LS'–M'–LS''– donde LS es un enlace; M es C(O); LS' es C1-C6alquileno como por

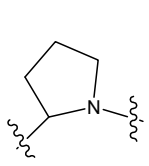
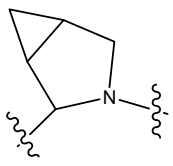
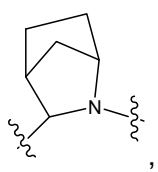
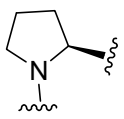
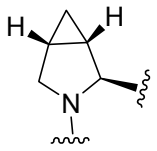
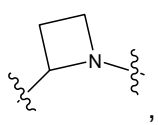
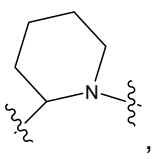
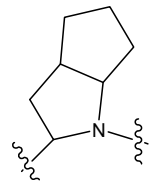
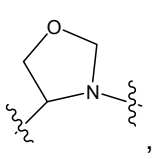
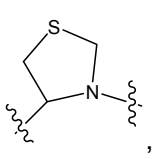
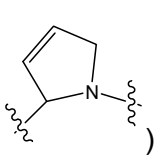
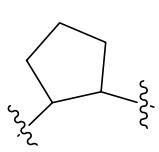
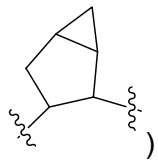
ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna,  ,  ,  ,  , o  , donde LS' está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más RL; RL es un sustituyente como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, fenilo o metoxi; M' es –NHC(O)– o –NMeC(O)–; y LS'' es un enlace. La estereoquímica en un carbono dentro del grupo LS' puede ser (R) o (S). RD, por ejemplo es metoxi. T-RD incluye, sin que esto constituya limitación alguna:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  . T-RD también puede incluir ciertas configuraciones estereoquímicas; por lo tanto T-RD incluye, sin que esto constituya limitación alguna:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

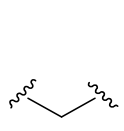
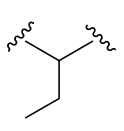
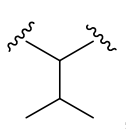
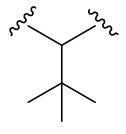
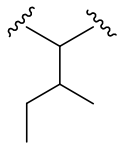
Los ejemplos no limitativos de los Y preferidos también incluyen:

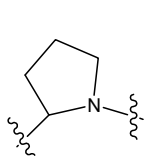
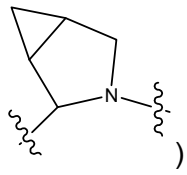
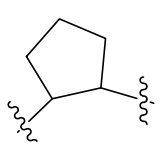
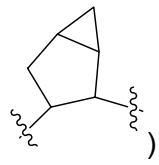
 ,  ,  , o

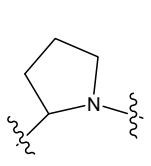
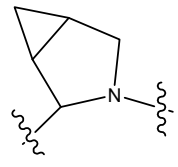

,

,

,

,

,

,

,

, o

.

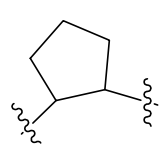
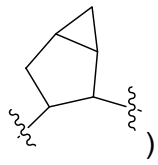
Z preferiblemente se selecciona entre –LS–C(R8R9)N(R12)–T–RD, –LS–C(R10R11)C(R13R14)–T–RD, –G–C(R8R9)N(R12)–T–RD, –G–C(R10R11)C(R13R14)–T–RD, –N(RB)C(O)C(R8R9)N(R12)–T–RD, –N(RB)C(O)C(R10R11)C(R13R14)–T–RD, –C(O)N(RB)C(R8R9)N(R12)–T–RD, –C(O)N(RB)C(R10R11)C(R13R14)–T–RD, –N(RB)C(O)–LS–E, o –C(O)N(RB)–LS–E. G es C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros, como por ejemplo 
,

,

o

, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA (por ejemplo, uno o más cloro o bromo). E preferiblemente es un un biciclo de entre 8 y 12 miembros (como por ejemplo

, donde U se selecciona en forma independiente en cada caso entre -(CH2)- o -(NH)-; y V y Z20 se seleccionan en forma independiente entre sí entre C1-C4alquileno, C2-C4alquenileno o C2-C4alquinileno, en donde al menos un átomo de carbono se reemplaza opcionalmente en forma independiente por O, S o N), y está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más RA. Más preferiblemente, R8 es RC, y R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por

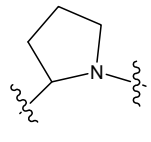
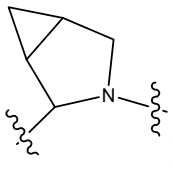
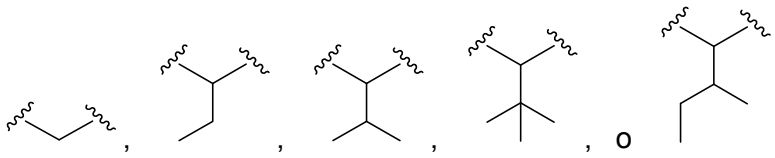
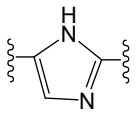
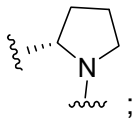
ejemplo,  o  ; o  ,  ,  ; o  ,  ,  ,  ,  , o )) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA (como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, hidroxi, halo (por ejemplo, fluoro), C1-C6alquilo (por ejemplo, metilo), o C2-C6alquenilo (por ejemplo, alilo)); y R10 y R13 son en forma independiente entre sí RC, y R11 y R14, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un carbociclo/heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo,  o ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA (como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, hidroxi, halo (por ejemplo, fluoro), C1-C6alquilo (por ejemplo, metilo), o C2-C6alquenilo (por ejemplo, alilo)).

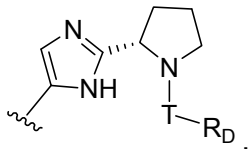
Z también puede seleccionarse entre –M–C(R8R9)N(R12)–C(O)–LY'–M'–RD, –M–C(R8R9)N(R12)–LY'–M'–RD, –LS–C(R8R9)N(R12)–C(O)–LY'–M'–RD, –LS–C(R8R9)N(R12)–LY'–M'–RD, –M–C(R10R11)C(R13R14)–C(O)–LY'–M'–RD, –M–C(R10R11)C(R13R14)–LY'–M'–RD, –LS–C(R10R11)C(R13R14)–C(O)–LY'–M'–RD, o –LS–C(R10R11)C(R13R14)–LY'–M'–RD, donde M preferiblemente es un enlace, –C(O)N(RB)– o –N(RB)C(O)–, M' preferiblemente es un enlace, –C(O)N(RB)–, –N(RB)C(O)–, –N(RB)C(O)O–, N(RB)C(O)N(RB')–, –N(RB)S(O)– o –N(RB)S(O)2–, y LY' preferiblemente es C1-C6alquileno que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más RL. LY', por ejemplo, es un C1-C6alquileno como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna,  ,  ,  ,  , o  ; y el RL opcional es un sustituyente como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, fenilo, –SMe, o metoxi. La estereoquímica en un carbono dentro del grupo LY' puede ser (R) o (S). Más preferiblemente, R8 es RC, y R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12

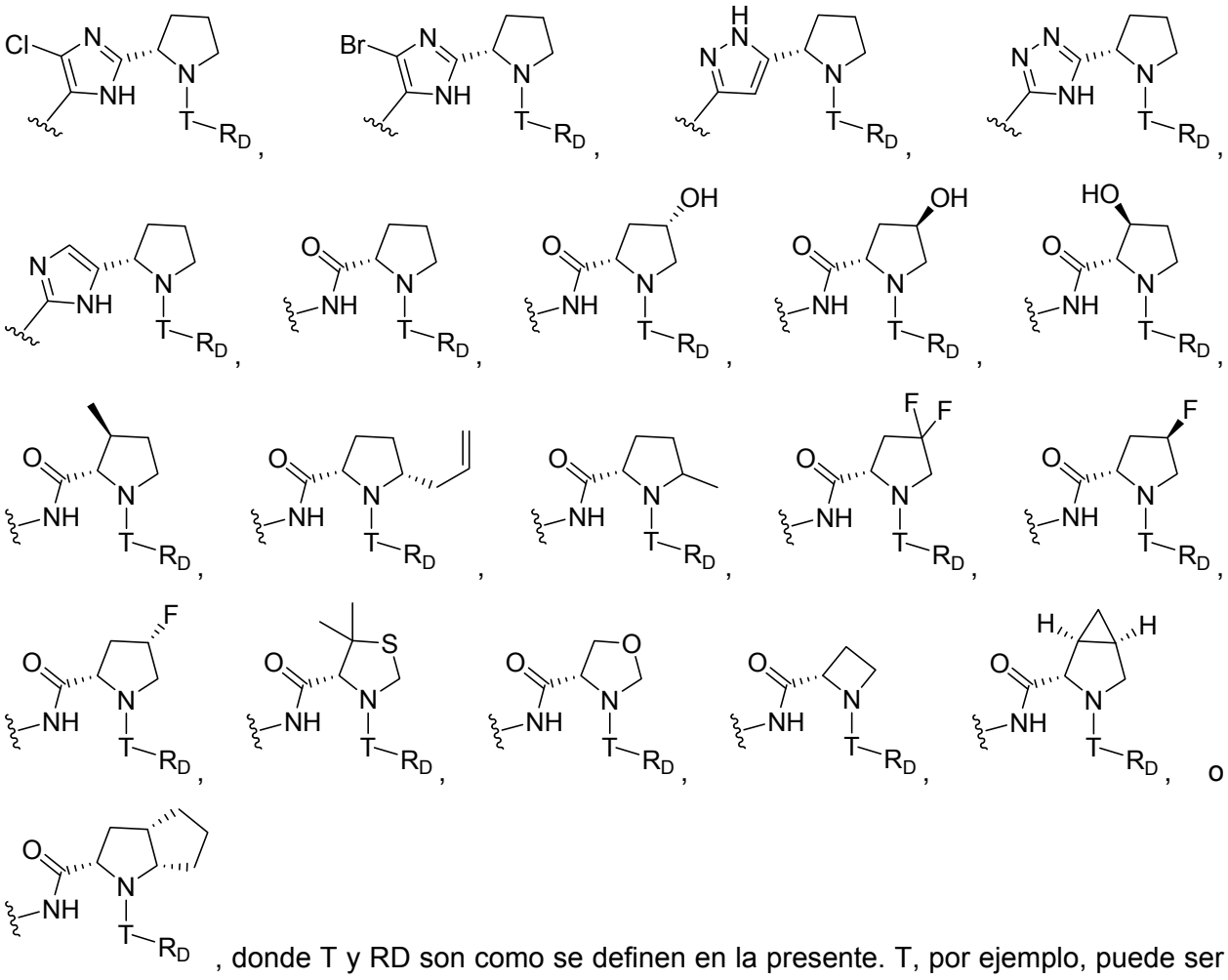
miembros (por ejemplo,  o ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA (por ejemplo, uno o más hidroxi); y R10 y R13 son en forma independiente entre sí RC, y R11 y R14, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un carbociclo/heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo,  o ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA.

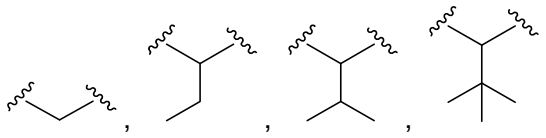
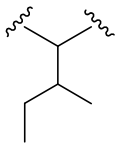
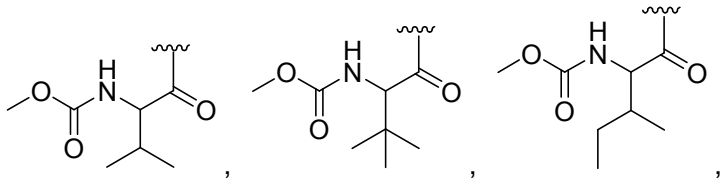
También preferiblemente, Z se selecciona entre –N(RB)CO–C(R8R9)N(R12)–C(O)–LY'–N(RB)C(O)O–RD, –N(RB)CO–C(R8R9)N(R12)–C(O)–LY'–N(RB)C(O)–RD, –N(RB)CO–C(R8R9)N(R12)–C(O)–LY'–N(RB)S(O)2–RD, –N(RB)CO–C(R8R9)N(R12)–C(O)–LY'–N(RBRB')–RD, –N(RB)CO–C(R8R9)N(R12)–C(O)–LY'–O–RD, –N(RB)CO–C(R8R9)N(R12)–C(O)–LY'–RD, –N(RB)CO–C(R8R9)N(R12)–RD, –LS–C(R8R9)N(R12)–C(O)–LY'–N(RB)C(O)O–RD, –LS–C(R8R9)N(R12)–C(O)–LY'–N(RB)C(O)–RD, –LS–C(R8R9)N(R12)–C(O)–LY'–N(RB)S(O)2–RD, –LS–C(R8R9)N(R12)–C(O)–LY'–N(RBRB')–RD, –LS–C(R8R9)N(R12)–C(O)–LY'–O–RD, –LS–C(R8R9)N(R12)–C(O)–LY'–RD, –LS–C(R8R9)N(R12)–RD, –N(RB)CO–C(R10R11)C(R13R14)–C(O)–LY'–N(RB)C(O)O–RD, –N(RB)CO–C(R10R11)C(R13R14)–C(O)–LY'–N(RB)C(O)–RD, –N(RB)CO–C(R10R11)C(R13R14)–C(O)–LY'–N(RB)S(O)2–RD, –N(RB)CO–C(R10R11)C(R13R14)–C(O)–LY'–N(RBRB')–RD, –N(RB)CO–C(R10R11)C(R13R14)–C(O)–LY'–O–RD, –N(RB)CO–C(R10R11)C(R13R14)–C(O)–LY'–RD, –N(RB)CO–C(R10R11)C(R13R14)–RD, –LS–C(R10R11)C(R13R14)–C(O)–LY'–N(RB)C(O)O–RD, –LS–C(R10R11)C(R13R14)–C(O)–LY'–N(RB)C(O)–RD, –LS–C(R10R11)C(R13R14)–C(O)–LY'–N(RB)S(O)2–RD, –LS–C(R10R11)C(R13R14)–C(O)–LY'–N(RBRB')–RD, –LS–C(R10R11)C(R13R14)–C(O)–LY'–O–RD, –LS–C(R10R11)C(R13R14)–C(O)–LY'–RD, o –LS–C(R10R11)C(R13R14)–RD, donde LY' preferiblemente es C1-C6alquileno que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más RL. R8 puede ser RC, y R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, pueden formar un heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo,  o ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA; y R10 y R13 pueden ser en forma independiente entre sí RC, y R11 y R14, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, pueden formar un carbociclo/heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de

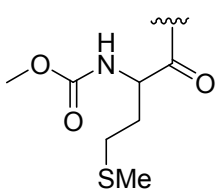
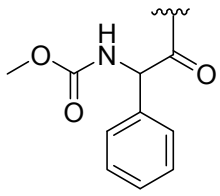
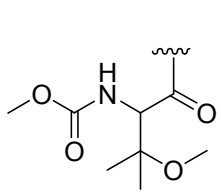
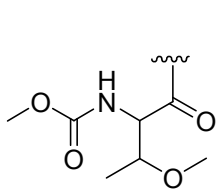
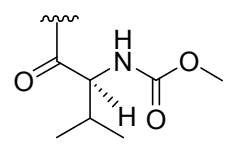
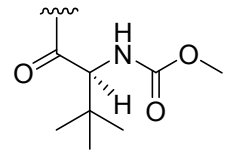
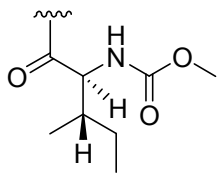
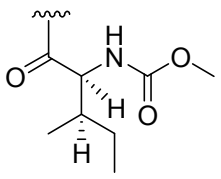
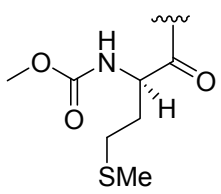
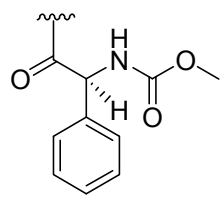
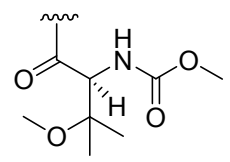
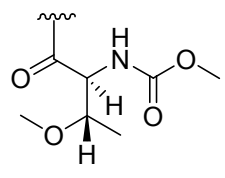
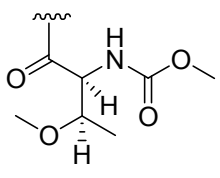
entre 6 y 12 miembros (por ejemplo,  o ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA.

Más preferiblemente, Z se selecciona entre –N(RB'')CO–C(R8R9)N(R12)–C(O)–LY–N(RB'')C(O)–LS–RE o –C(R8R9)N(R12)–C(O)–LY–N(RB'')C(O)–LS–RE, o Z es –G–C(R8R9)N(R12)–C(O)–LY–N(RB'')C(O)–LS–RE, donde LY es C1-C6alquileno opcionalmente sustituido con uno o más RL, y RB'' es en forma independiente en cada caso RB. RB'' y R8 son cada uno preferiblemente hidrógeno o C1-C6alquilo, y R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, preferiblemente forman un heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo,  o ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA (como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, hidroxi, halo (por ejemplo, fluoro), C1-C6alquilo (por ejemplo, metilo), o C2-C6alquenilo (por ejemplo, alilo)). Preferiblemente, LY es C1-C6alquileno sustituido con uno o más RL como por ejemplo a C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo. Más preferiblemente, LY es un C1-C6alquileno como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna,  (la estereoquímica en un carbono dentro del grupo LY puede ser (R) o (S)); LY está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más RL (por ejemplo, uno o más fenilo o metoxi); G preferiblemente es  ; RB'' es hidrógeno; –C(R8R9)N(R12)– es  ; LS es un enlace; y RE es metoxi.

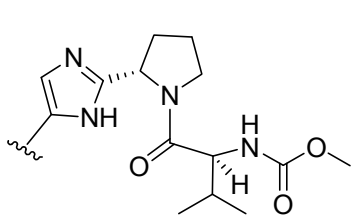
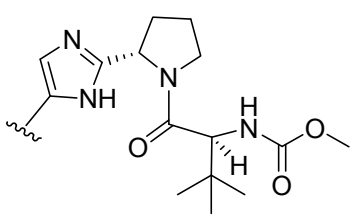
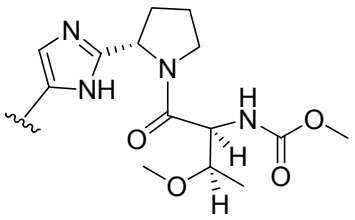
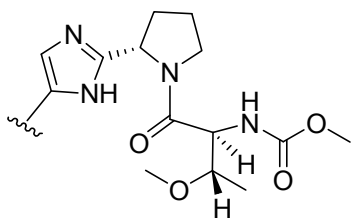
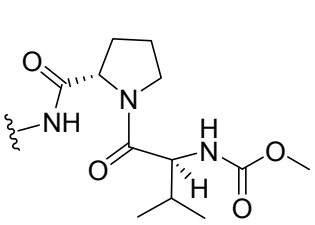
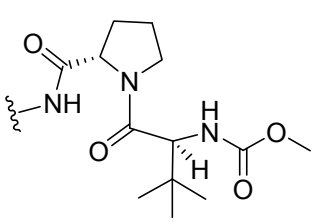
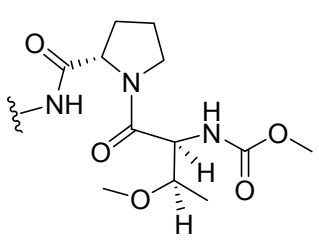
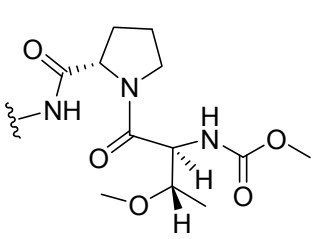
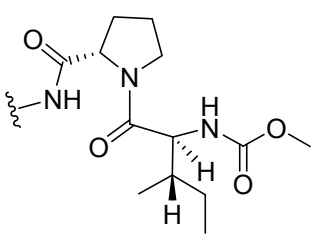
Los ejemplos no limitativos de los Z preferidos incluyen:  ,

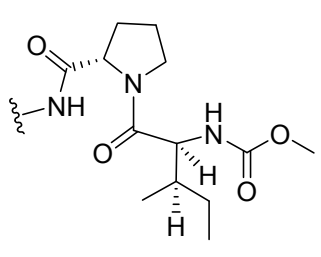
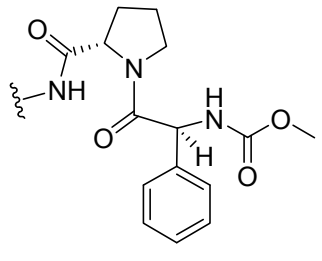
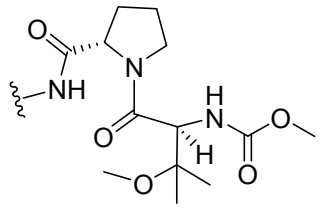


, donde T y RD son como se definen en la presente. T, por ejemplo, puede ser –LS–M–LS'–M'–LS''– donde LS es un enlace; M es C(O); LS' es C1-C6alquileno como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna,  , o  , donde LS' está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más RL; el RL opcional es un sustituyente como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, fenilo o metoxi; M' es –NHC(O)– o –NMeC(O)–; y LS'' es un enlace. La estereoquímica en un carbono dentro del grupo LS' puede ser (R) o (S). RD, por ejemplo es metoxi. T-RD incluye, sin que esto constituya limitación alguna: 


, 
, 
, o 
. T-RD también puede incluir ciertas configuraciones estereoquímicas; por lo tanto T-RD incluye, sin que esto constituya limitación alguna: 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, y 
.

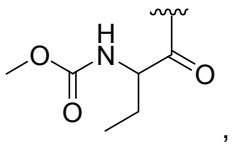
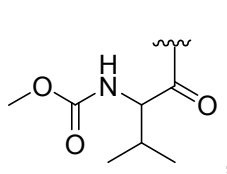
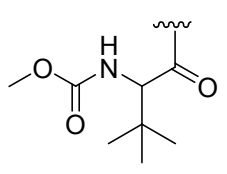
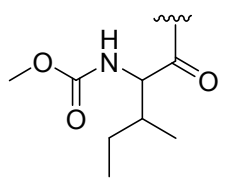
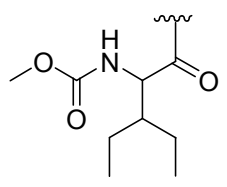
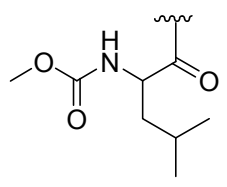
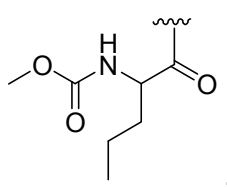
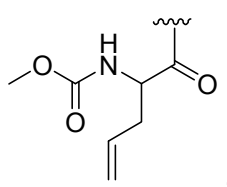
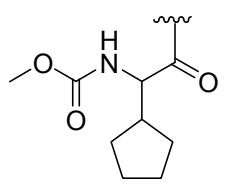
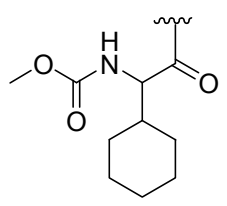
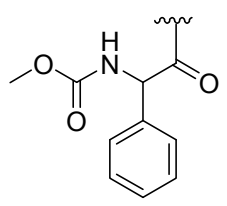
Los ejemplos no limitativos de los Z preferidos también incluyen:

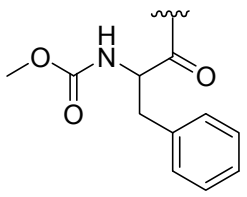
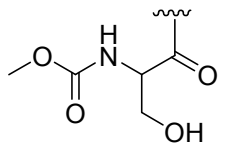
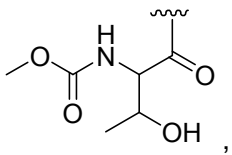
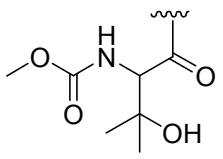
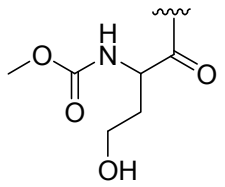
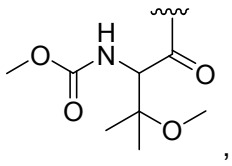
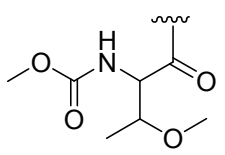
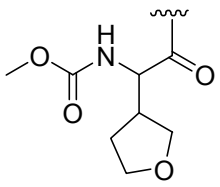
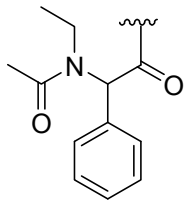

, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
,

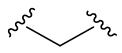
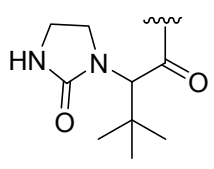
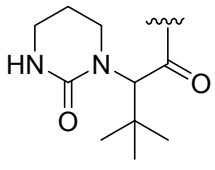
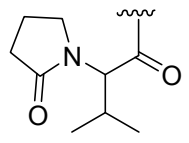
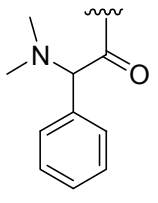
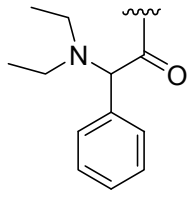
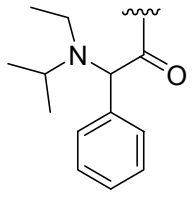
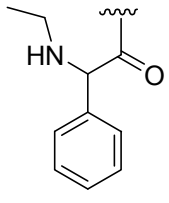
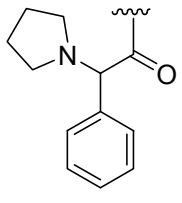
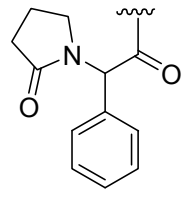
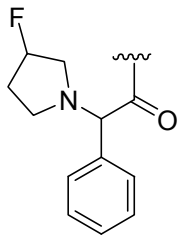
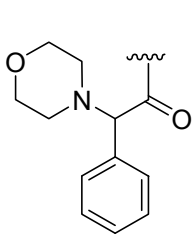
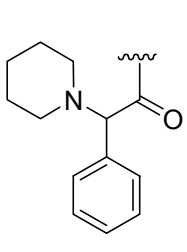
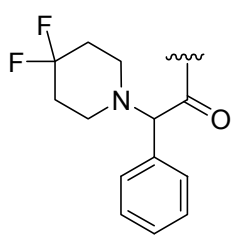
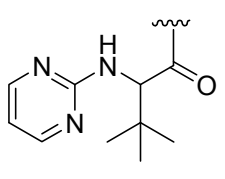

, 
, o 
.

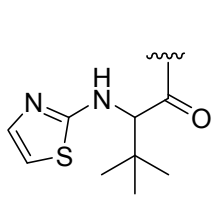
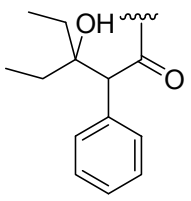
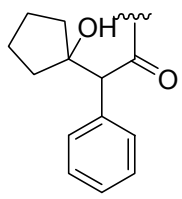
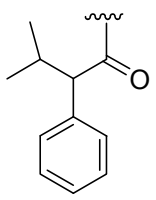
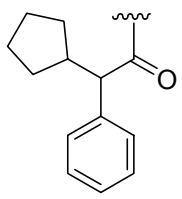
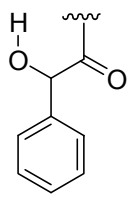
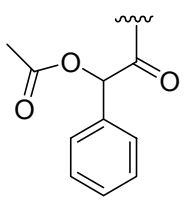
T puede seleccionarse en forma independiente en cada caso, sin que esto constituya limitación alguna, entre –C(O)–LS'–, –C(O)O–LS'–, –C(O)–LS'–N(RB)C(O)–LS''–, –C(O)–LS'–N(RB)C(O)O–LS''–, –N(RB)C(O)–LS'–N(RB)C(O)–LS''–, –N(RB)C(O)–LS'—N(RB)C(O)O–LS''–, o –N(RB)C(O)–LS'—N(RB)–LS''–. Preferiblemente, T se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–LS'–M'–LS''– o –N(RB)C(O)–LS'–M'–LS''–. Más preferiblemente, T se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–LS'–N(RB)C(O)–LS''– o –C(O)–LS'–N(RB)C(O)O–LS''–.

T también puede ser, por ejemplo, –LS–M–LS'–M'–LS''– donde LS es un enlace; M es C(O); LS' es C1-C6alquileno (por ejemplo,), donde LS' está opcionalmente sustituido en forma independiente con RT; el RT opcional es un sustituyente seleccionado entre –C1-C6alquilo, –C2-C6alquenilo, –C1-C6alquil–OH, –C1-C6alquil–O–C1-C6alquilo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros (por ejemplo, tetrahidrofuranilo), o C3-C6carbociclilo (por ejemplo, fenilo, ciclohexilo); M' es –NHC(O)–, –N(Et)C(O)– o –N(Me)C(O)–; y LS'' es un enlace. RD preferiblemente es hidrógeno, –C1-C6alquilo (por ejemplo, metilo), –O–C1-C6alquilo (por ejemplo, metoxi, tert-butoxi), metoximetilo, o –N(C1-C6alquil)2 (por ejemplo, –NMe2).

T-RD puede ser, sin que esto constituya limitación alguna, 
,

, 
, 
, 
, 
,

, 
, 
, 
, 
,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  .,  , o  , donde la estereoquímica en un carbono dentro del grupo T-RD puede ser (R) o (S).

T también puede ser, sin que esto constituya limitación alguna, –LS–M–LS'– donde LS es un enlace; M es C(O); LS' es C1-C6alquileno (por ejemplo, ) donde LS' está opcionalmente sustituido en forma independiente con RT; el RT opcional es un sustituyente seleccionado entre –C1-C6alquilo, –C1-C6alquil–OH, –C1-C6alquil–O–C1-C6alquilo, o un C3-C6carbociclilo (por ejemplo, fenilo, ciclohexilo). RD, por ejemplo es –OH; –OC(O)Me; –NH(C1-C6alquilo) (por ejemplo, –NHMe, –NHEt); –N(C1-C6alquil)2 (por ejemplo, –NMe2, –NEt2); un heterociclilo de entre 3 y 10 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, hexahidropirimidinilo, morfolinilo, piperidinilo) opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, oxo; C3-C10carbociclo (por ejemplo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido con –OH; –C1-C6alquilo (por ejemplo, isopropilo, 3-pentilo) opcionalmente sustituido con –OH; o NHRT donde RT es un heterociclilo de 3 a 6 miembros (por ejemplo, tiazolilo, pirimidinilo). T-RD incluye, sin que esto constituya limitación alguna:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,








, donde la estereoquímica en un carbono dentro del grupo T-RD puede ser (R) o (S).

Para cada compuesto de Fórmula I, LK también puede seleccionarse en forma independiente en cada caso entre un enlace; –LS'–N(RB)C(O)–LS–; –LS'–C(O)N(RB)–LS–; o C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno, C2-C6alquinileno, C3-C10carbociclo o heterociclo de entre 3 y 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, RT, –O–RS, –S–RS, –N(RSRS'), –OC(O)RS, –C(O)ORS, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano, donde RT, RB, RS, RS', LS y LS' son como se definen precedentemente.

Para la Fórmula I así como también las Fórmulas IA, IB, IC, ID, IE, IF o IG que se describen más adelante, incluyendo todas las formas de forma de realización descritas bajo las mismas, RA preferiblemente es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo; o –LA–O–RS, –LA–S–RS, –LA–C(O)RS, –LA–OC(O)RS, –LA–C(O)ORS, –LA–N(RSRS'), –LA–S(O)RS, –LA–SO2RS, –LA–C(O)N(RSRS'), –LA–N(RS)C(O)RS', –LA–N(RS)C(O)N(RS'RS''), –LA–N(RS)SO2RS', –LA–SO2N(RSRS'), –LA–N(RS)SO2N(RS'RS''), –LA–N(RS)S(O)N(RS'RS''), –LA–OS(O)–RS, –LA–OS(O)2–RS, –LA–S(O)2ORS, –LA–S(O)ORS, –LA–OC(O)ORS, –LA–N(RS)C(O)ORS', –LA–OC(O)N(RSRS'), –LA–N(RS)S(O)–RS', –LA–S(O)N(RSRS') o –LA–C(O)N(RS)C(O)–RS', donde LA es un enlace, C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno.

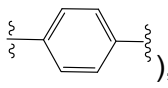
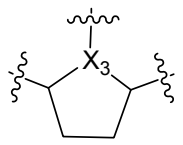
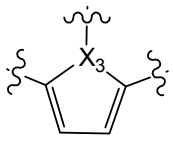
Más preferiblemente, RA es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo,

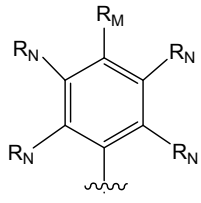
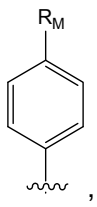
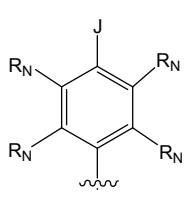
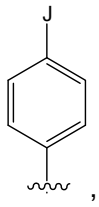
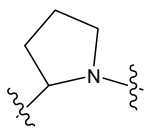
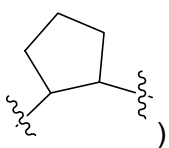
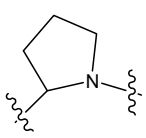
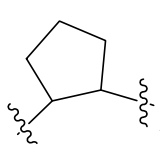
fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo.

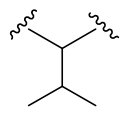
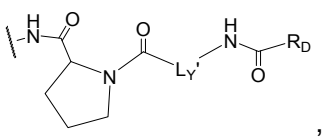
Más preferiblemente, RA es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano.

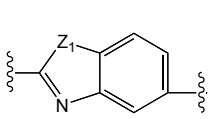
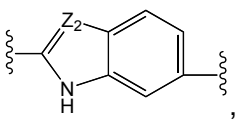
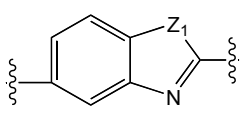
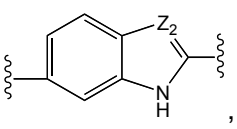
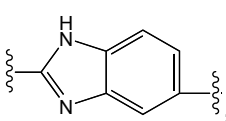
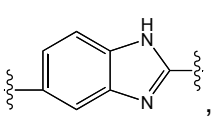
LS, LS' y LS'' preferiblemente se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre un enlace; o C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno.

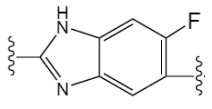
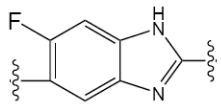
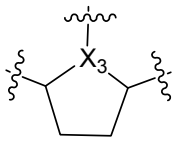
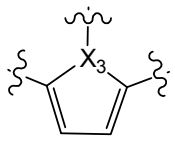
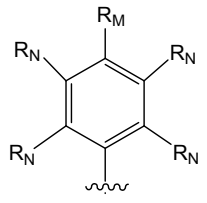
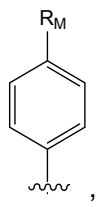
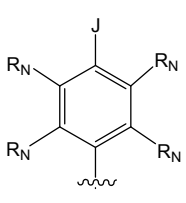
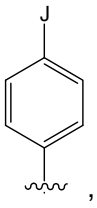
A y B pueden ser iguales o diferentes. De la misma manera, L1 y L2, o Y y Z, o Y–A– y Z–B–, o –A–L1– y –B–L2–, pueden ser iguales o diferentes. En algunas instancias, Y–A–L1– es idéntico a Z–B–L2–. En otras instancias, Y–A–L1– es distinto de Z–B–L2–.

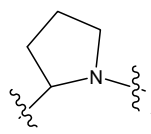
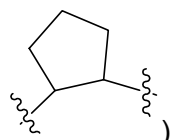
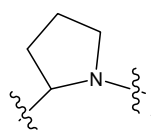
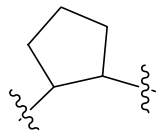
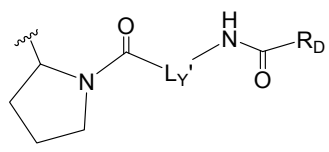
En una forma de realización, A y B son en forma independiente entre sí carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, fenilo como por ejemplo ), y están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RA. X es carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo,  o  , donde X3 es N y está directamente unido a –L3–D) y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Los ejemplos específicos de X se describen precedentemente. D es C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, fenilo), y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, o está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, donde J es C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, J está sustituido con un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-

C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'), y J también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, D es  o  , donde RM y RN son como se definen precedentemente. También preferiblemente, D es  o  , donde J y RN son como se definen precedentemente. L1 y L2 son en forma independiente entre sí un enlace o C1-C6alquileno, y L3 es un enlace, C1-C6alquileno o -C(O)-, y L1, L2, y L3 están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RL. Preferiblemente, L1, L2, y L3 son un enlace. Y es –N(RB)C(O)C(R1R2)N(R5)–T–RD, o –N(RB)C(O)C(R3R4)C(R6R7)–T–RD, y Z es –N(RB)C(O)C(R8R9)N(R12)–T–RD, o –N(RB)C(O)C(R10R11)C(R13R14)–T–RD. R1 es RC, y R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA; R3 y R6 son en forma independiente entre sí RC, y R4 y R7, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA. R8 es RC, y R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA; y R10 y R13 son en forma independiente entre sí RC, y R11 y R14, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA. T preferiblemente se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–LY'–N(RB)C(O)–LS''– o –C(O)–

LY'–N(RB)C(O)O–LS''–. LY' es en forma independiente en cada caso LS' y, preferiblemente, es en forma independiente en cada caso C1-C6alquileno (por ejemplo, -CH2- o ) y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre RL. T también puede seleccionarse, sin que esto constituya limitación alguna, entre –C(O)–LY'–LS''–, –C(O)–LY'–O–LS''–, –C(O)–LY'–N(RB)–LS''–, o –C(O)–LY'–N(RB)S(O)2–LS''–. En algunos casos, al menos uno de Y y Z es, o Y y Z son ambos en forma independiente,  , donde los ejemplos no limitativos de RD incluyen (1) –O–C1-C6alquilo, –O–C2-C6alquenilo, –O–C2-C6alquinilo, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; o (2) C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo; y los ejemplos no limitativos de LY' incluyen C1-C6alquileno opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, fosfonoxi, –O–C1-C6alquilo, –O–C2-C6alquenilo, –O–C2-C6alquinilo, o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, donde dicho carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo.

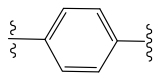
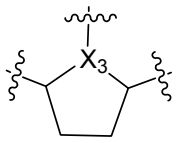
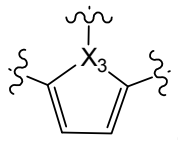
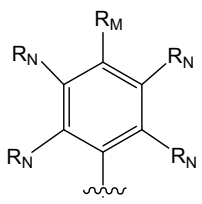
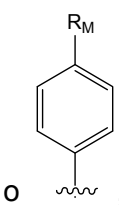
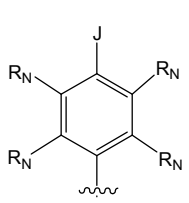
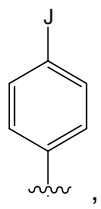
En otra forma de realización, A es  o  , y está opcionalmente sustituido con uno o más RA; B es  o  , y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Z1 se selecciona en forma independiente en cada caso entre O, S, NH o CH2; y Z2 se selecciona en forma independiente en cada caso entre N o CH. Preferiblemente, A es  , B es  , y A y B están sustituidos con uno o más halógeno, como por ejemplo F o Cl. Cuando A y/o B son benzimidazol sustituido con

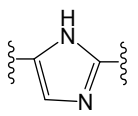
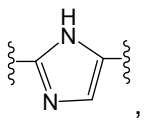
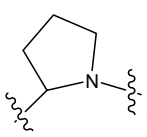
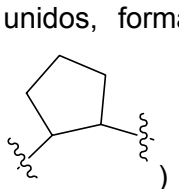
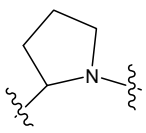
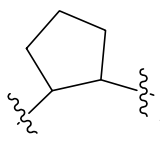
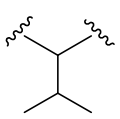
halo (por ejemplo, A es  y B es ), los compuestos de esta forma de realización pueden tener propiedades farmacocinéticas significativamente mejoradas así como también una actividad inhibitoria mejorada contra ciertos mutantes de HCV genotipo 1a, en comparación con los mismos compuestos pero con benzimidazol no sustituido. X es carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo,  o  , donde X3 es N y está directamente unido a –L3–D) y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Los ejemplos específicos de X se describen precedentemente. D es C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, fenilo), y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, o está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, donde J es C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, J está sustituido con un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'), y J también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, D es  o  , donde RM y RN son como se definen precedentemente. También preferiblemente, D es  o  , donde J y RN son como se definen precedentemente. L1 y L2 son en forma independiente entre sí un enlace o C1-C6alquileno, y L3 es un enlace, C1-C6alquileno o -C(O)-, y L1, L2, y L3 están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RL. Preferiblemente, L1, L2, y L3 son un enlace. Y es –LS–C(R1R2)N(R5)–T–RD o –LS–C(R3R4)C(R6R7)–T–RD, y Z es –LS–C(R8R9)N(R12)–T–RD o –LS–C(R10R11)C(R13R14)–T–RD. R1 es RC, y R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un

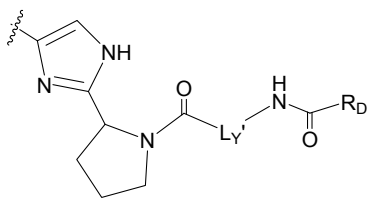
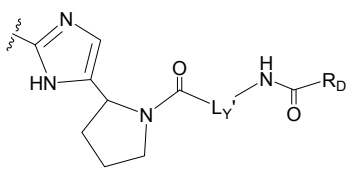
anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA; R3 y R6 son en forma independiente entre sí RC, y R4 y R7, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA. R8 es RC, y R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA; y R10 y R13 son en forma independiente entre sí RC, y R11 y R14, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA. T preferiblemente se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–LY'–N(RB)C(O)–LS''– o –C(O)–LY'–N(RB)C(O)O–LS''–. LY' es en forma independiente en cada caso LS' y, preferiblemente, es en forma independiente C1-C6alquileno (por ejemplo, -CH2-) y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre RL. T también puede seleccionarse, sin que esto constituya limitación alguna, entre –C(O)–LY'–LS''–, –C(O)–LY'–O–LS''–, –C(O)–LY'–N(RB)–LS''–, o –C(O)–LY'–N(RB)S(O)2–LS''–. En algunos casos, al menos uno de Y y Z es, o Y y Z son ambos en forma independiente, 

, donde los ejemplos no limitativos de RD incluyen (1) –O–C1-C6alquilo, –O–C2-C6alquenilo, –O–C2-C6alquinilo, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; o (2) C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-

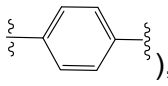
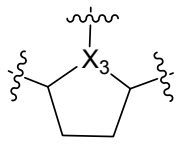
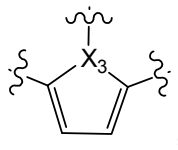
C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo; y los ejemplos no limitativos de LY' incluyen C1-C6alquileno opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, fosfonoxi, –O–C1-C6alquilo, –O–C2-C6alquenilo, –O–C2-C6alquinilo, o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, donde dicho carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo.

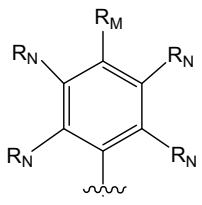
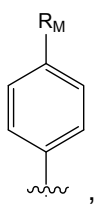
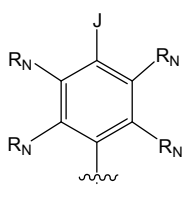
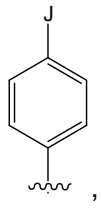
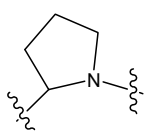
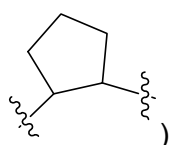
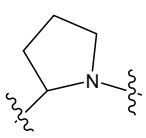
En aun otra forma de realización, A y B son en forma independiente entre sí carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, A y B son en forma independiente entre sí fenilo, como por ejemplo ), y están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RA. X es carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo,  o  , donde X3 es N y está directamente unido a –L3–D) y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Los ejemplos específicos de X se describen precedentemente. D puede ser, por ejemplo, C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, fenilo), y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, o está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, donde J es C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, J está sustituido con un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'), y J también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, D es  o  , donde RM y RN son como se definen precedentemente. También preferiblemente, D es  o  , donde J y RN son como se definen

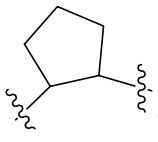
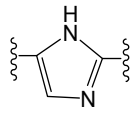
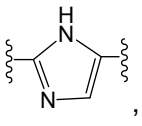
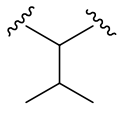
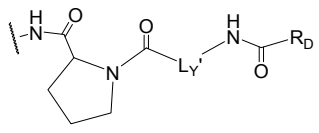
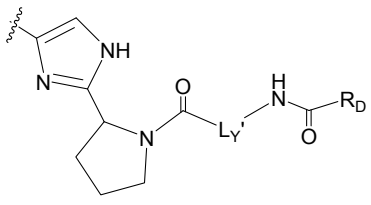
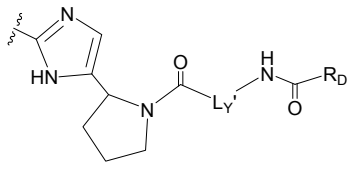
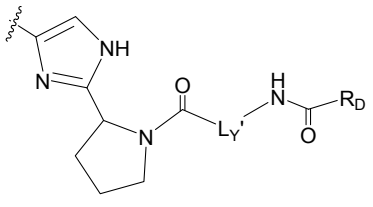
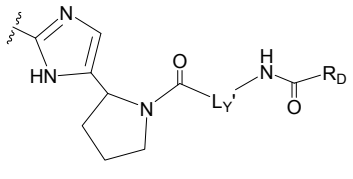
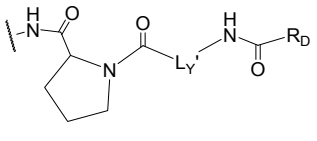
precedentemente. L1 y L2 son en forma independiente entre sí un enlace o C1-C6alquileno, y L3 es un enlace, C1-C6alquileno o -C(O)-, y L1, L2, y L3 están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RL. Preferiblemente, L1, L2, y L3 son un enlace. Y es –G–C(R1R2)N(R5)–T–RD o –G–C(R3R4)C(R6R7)–T–RD, y Z es –G–C(R8R9)N(R12)–T–RD o –G–C(R10R11)C(R13R14)–T–RD. G es en forma independiente C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros, como por ejemplo  o  , y está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más RA. R1 es RC, y R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA; R3 y R6 son en forma independiente entre sí RC, y R4 y R7, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA. R8 es RC, y R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA; y R10 y R13 son en forma independiente entre sí RC, y R11 y R14, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA. T preferiblemente se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–LY'–N(RB)C(O)–LS''– o –C(O)–LY'–N(RB)C(O)O–LS''–. LY' es en forma independiente en cada caso LS' y, preferiblemente, es en forma independiente en cada caso C1-C6alquileno (por ejemplo, -CH2- o ) y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre RL. T también puede seleccionarse, sin que esto constituya limitación alguna, entre –C(O)–LY'–LS''–, –C(O)–LY'–O–LS''–, –C(O)–LY'–N(RB)–LS''–, o –C(O)–LY'–N(RB)S(O)2–LS''–. En algunos casos, al menos uno de Y y Z es, o Y y Z son ambos en forma independiente,

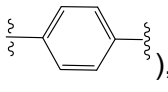
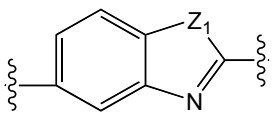
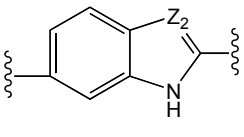



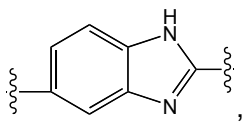
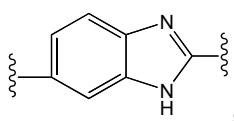
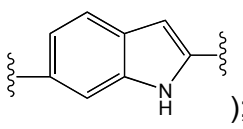
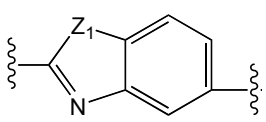
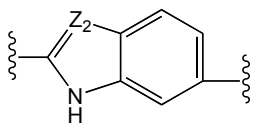
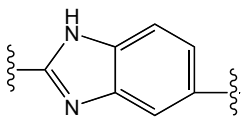
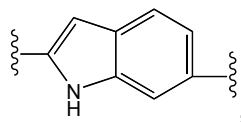
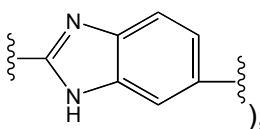
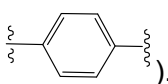
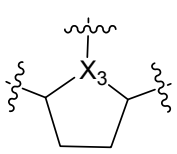
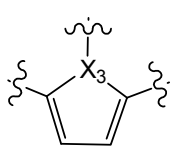
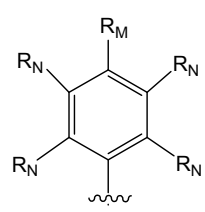
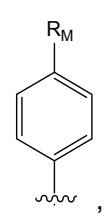
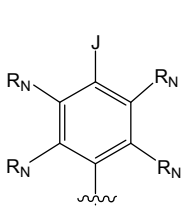
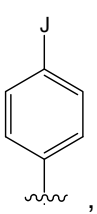
, donde los ejemplos no limitativos de RD incluyen (1) –O–C1-C6alquilo, –O–C2-C6alquenilo, –O–C2-C6alquinilo, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; o (2) C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo; y los ejemplos no limitativos de LY' incluyen C1-C6alquileno opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, fosfonoxi, –O–C1-C6alquilo, –O–C2-C6alquenilo, –O–C2-C6alquinilo, o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, donde dicho carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo.

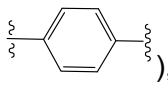
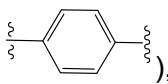
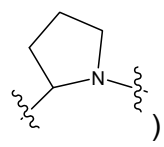
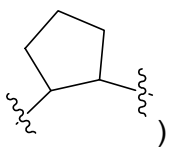
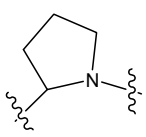
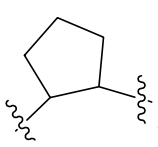
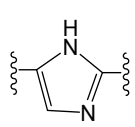
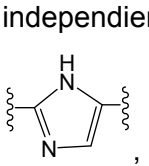
En aun otra forma de realización, A y B son en forma independiente entre sí carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, A y B son en forma independiente entre sí fenilo, como por ejemplo ), y están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RA. X es carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo,  o  , donde X3 es N y está directamente unido a –L3–D) y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Los ejemplos específicos de X se describen precedentemente. D puede ser, por ejemplo, C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, fenilo), y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, o está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, donde J es C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, J está sustituido con un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente

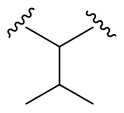
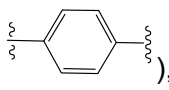
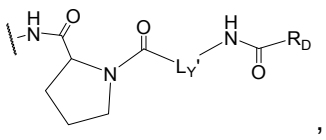
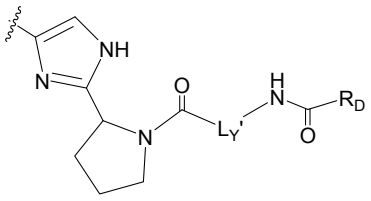
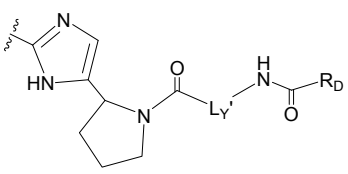
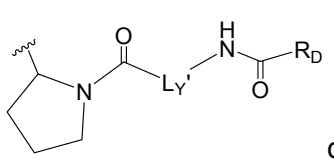
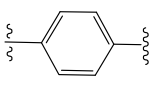
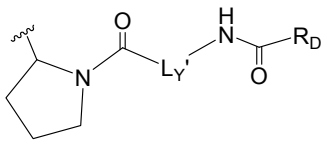
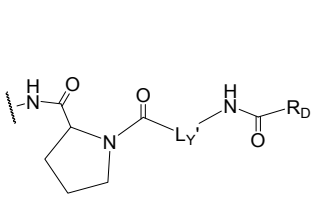
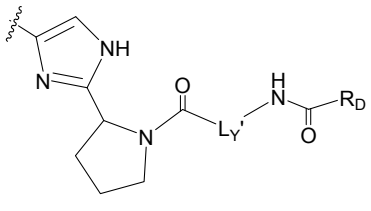
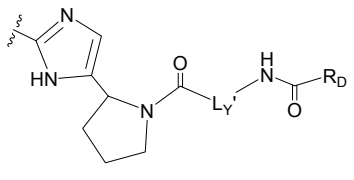
con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'), y J también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, D es  o  , donde RM y RN son como se definen precedentemente. También preferiblemente, D es  o  , donde J y RN son como se definen precedentemente. L1 y L2 son en forma independiente entre sí un enlace o C1-C6alquileno, y L3 es un enlace, C1-C6alquileno o -C(O)-, y L1, L2, y L3 están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RL. Preferiblemente, L1, L2, y L3 son un enlace. Y es –N(RB)C(O)C(R1R2)N(R5)–T–RD o –N(RB)C(O)C(R3R4)C(R6R7)–T–RD, y Z es –G–C(R8R9)N(R12)–T–RD o –G–C(R10R11)C(R13R14)–T–RD; o Y es –G–C(R1R2)N(R5)–T–RD o –G–C(R3R4)C(R6R7)–T–RD, y Z es –N(RB)C(O)C(R8R9)N(R12)–T–RD o –N(RB)C(O)C(R10R11)C(R13R14)–T–RD. R1 es RC, y R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA; R3 y R6 son en forma independiente entre sí RC, y R4 y R7, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA. R8 es RC, y R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA; y R10 y R13 son en forma independiente entre sí RC, y R11 y R14, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo,


) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA. G es en forma independiente C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros, como por ejemplo  o  , y está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más RA. T preferiblemente se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–LY'–N(RB)C(O)–LS''– o –C(O)–LY'–N(RB)C(O)O–LS''–. LY' es en forma independiente en cada caso LS' y, preferiblemente, es en forma independiente en cada caso C1-C6alquileno (por ejemplo, -CH2- o ) y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre RL. T también puede seleccionarse, sin que esto constituya limitación alguna, entre –C(O)–LY'–LS''–, –C(O)–LY'–O–LS''–, –C(O)–LY'–N(RB)–LS''–, o –C(O)–LY'–N(RB)S(O)2–LS''–. En algunos casos, Y es  como se describe precedentemente, y Z es  o  como se describe precedentemente. En algunos otros casos, Y es  o  como se describe precedentemente , y Z es  como se describe precedentemente.

En aun otra forma de realización, A es carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, fenilo como por ejemplo ), y B es  o 

(por ejemplo,  ,  , o ); o A es  o  (por ejemplo,  ,  , o ), y B es carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, fenilo como por ejemplo ). A y B están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RA. Z1 se selecciona en forma independiente en cada caso entre O, S, NH o CH2; y Z2 se selecciona en forma independiente en cada caso entre N o CH. X es carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo,  o  , donde X3 es N y está directamente unido a –L3–D) y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Los ejemplos específicos de X se describen precedentemente. D es C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, fenilo), y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, o está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, donde J es C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, J está sustituido con un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'), y J también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, D es  o  , donde RM y RN son como se definen precedentemente. También preferiblemente, D es  o  , donde J y RN son como se definen precedentemente. L1 y L2 son en

forma independiente entre sí un enlace o C1-C6alquileno, y L3 es un enlace, C1-C6alquileno o -C(O)-, y L1, L2, y L3 están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RL. Preferiblemente, L1, L2, y L3 son un enlace. Cuando A es carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, fenilo como por ejemplo ), Y es –N(RB)C(O)C(R1R2)N(R5)–T–RD, –N(RB)C(O)C(R3R4)C(R6R7)–T–RD, –G–C(R1R2)N(R5)–T–RD o –G–C(R3R4)C(R6R7)–T–RD, y Z es –LS–C(R8R9)N(R12)–T–RD o –LS–C(R10R11)C(R13R14)–T–RD. Cuando B es carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, fenilo como por ejemplo ), Y es –LS–C(R1R2)N(R5)–T–RD o –LS–C(R3R4)C(R6R7)–T–RD, y Z es –N(RB)C(O)C(R8R9)N(R12)–T–RD, –N(RB)C(O)C(R10R11)C(R13R14)–T–RD, –G–C(R8R9)N(R12)–T–RD o –G–C(R10R11)C(R13R14)–T–RD. R1 es RC, y R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA; R3 y R6 son en forma independiente entre sí RC, y R4 y R7, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA. R8 es RC, y R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA; y R10 y R13 son en forma independiente entre sí RC, y R11 y R14, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA. G es en forma independiente C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros, como por ejemplo  o  , y está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más RA. T

preferiblemente se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–LY'–N(RB)C(O)–LS''– o –C(O)–LY'–N(RB)C(O)O–LS''–. LY' es en forma independiente en cada caso LS' y, preferiblemente, es en forma independiente en cada caso C1-C6alquileno (por ejemplo, -CH2- o ) y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre RL. T también puede seleccionarse, sin que esto constituya limitación alguna, entre –C(O)–LY'–LS''–, –C(O)–LY'–O–LS''–, –C(O)–LY'–N(RB)–LS''–, o –C(O)–LY'–N(RB)S(O)2–LS''–. En algunos casos cuando A es carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, fenilo como por ejemplo ), Y es  ,  o  como se describe precedentemente, y Z es  como se describe precedentemente. En algunos otros casos cuando B es carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, fenilo como por ejemplo ), Y es  como se describe precedentemente, y Z es  ,  o  como se describe precedentemente.

La presente invención también presenta compuestos de las Fórmulas I, IA, IB, IC y ID como se describe aquí (incluyendo cada forma de realización descrita bajo las mismas) y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, donde:

D es C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA; o D es C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, donde J es C3-C15carbociclo o heterociclo de entre 3 y 15 miembros (por ejemplo,

un monociclo de entre 3 y 6 miembros, un bibiclo fusionado, en puente o espiro de entre 6 y 12 miembros, un anillo fusionado, en puente o espiro de entre 10 y 15 miembros que contiene un triciclo, o un carbociclo o heterociclo de entre 13 y 15 miembros) y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, o J es –SF5; o D es hidrógeno o RA;

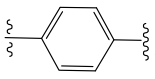
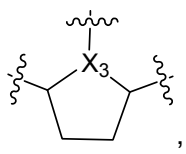
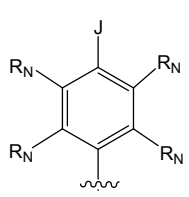
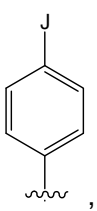
RA se selecciona en forma independiente en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, o –LB–RE; donde dos RA adyacentes, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos y cualquier otro átomo entre los átomos a los cuales están unidos, pueden formar opcionalmente carbociclo o heterociclo;

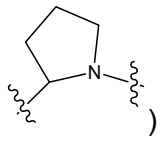
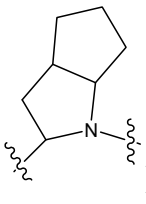
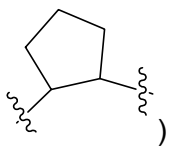
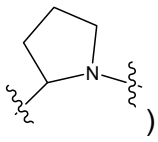
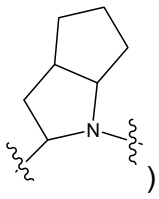
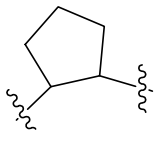
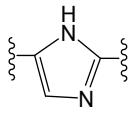
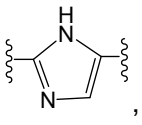
LB se selecciona en forma independiente en cada caso entre LS; o C1-C10alquileno, C2-C10alquenileno o C2-C10alquinileno, en cada uno de los cuales opcionalmente se reemplazan 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono en forma independiente por O, S o N(RB), y cada uno de dichos C1-C10alquileno, C2-C10alquenileno o C2-C10alquinileno está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más RL;

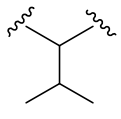
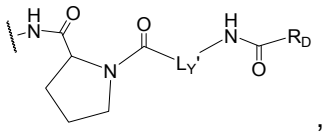
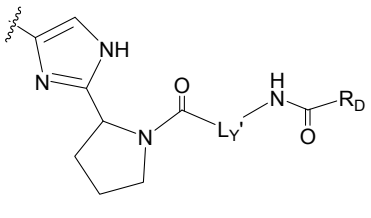
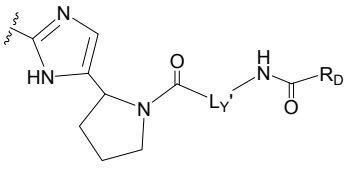
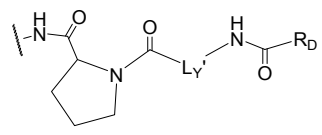
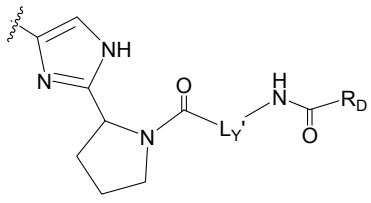
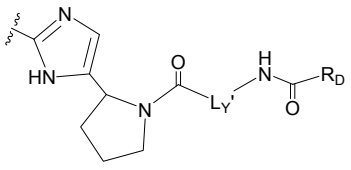
RE se selecciona en forma independiente en cada caso entre –O–RS, –S–RS, –C(O)RS, –OC(O)RS, –C(O)ORS, –N(RSRS'), –S(O)RS, –SO2RS, –C(O)N(RSRS'), –N(RS)C(O)RS', –N(RS)C(O)N(RS'RS''), –N(RS)SO2RS', –SO2N(RSRS'), –N(RS)SO2N(RS'RS''), –N(RS)S(O)N(RS'RS''), –OS(O)–RS, –OS(O)2–RS, –S(O)2ORS, –S(O)ORS, –OC(O)ORS, –N(RS)C(O)ORS', –OC(O)N(RSRS'), –N(RS)S(O)–RS', –S(O)N(RSRS'), –P(O)(ORS)2, =C(RSRS'), o –C(O)N(RS)C(O)–RS'; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros; o C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros (por ejemplo, carbociclo o heterociclo de entre 7 y 12 miembros), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, trimetilsililo, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, –O–RS, –S–RS, –C(O)RS, –C(O)ORS, o –N(RSRS').

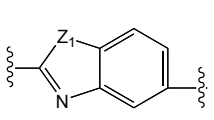
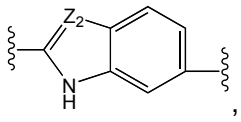
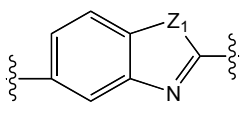
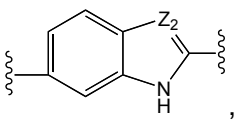
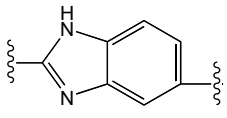
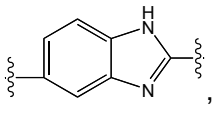
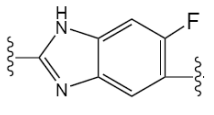
RL se selecciona en forma independiente en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, –O–RS, –S–RS, –C(O)RS, –OC(O)RS, –C(O)ORS, –N(RSRS'), –S(O)RS, –SO2RS, –C(O)N(RSRS') o –N(RS)C(O)RS'; o C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros (por ejemplo, C3-C6carbociclo

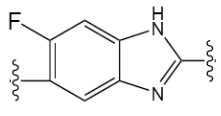
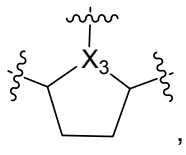
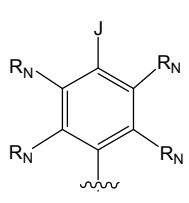
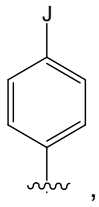
o heterociclo de entre 3 y 6 miembros), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo; donde dos RL adyacentes, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos y cualquier otro átomo entre los átomos a los cuales están unidos, pueden formar opcionalmente carbociclo o heterociclo.

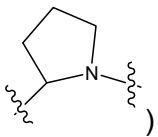
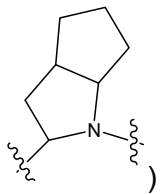
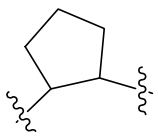
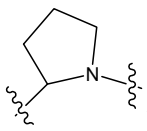
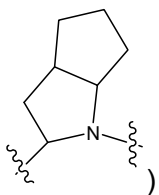
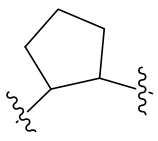
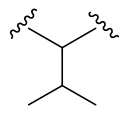
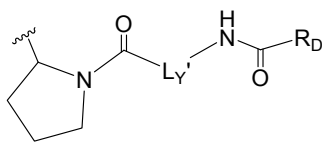
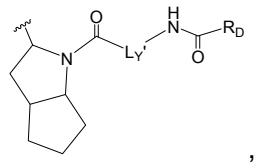
En una forma de realización, A y B son en forma independiente entre sí carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (preferiblemente, A y B son en forma independiente entre sí fenilo como por ejemplo ), y están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RA (preferiblemente, A y B están sustituidos en forma independiente entre sí con al menos un halo como por ejemplo F). X es carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros (preferiblemente, X es  , donde X3 es N y está directamente unido a –L3–D), y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. D es un C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, fenilo), y está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA. J es C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros, biciclo de entre 6 y 12 miembros, triciclo de entre 10 y 15 miembros, o carbociclo/heterociclo de entre 13 y 15 miembros, y J está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, J está sustituido con un C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros, biciclo de entre 6 y 12 miembros o carbociclo/heterociclo de entre 7 y 12 miembros, que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre (1) halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, –C(O)ORS o –N(RSRS'), o (2) trimetilsililo, –O–RS, –S–RS, –C(O)RS; y J también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, D es  o  , donde J es como se define precedentemente, y cada RN se selecciona en forma independiente entre RD y preferiblemente es hidrógeno o halo como por ejemplo F. L1 y L2 son en forma independiente entre sí un enlace o C1-C6alquileno, y

L3 es un enlace, C1-C6alquileno o -C(O)-, y L1, L2, y L3 están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RL. Preferiblemente, L1, L2, y L3 son un enlace. Y es –N(RB)C(O)C(R1R2)N(R5)–T–RD, –N(RB)C(O)C(R3R4)C(R6R7)–T–RD, –G–C(R1R2)N(R5)–T–RD o –G–C(R3R4)C(R6R7)–T–RD. Z es –N(RB)C(O)C(R8R9)N(R12)–T–RD, –N(RB)C(O)C(R10R11)C(R13R14)–T–RD, –G–C(R8R9)N(R12)–T–RD o –G–C(R10R11)C(R13R14)–T–RD. R1 es RC; y R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, ) o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA; R3 y R6 son en forma independiente entre sí RC, y R4 y R7, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, ) o biciclo de entre 6 y 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA. R8 es RC; y R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, ) o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA; y R10 y R13 son en forma independiente entre sí RC, y R11 y R14, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, ) o biciclo de entre 6 y 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA. G es en forma independiente C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros, como por ejemplo  o  , y está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más RA. T

preferiblemente se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–LY'–N(RB)C(O)–LS''– o –C(O)–LY'–N(RB)C(O)O–LS''–. LY' es en forma independiente en cada caso LS' y, preferiblemente, es en forma independiente en cada caso C1-C6alquileno (por ejemplo, -CH2- o ) y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre RL. T también puede seleccionarse, sin que esto constituya limitación alguna, entre –C(O)–LY'–LS''–, –C(O)–LY'–O–LS''–, –C(O)–LY'–N(RB)–LS''–, o –C(O)–LY'–N(RB)S(O)2–LS''–. En algunos casos, Y es  ,  o  como se describe precedentemente, y Z es  ,  o  como se describe precedentemente.

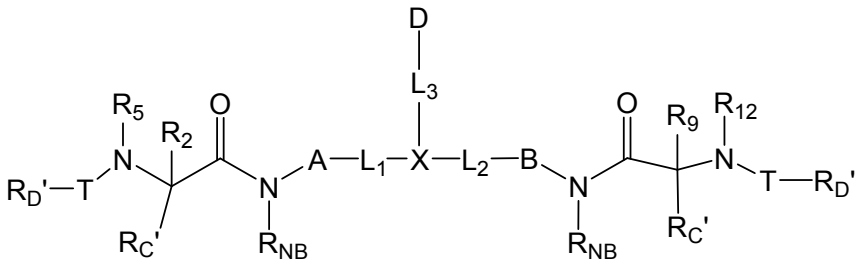
En otra forma de realización, A es  o  , y está opcionalmente sustituido con uno o más RA; B es  o  , y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Z1 se selecciona en forma independiente en cada caso entre O, S, NH o CH2; y Z2 se selecciona en forma independiente en cada caso entre N o CH. Preferiblemente, A y B están sustituidos en forma independiente entre sí con al menos un halo como por ejemplo F. También preferiblemente, A es  , B es  , y A y B están sustituidos con uno o más halógeno, como por ejemplo F o Cl. Cuando A y/o B son benzimidazol sustituido con halo (por ejemplo, A es  y B

es ), los compuestos de esta forma de realización pueden tener propiedades farmacocinéticas significativamente mejoradas así como también una actividad inhibitoria mejorada contra ciertas mutaciones de HCV genotipo 1a, en comparación con los mismos compuestos pero con benzimidazol no sustituido. X es carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros (preferiblemente, X es  , donde X3 es N y está directamente unido a –L3–D), y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. D es un C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, fenilo), y está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA. J es C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros, biciclo de entre 6 y 12 miembros, triciclo de entre 10 y 15 miembros o carbociclo/heterociclo de entre 13 y 15 miembros, y J está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, J está sustituido con un C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros, biciclo de entre 6 y 12 miembros o carbociclo/heterociclo de entre 7 y 12 miembros, que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre (1) halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, –C(O)ORS o –N(RSRS'), o (2) trimetilsililo, –O–RS, –S–RS, o –C(O)RS; y J también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, D es  o  , donde J es como se define precedentemente, y cada RN se selecciona en forma independiente entre RD y preferiblemente es hidrógeno o halo como por ejemplo F. L1 y L2 son en forma independiente entre sí un enlace o C1-C6alquileno, y L3 es un enlace, C1-C6alquileno o -C(O)-, y L1, L2, y L3 están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RL. Preferiblemente, L1, L2, y L3 son un enlace. Y es –LS–C(R1R2)N(R5)–T–RD o –LS–C(R3R4)C(R6R7)–T–RD. Z es –LS–C(R8R9)N(R12)–T–RD o –LS–C(R10R11)C(R13R14)–T–RD. R1 es RC; y R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo,


) o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo, 
) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA; R3 y R6 son en forma independiente entre sí RC, y R4 y R7, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, 
) o biciclo de entre 6 y 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA. R8 es RC; y R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, 
) o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo, 
) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA; y R10 y R13 son en forma independiente entre sí RC, y R11 y R14, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, 
) o biciclo de entre 6 y 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA. T preferiblemente se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–LY'–N(RB)C(O)–LS''– o –C(O)–LY'–N(RB)C(O)O–LS''–. LY' es en forma independiente en cada caso LS' y, preferiblemente, es en forma independiente en cada caso C1-C6alquileno (por ejemplo, -CH2- o 
) y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre RL. T también puede seleccionarse, sin que esto constituya limitación alguna, entre –C(O)–LY'–LS''–, –C(O)–LY'–O–LS''–, –C(O)–LY'–N(RB)–LS''–, o –C(O)–LY'–N(RB)S(O)2–LS''–. En algunos casos, Y y Z son en forma independiente 
o 
, donde los ejemplos no limitativos de RD incluyen (1) –O–C1-C6alquilo, –O–C2-C6alquenilo, –O–C2-C6alquinilo, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados

entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; o (2) C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo; y los ejemplos no limitativos de LY' incluyen C1-C6alquileno opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, fosfonoxi, –O–C1-C6alquilo, –O–C2-C6alquenilo, –O–C2-C6alquinilo, o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, donde dicho carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo.

En otro aspecto, la presente invención presenta compuestos de Fórmula IA y sales aceptables farmacéuticamente del mismo.



IA

donde:

RNB se selecciona en forma independiente entre RB;

RC' se selecciona en forma independiente entre RC;

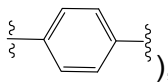
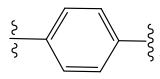
RD' se selecciona en forma independiente entre RD;

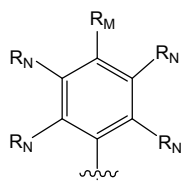
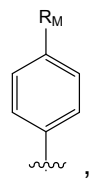
R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

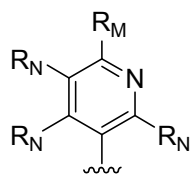
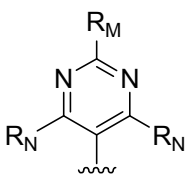
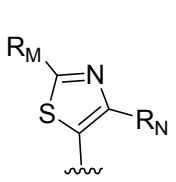
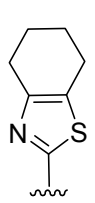
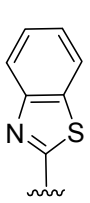
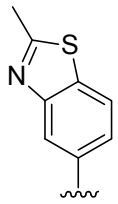
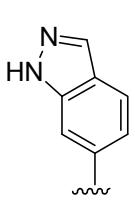
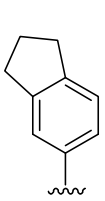
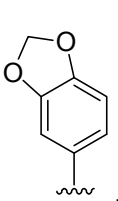
R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

A, B, D, X, L1, L2, L3, T, RA, RB, RC, y RD son como se describe precedentemente en Fórmula I.

En este aspecto, A y B preferiblemente se seleccionan en forma independiente entre C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros, y están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RA. Más preferiblemente, al menos uno de A y B es fenilo

(por ejemplo, ), y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Más preferiblemente, A y B son en forma independiente entre sí fenilo (por ejemplo, ), y están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RA.

D preferiblemente se selecciona entre C5-C6carbociclo, heterociclo de 5 o 6 miembros, o biciclos de entre 8 y 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. D también puede seleccionarse preferiblemente entre C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más RL. Más preferiblemente, D es C5-C6carbociclo, heterociclo de 5 o 6 miembros, o biciclos de entre 6 y 12 miembros, y está sustituido con uno o más RM, donde RM es halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, o –LS–RE. También preferiblemente, D es fenilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Más preferiblemente, D es fenilo, y está sustituido con uno o más RM, donde RM es como se define precedentemente. Más preferiblemente, D es  o  , donde RM es como se define precedentemente, y cada RN se selecciona en forma independiente entre RD y preferiblemente es hidrógeno. Uno o más RN también puede ser preferiblemente halo como por ejemplo F.

D es también preferiblemente piridinilo, pirimidinilo, o tiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más RA. Más preferiblemente D es piridinilo, pirimidinilo, o tiazolilo, y está sustituido con uno o más RM. Más preferiblemente, D es  ,  , o  , donde RM es como se define precedentemente, y cada RN se selecciona en forma independiente entre RD y preferiblemente es hidrógeno. Uno o más RN también puede ser preferiblemente halo como por ejemplo F. D es también preferiblemente indanilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, o indazolilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Más preferiblemente D es indanilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, indazolilo, o benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, y está sustituido con uno o más RM. Más preferiblemente, D es  ,  ,  ,  ,  , o  , y está

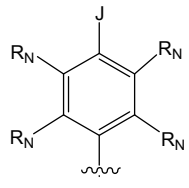
opcionalmente sustituido con uno o más RM.

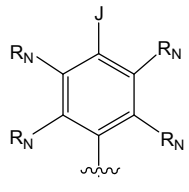
Preferiblemente, RM es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo. Más preferiblemente, RM es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino o carboxi. Más preferiblemente, RM es C1-C6alquilo que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino o carboxi.

También preferiblemente, RM es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, o ciano; o RM es –LS–RE, donde LS es una unión o C1-C6alquileno, y RE es –N(RSRS'), –O–RS, –C(O)RS, –C(O)ORS, –C(O)N(RSRS'), –N(RS)C(O)RS', –N(RS)C(O)ORS', –N(RS)SO2RS', –SO2RS, –SRS, o –P(O)(ORS)2, donde RS y RS' pueden seleccionarse en forma independiente entre sí, por ejemplo, entre (1) hidrógeno o (2) C1-C6alquilo opcionalmente sustituido en cada caso con uno o más halógeno, hidroxi, –O–C1-C6alquilo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; o RM es C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o RM es C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, –C(O)ORS, o –N(RSRS'). Más preferiblemente, RM es halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo), hidroxi, mercapto, amino, carboxi, o C1-C6alquilo (por ejemplo, metilo, isopropilo, tert-butilo), C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, ciano, o carboxi. Por ejemplo RM es CF3, –C(CF3)2–OH, –C(CH3)2–CN, –C(CH3)2–CH2OH, o –C(CH3)2–CH2NH2. También

preferiblemente RM es –LS–RE donde LS es una unión y RE es –N(RSRS'), –O–RS, –N(RS)C(O)ORS', –N(RS)SO2RS', –SO2RS, o –SRS. Por ejemplo donde LS es una unión, RE es –N(C1-C6alquil)2 (por ejemplo, –NMe2); –N(C1-C6alquilen–O–C1-C6alquil)2 (por ejemplo –N(CH2CH2OMe)2); –N(C1-C6alquil)(C1-C6alquilen–O–C1-C6alquilo) (por ejemplo –N(CH3)(CH2CH2OMe)); –O–C1-C6alquilo (por ejemplo, –O–Me, –O–Et, –O–isopropilo, –O–tert-butilo, –O–n-hexilo); –O–C1-C6haloalquilo (por ejemplo, – OCF3, –OCH2CF3); –O–C1-C6alquilen–piperidina (por ejemplo, –O–CH2CH2–1-piperidilo); –N(C1-C6alquil)C(O)OC1-C6alquilo (por ejemplo, –N(CH3)C(O)O–CH2CH(CH3)2), –N(C1-C6alquil)SO2C1-C6alquilo (por ejemplo, –N(CH3)SO2CH3); –SO2C1-C6alquilo (por ejemplo, –SO2Me); –SO2C1-C6haloalquilo (por ejemplo, –SO2CF3); o –S–C1-C6haloalquilo (por ejemplo, SCF3). También preferiblemente RM es –LS–RE donde LS es C1-C6alquileno (por ejemplo, –CH2–, –C(CH3)2–, –C(CH3)2–CH2–) y RE es –O–RS, –C(O)ORS, –N(RS)C(O)ORS', o –P(O)(ORS)2. Por ejemplo RM es –C1-C6alquilen–O–RS (por ejemplo, –C(CH3)2–CH2–OMe); –C1-C6alquilen–C(O)ORS (por ejemplo, –C(CH3)2–C(O)OMe); –C1-C6alquilen–N(RS)C(O)ORS' (por ejemplo, –C(CH3)2–CH2–NHC(O)OCH3); o –C1-C6alquilen–P(O)(ORS)2 (por ejemplo, –CH2–P(O)(OEt)2). También más preferiblemente RM es C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, –C(O)ORS, o –N(RSRS'). Por ejemplo RM es cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, 2,2-dicloro-1-metilciclopROP-1-ilo, ciclohexilo), fenilo, heterociclilo (por ejemplo, morfolin-4-ilo, 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metoxicarbonilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, piridinilo, piridin-3-ilo, 6-(dimetilamino)piridin-3-ilo). Más preferiblemente, RM es C1-C6alquilo que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino o carboxi (por ejemplo, tert-butilo, CF3).

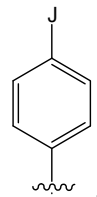
Más preferiblemente, D es C5-C6carbociclo, heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros y está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, donde J es C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, J está sustituido con un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, donde dicho C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'), y J también

puede estar opcionalmente sustituido con uno o más RA. También preferiblemente, D es C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros y está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, y J es C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y preferiblemente, J está sustituido con al menos un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'). También preferiblemente, D es C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros y está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, y J es biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo, un biciclo fusionado, en puente o espiro de entre 7 y 12 miembros que comprende un átomo del anillo nitrógeno a través del cual J se enlaza por unión covalente con D) y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Más preferiblemente, D es fenilo y está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, y J es C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y preferiblemente J está sustituido con al menos un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'). Más preferiblemente, D es 

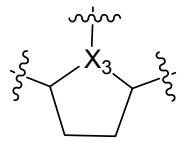
, donde cada RN se selecciona en forma independiente entre RD y preferiblemente es hidrógeno o halógeno, y J es C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y preferiblemente J está sustituido con al menos un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'). También preferiblemente, D es 

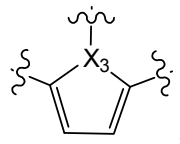
, donde cada RN se selecciona en forma independiente entre RD y preferiblemente es hidrógeno o halógeno, y J es

C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros y está sustituido con un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'), y J también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más RA.

También preferiblemente, D es 

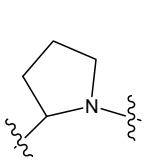
, y J es C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y preferiblemente J está sustituido con al menos un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS').

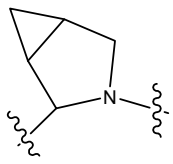
X preferiblemente es C5-C6carbociclo, heterociclo de 5 o 6 miembros, o biciclos de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo, 

o 

, donde X3 es N y está directamente unido a –L3–D), y está opcionalmente sustituido con uno o más RA o RF. Los ejemplos no limitativos de X se describen precedentemente.

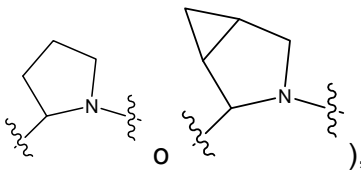
L1 y L2 son preferiblemente en forma independiente un enlace o C1-C6alquileno, L3 preferiblemente se selecciona entre un enlace, C1-C6alquileno o –C(O)–, y L1, L2, y L3 están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RL. Más preferiblemente, L1, L2 y L3 son en forma independiente entre sí un enlace o C1-C6alquileno (por ejemplo, –CH2– o –CH2CH2–), y están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RL. Más preferiblemente, L1, L2 y L3 son un enlace.

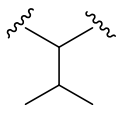
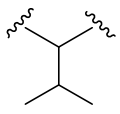
R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, preferiblemente forman un heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo, 

o 

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

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

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

-T-RD’ puede seleccionarse en forma independiente en cada caso, sin que esto constituya limitación alguna, entre –C(O)–LY’–, –C(O)O–LY’–RD’, –C(O)–LY’–N(RB)C(O)–LS’’–RD’, –C(O)–LY’–N(RB)C(O)O–LS’’–RD’, –N(RB)C(O)–LY’–N(RB)C(O)–LS’’–RD’, –N(RB)C(O)–LY’—N(RB)C(O)O–LS’’–RD’, o –N(RB)C(O)–LY’—N(RB)–LS’’–RD’, donde LY’ es en forma independiente en cada caso LS’ y, preferiblemente, es en forma independiente en cada caso C1-C6alquileno (por ejemplo, -CH2- o ) y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre RL. Preferiblemente, -T-RD’ se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–LY’–M’–LS’’–RD’ o –N(RB)C(O)–LY’–M’–LS’’–RD’. Más preferiblemente, -T-RD’ se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–LY’–N(RB)C(O)–LS’’–RD’ o –C(O)–LY’–N(RB)C(O)O–LS’’–RD’. Más preferiblemente, -T-RD’ se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–LY’–N(RB)C(O)–RD’ o –C(O)–LY’–N(RB)C(O)O–RD’, donde LY’ preferiblemente es en forma independiente en cada caso C1-C6alquileno (por ejemplo, -CH2- o ) y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre RL.

RNB y RC’ son preferiblemente hidrógeno, y RD’ preferiblemente se selecciona en forma independiente en cada caso entre RE. Más preferiblemente, RD’ se selecciona en forma independiente en cada caso entre C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; o C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo.

RA preferiblemente es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo,

fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo; o –LA–O–RS, –LA–S–RS, –LA–C(O)RS, –LA–OC(O)RS, –LA–C(O)ORS, –LA–N(RSRS'), –LA–S(O)RS, –LA–SO2RS, –LA–C(O)N(RSRS'), –LA–N(RS)C(O)RS', –LA–N(RS)C(O)N(RS'RS''), –LA–N(RS)SO2RS', –LA–SO2N(RSRS'), –LA–N(RS)SO2N(RS'RS''), –LA–N(RS)S(O)N(RS'RS''), –LA–OS(O)–RS, –LA–OS(O)2–RS, –LA–S(O)2ORS, –LA–S(O)ORS, –LA–OC(O)ORS, –LA–N(RS)C(O)ORS', –LA–OC(O)N(RSRS'), –LA–N(RS)S(O)–RS', –LA–S(O)N(RSRS') o –LA–C(O)N(RS)C(O)–RS', donde LA es un enlace, C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno.

Más preferiblemente, RA es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo.

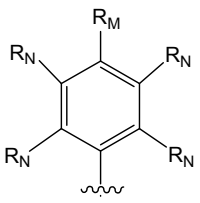
Más preferiblemente, RA es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano.

LS, LS' y LS'' preferiblemente se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre un enlace; o C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno.

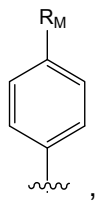
A y B pueden ser iguales o diferentes. De la misma manera, L1 y L2 pueden ser iguales o diferentes.

En una forma de realización de este aspecto, A y B son en forma independiente entre sí fenilo, y están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RA; D es fenilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, o está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, donde J es C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, J está sustituido con un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6

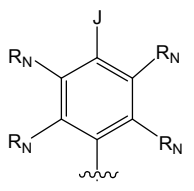
miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'), y J también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, D es



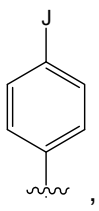
o



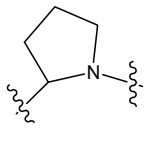
, donde RM y RN son como se definen precedentemente. También preferiblemente, D es



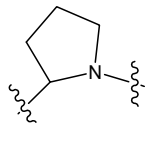
o



, donde J y RN son como se definen precedentemente. L1 y L2 son en forma independiente entre sí un enlace o C1-C6alquileno, y L3 es un enlace, C1-C6alquileno o -C(O)-, y L1, L2, y L3 están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RL. Preferiblemente, L1, L2, y L3 son un enlace. -T-RD' se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–LY'–N(RB)C(O)–LS''–RD' o –C(O)–LY'–N(RB)C(O)O–LS''–RD', donde LY' es C1-C6alquileno (por ejemplo, -CH2-) y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre RL, y LS'' preferiblemente es un enlace. –T-RD' también puede seleccionarse, sin que esto constituya limitación alguna, entre –C(O)–LY'–LS''–RD', –C(O)–LY'–O–LS''–RD', –C(O)–LY'–N(RB)–LS''–RD', o –C(O)–LY'–N(RB)S(O)2–LS''–RD'. Preferiblemente, R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman

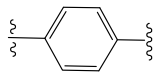


que está opcionalmente sustituido con uno o más RA; R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman

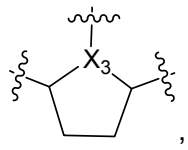


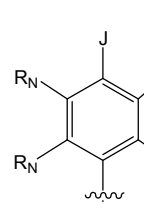
que está opcionalmente sustituido con uno o más RA.

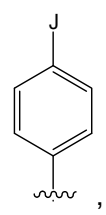
En otra forma de realización de este aspecto, A y B son en forma independiente entre sí fenilo (por ejemplo,

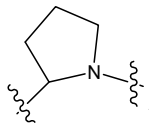


), y están opcionalmente sustituidos en forma independiente

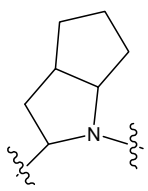
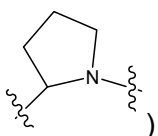
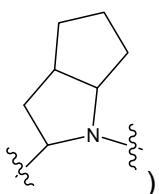
entre sí con uno o más RA (preferiblemente, A y B están sustituidos en forma independiente entre sí con al menos un halo como por ejemplo F). X es 

, donde X3 es N y está directamente unido a –L3–D, y X está opcionalmente sustituido con uno o más RA o RF. D es fenilo, y está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA. J es C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros, biciclo de entre 6 y 12 miembros, triciclo de entre 10 y 15 miembros o carbociclo/heterociclo de entre 13 y 15 miembros, y J está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, J está sustituido con un C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros, biciclo de entre 6 y 12 miembros o carbociclo/heterociclo de entre 7 y 12 miembros, que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre (1) halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, –C(O)ORS o –N(RSRS'), o (2) trimetilsililo, –O–RS, –S–RS o –C(O)RS; y J también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, D es 

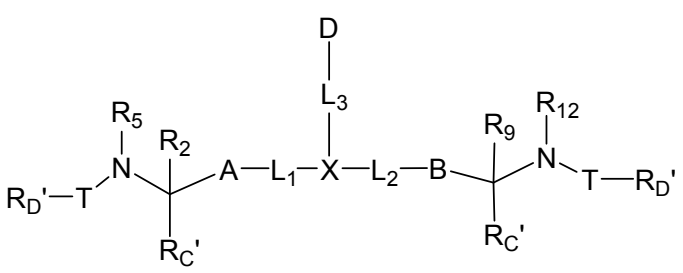
o 

, donde J es como se define precedentemente, y cada RN se selecciona en forma independiente entre RD y preferiblemente es hidrógeno o halo como por ejemplo F. L1 y L2 son en forma independiente entre sí un enlace o C1-C6alquileno, y L3 es un enlace, C1-C6alquileno o -C(O)-, y L1, L2, y L3 están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RL. Preferiblemente, L1, L2, y L3 son un enlace. -T-RD' se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–LY'–N(RB)C(O)–LS''–RD' o –C(O)–LY'–N(RB)C(O)O–LS''–RD', donde LY' es C1-C6alquileno (por ejemplo, -CH2-) y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre RL, y LS'' preferiblemente es un enlace. –T-RD' también puede seleccionarse, sin que esto constituya limitación alguna, entre –C(O)–LY'–LS''–RD', –C(O)–LY'–O–LS''–RD', –C(O)–LY'–N(RB)–LS''–RD', o –C(O)–LY'–N(RB)S(O)2–LS''–RD'. R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, 

) o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo,


) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA; y R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, 
) o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo, 
) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA.

En aun otro aspecto, la presente invención presenta compuestos de Fórmula IB y sales aceptables farmacéuticamente del mismo:



IB

donde:

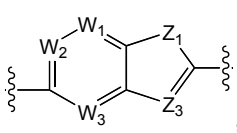
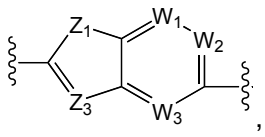
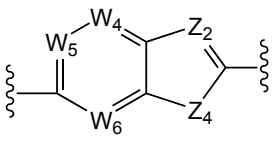
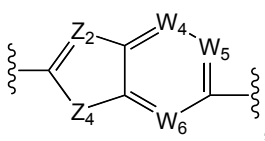
RC' se selecciona en forma independiente entre RC;

RD' se selecciona en forma independiente entre RD;

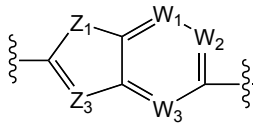
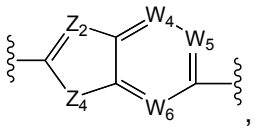
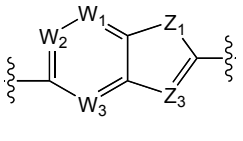
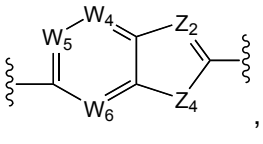
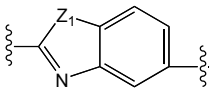
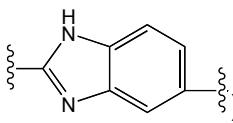
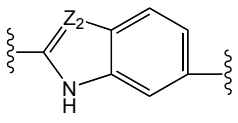
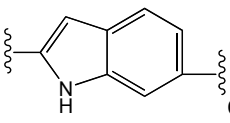
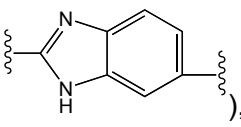
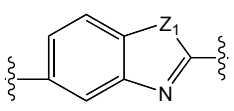
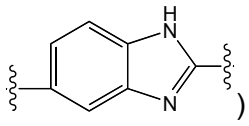
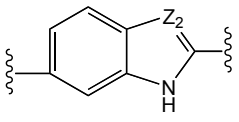
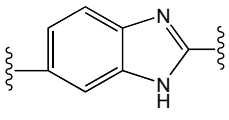
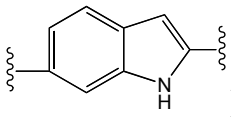
R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

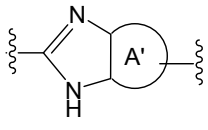
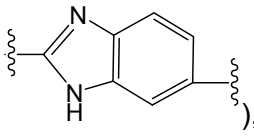
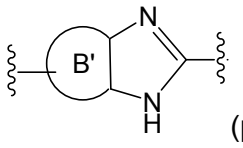
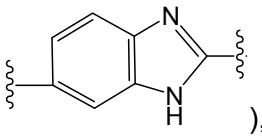
R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

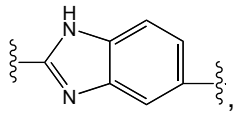
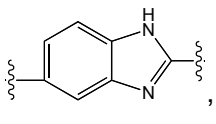
A, B, D, X, L1, L2, L3, T, RA, RC, y RD son como se describe precedentemente en Fórmula I.

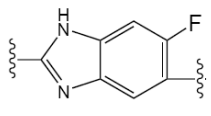
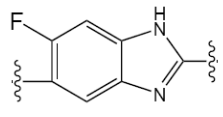
En este aspecto, A y B preferiblemente se seleccionan en forma independiente entre biciclos de entre 8 y 12 miembros como por ejemplo 
, 
, 
o 
, donde Z1 se selecciona en forma independiente en

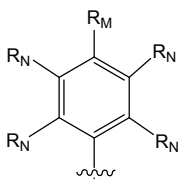
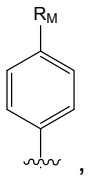
cada caso entre O, S, NH o CH2, Z2 se selecciona en forma independiente en cada caso entre N o CH, Z3 se selecciona en forma independiente en cada caso entre N o CH, Z4 se selecciona en forma independiente en cada caso entre O, S, NH o CH2, y W1, W2, W3, W4, W5 y W6 se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre CH o N. A y B están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RA.

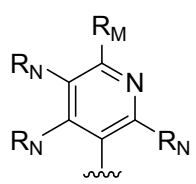
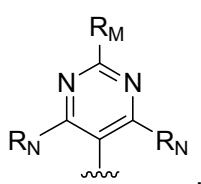
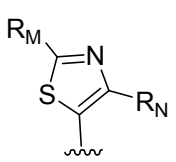
Más preferiblemente, A se selecciona entre  o  , y está opcionalmente sustituido con uno o más RA; B se selecciona entre  o  , y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, donde Z1, Z2, Z3, Z4, W1, W2, W3, W4, W5, W6 son como se definen precedentemente. Preferiblemente, Z3 es N y Z4 es NH. Por ejemplo, A se puede seleccionar entre  (por ejemplo,  o  (por ejemplo,  o ), y está opcionalmente sustituido con uno o más RA; y B se puede seleccionar entre  (por ejemplo, ) o  (por ejemplo,  o ), y está opcionalmente sustituido con uno o más RA.

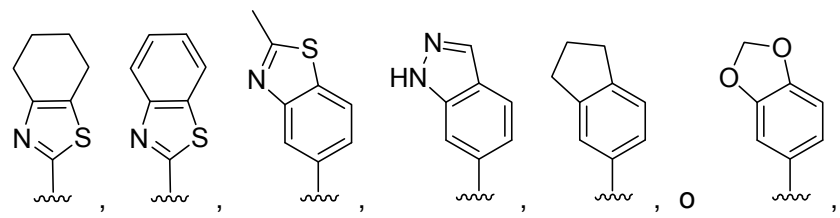
También preferiblemente, A es  (por ejemplo, ), y B es  (por ejemplo, ), donde A' y B' se seleccionan en forma independiente entre C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros, y A y B están opcionalmente sustituidos en forma independiente con uno o más RA.

Más preferiblemente, A es  , B es  , y A y B están

sustituidos con uno o más halógeno, como por ejemplo F o Cl. Cuando A y/o B son benzimidazol sustituido con halo (por ejemplo, A es  y B es ), los compuestos de Fórmula IB pueden tener propiedades farmacocinéticas significativamente mejoradas así como también una actividad inhibitoria mejorada contra ciertas mutaciones de HCV genotipo 1a, en comparación con los mismos compuestos pero con benzimidazol no sustituido.

D preferiblemente se selecciona entre C5-C6carbociclo, heterociclo de 5 o 6 miembros, o biciclos de entre 6 y 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. D también puede seleccionarse preferiblemente entre C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre RL. Más preferiblemente, D es C5-C6carbociclo, heterociclo de 5 o 6 miembros, o biciclos de entre 6 y 12 miembros, y está sustituido con uno o más RM, donde RM es halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, o –LS–RE. También preferiblemente, D es fenilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Más preferiblemente, D es fenilo, y está sustituido con uno o más RM, donde RM es como se define precedentemente. Más preferiblemente, D es  o  , donde RM es como se define precedentemente, y cada RN se selecciona en forma independiente entre RD y preferiblemente es hidrógeno. Uno o más RN también puede ser preferiblemente halo como por ejemplo F.

D es también preferiblemente piridinilo, pirimidinilo, o tiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más RA. Más preferiblemente D es piridinilo, pirimidinilo, o tiazolilo, y está sustituido con uno o más RM. Más preferiblemente, D es  ,  , o  , donde RM es como se define precedentemente, y cada RN se selecciona en forma independiente entre RD y preferiblemente es hidrógeno. Uno o más RN también puede ser preferiblemente halo como por ejemplo F. D es también preferiblemente indanilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, o indazolilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Más preferiblemente D es indanilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, indazolilo, o benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, y está sustituido con uno o más RM. Más

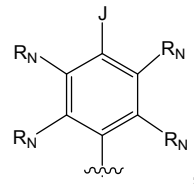
preferiblemente, D es  , y está opcionalmente sustituido con uno o más RM.

Preferiblemente, RM es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo. Más preferiblemente, RM es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino o carboxi. Más preferiblemente, RM es C1-C6alquilo el cual está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino o carboxi.

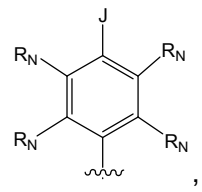
También preferiblemente, RM es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, o ciano; o RM es –LS–RE, donde LS es una unión o C1-C6alquileno, y RE es –N(RSRS'), –O–RS, –C(O)RS, –C(O)ORS, –C(O)N(RSRS'), –N(RS)C(O)RS', –N(RS)C(O)ORS', –N(RS)SO2RS', –SO2RS, –SRS, o –P(O)(ORS)2, donde RS y RS' pueden seleccionarse en forma independiente entre sí, por ejemplo, entre (1) hidrógeno o (2) C1-C6alquilo opcionalmente sustituido en cada caso con uno o más halógeno, hidroxi, –O–C1-C6alquilo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; o RM es C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o RM es C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, –C(O)ORS, o –N(RSRS'). Más preferiblemente, RM es halógeno (por ejemplo,

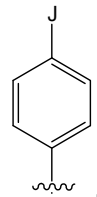
fluoro, cloro, bromo, yodo), hidroxi, mercapto, amino, carboxi, o C1-C6alquilo (por ejemplo, metilo, isopropilo, tert-butilo), C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, ciano, o carboxi. Por ejemplo RM es CF3, –C(CF3)2–OH, –C(CH3)2–CN, –C(CH3)2–CH2OH, o –C(CH3)2–CH2NH2. También preferiblemente RM es –LS–RE donde LS es una unión y RE es –N(RSRS'), –O–RS, –N(RS)C(O)ORS', –N(RS)SO2RS', –SO2RS, o –SRS. Por ejemplo donde LS es una unión, RE es –N(C1-C6alquil)2 (por ejemplo, –NMe2); –N(C1-C6alquilen–O–C1-C6alquil)2 (por ejemplo –N(CH2CH2OMe)2); –N(C1-C6alquil)(C1-C6alquilen–O–C1-C6alquilo) (por ejemplo –N(CH3)(CH2CH2OMe)); –O–C1-C6alquilo (por ejemplo, –O–Me, –O–Et, –O–isopropilo, –O–tert-butilo, –O–n-hexilo); –O–C1-C6haloalquilo (por ejemplo, – OCF3, –OCH2CF3); –O–C1-C6alquilen–piperidina (por ejemplo, –O–CH2CH2–1-piperidilo); –N(C1-C6alquil)C(O)OC1-C6alquilo (por ejemplo, –N(CH3)C(O)O–CH2CH(CH3)2), –N(C1-C6alquil)SO2C1-C6alquilo (por ejemplo, –N(CH3)SO2CH3); –SO2C1-C6alquilo (por ejemplo, –SO2Me); –SO2C1-C6haloalquilo (por ejemplo, –SO2CF3); o –S–C1-C6haloalquilo (por ejemplo, SCF3). También preferiblemente RM es –LS–RE donde LS es C1-C6alquileno (por ejemplo, –CH2–, –C(CH3)2–, –C(CH3)2–CH2–) y RE es –O–RS, –C(O)ORS, –N(RS)C(O)ORS', o –P(O)(ORS)2. Por ejemplo RM es –C1-C6alquilen–O–RS (por ejemplo, –C(CH3)2–CH2–OMe); –C1-C6alquilen–C(O)ORS (por ejemplo, –C(CH3)2–C(O)OMe); –C1-C6alquilen–N(RS)C(O)ORS' (por ejemplo, –C(CH3)2–CH2–NHC(O)OCH3); o –C1-C6alquilen–P(O)(ORS)2 (por ejemplo, –CH2–P(O)(OEt)2). También más preferiblemente RM es C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, –C(O)ORS, o –N(RSRS'). Por ejemplo RM es cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, 2,2-dicloro-1-metilcicloprop-1-ilo, ciclohexilo), fenilo, heterociclilo (por ejemplo, morfolin-4-ilo, 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metoxicarbonilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, piridinilo, piridin-3-ilo, 6-(dimetilamino)piridin-3-ilo). Más preferiblemente, RM es C1-C6alquilo el cual está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino o carboxi (por ejemplo, tert-butilo, CF3).

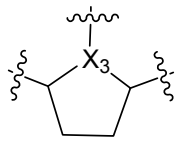
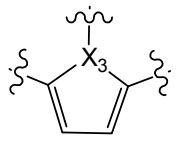
Más preferiblemente, D es C5-C6carbociclo, heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros y está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, donde J es C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, J está sustituido

con un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, donde dicho C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'), y J también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más RA. También preferiblemente, D es C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros y está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, y J es C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y preferiblemente, J está sustituido con al menos un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'). También preferiblemente, D es C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros y está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, y J es biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo, un biciclo fusionado, en puente o espiro de entre 7 y 12 miembros que comprende un átomo del anillo nitrógeno a través del cual J se enlaza por unión covalente con D) y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Más preferiblemente, D es fenilo y está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, y J es C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y preferiblemente J está sustituido con al menos un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'). Más preferiblemente, D es 

, donde cada RN se selecciona en forma independiente entre RD y preferiblemente es hidrógeno o halógeno, y J es C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y preferiblemente J está sustituido con al menos un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo,

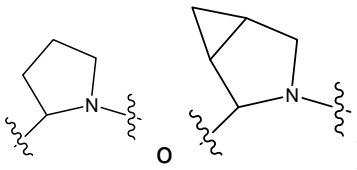
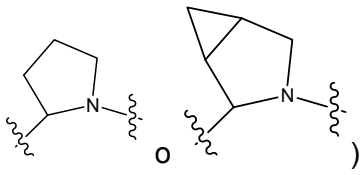
C(O)ORS o –N(RSRS'). También preferiblemente, D es  , donde cada RN se selecciona en forma independiente entre RD y preferiblemente es hidrógeno o halógeno, y J es C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros y está sustituido con un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'), y J también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más RA.

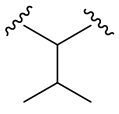
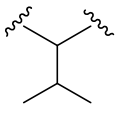
También preferiblemente, D es  , y J es C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y preferiblemente J está sustituido con al menos un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS').

X preferiblemente es C5-C6carbociclo, heterociclo de 5 o 6 miembros, o biciclos de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo,  o  , donde X3 es N y está directamente unido a –L3–D), y está opcionalmente sustituido con uno o más RA o RF. Los ejemplos no limitativos de X se describen precedentemente.

L1 y L2 son preferiblemente en forma independiente un enlace o C1-C6alquileno, L3 preferiblemente se selecciona entre un enlace, C1-C6alquileno o –C(O)–, y L1, L2, y L3 están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RL. Más preferiblemente, L1, L2 y L3 son en forma independiente entre sí un enlace o C1-C6alquileno (por ejemplo, –CH2– o –CH2CH2–), y están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RL. Más preferiblemente, L1, L2 y L3 son un enlace.

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

) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA. R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, preferiblemente forman un heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA.

-T-RD' puede seleccionarse en forma independiente en cada caso, sin que esto constituya limitación alguna, entre –C(O)–LY'–RD', –C(O)O–LY'–RD', –C(O)–LY'–N(RB)C(O)–LS''–RD', –C(O)–LY'–N(RB)C(O)O–LS''–RD', –N(RB)C(O)–LY'–N(RB)C(O)–LS''–RD', –N(RB)C(O)–LY'—N(RB)C(O)O–LS''–RD', o –N(RB)C(O)–LY'—N(RB)–LS''–RD', donde LY' es en forma independiente en cada caso LS' y, preferiblemente, es en forma independiente en cada caso C1-C6alquileno (por ejemplo, -CH2- o ) y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre RL. Preferiblemente, -T-RD' se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–LY'–M'–LS''–RD' o –N(RB)C(O)–LY'–M'–LS''–RD'. Más preferiblemente, -T-RD' se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–LY'–N(RB)C(O)–LS''–RD' o –C(O)–LY'–N(RB)C(O)O–LS''–RD'. Más preferiblemente, -T-RD' se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–LY'–N(RB)C(O)–RD' o –C(O)–LY'–N(RB)C(O)O–RD', donde LY' preferiblemente es en forma independiente en cada caso C1-C6alquileno (por ejemplo, -CH2- o ) y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre RL.

RC' es preferiblemente hidrógeno, y RD' preferiblemente se selecciona en forma independiente en cada caso entre RE. Más preferiblemente, RD' se selecciona en forma independiente en cada caso entre C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; o C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono,

tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo.

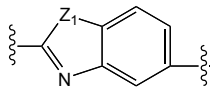
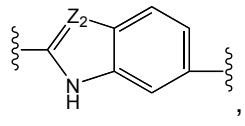
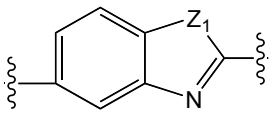
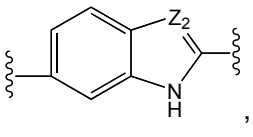
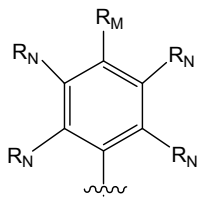
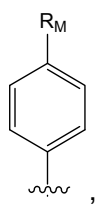
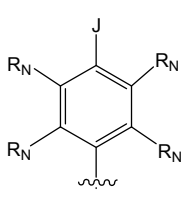
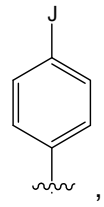
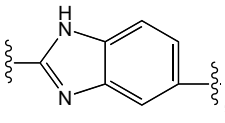
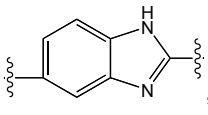
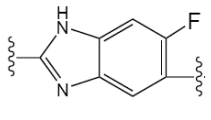
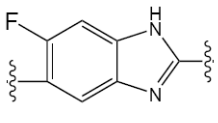
RA preferiblemente es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo; o –LA–O–RS, –LA–S–RS, –LA–C(O)RS, –LA–OC(O)RS, –LA–C(O)ORS, –LA–N(RSRS'), –LA–S(O)RS, –LA–SO2RS, –LA–C(O)N(RSRS'), –LA–N(RS)C(O)RS', –LA–N(RS)C(O)N(RS'RS''), –LA–N(RS)SO2RS', –LA–SO2N(RSRS'), –LA–N(RS)SO2N(RS'RS''), –LA–N(RS)S(O)N(RS'RS''), –LA–OS(O)–RS, –LA–OS(O)2–RS, –LA–S(O)2ORS, –LA–S(O)ORS, –LA–OC(O)ORS, –LA–N(RS)C(O)ORS', –LA–OC(O)N(RSRS'), –LA–N(RS)S(O)–RS', –LA–S(O)N(RSRS') o –LA–C(O)N(RS)C(O)–RS', donde LA es un enlace, C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno.

Más preferiblemente, RA es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo.

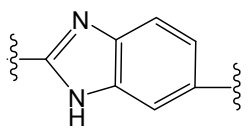
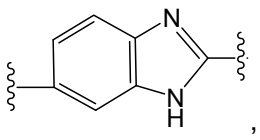
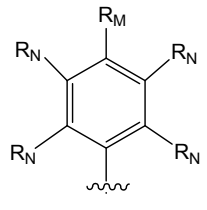
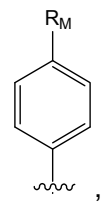
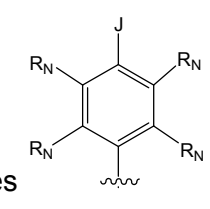
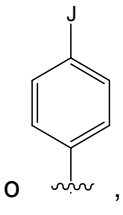
Más preferiblemente, RA es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano.

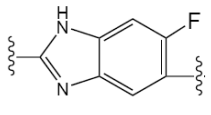
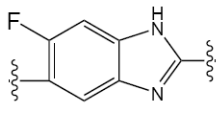
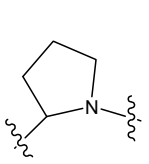
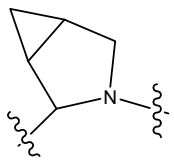
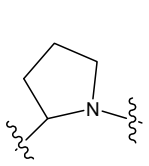
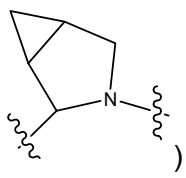
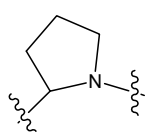
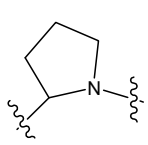
LS, LS' y LS'' preferiblemente se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre un enlace; o C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno.

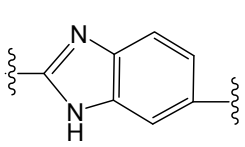
A y B pueden ser iguales o diferentes. De la misma manera, L1 y L2 pueden ser iguales o diferentes.

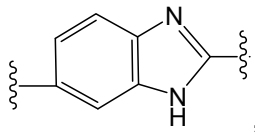
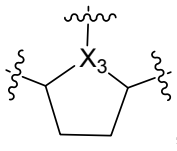
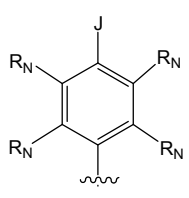
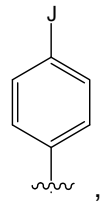
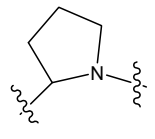
En una forma de realización de este aspecto, A es  o  , y está opcionalmente sustituido con uno o más RA; B es  o  , y está opcionalmente sustituido con uno o más RA; y D es C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, fenilo), y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, o está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, donde J es C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, J está sustituido con un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'), y J también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, D es  o  , donde RM y RN son como se definen precedentemente. También preferiblemente, D es  o  , donde J y RN son como se definen precedentemente. Z1 se selecciona en forma independiente en cada caso entre O, S, NH o CH2; y Z2 se selecciona en forma independiente en cada caso entre N o CH. Preferiblemente, A es  , B es  , y A y B están sustituidos con uno o más halógeno, como por ejemplo F o Cl. Cuando A y/o B son benzimidazol sustituido con halo (por ejemplo, A es  y B es ), los compuestos de esta forma de realización pueden tener propiedades farmacocinéticas significativamente mejoradas así como también una actividad inhibitoria mejorada contra ciertas mutaciones de HCV genotipo 1a, en

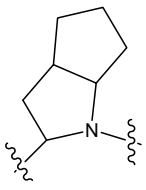
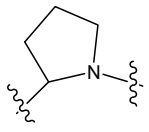
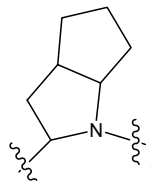
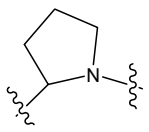
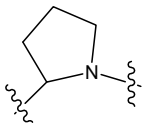
comparación con los mismos compuestos pero con benzimidazol no sustituido. L1 y L2 son en forma independiente entre sí un enlace o C1-C6alquileno, y L3 es un enlace, C1-C6alquileno o -C(O)-, y L1, L2, y L3 están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RL. Preferiblemente, L1, L2, y L3 son un enlace. –T-RD' se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–LY'–N(RB)C(O)–LS''–RD' o –C(O)–LY'–N(RB)C(O)O–LS''–RD', donde LY' es C1-C6alquileno (por ejemplo, -CH2-) y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre RL, y LS'' preferiblemente es un enlace. –T-RD' también puede seleccionarse, sin que esto constituya limitación alguna, entre –C(O)–LY'–LS''–RD', –C(O)–LY'–O–LS''–RD', –C(O)–LY'–N(RB)–LS''–RD', o –C(O)–LY'–N(RB)S(O)2–LS''–RD'.

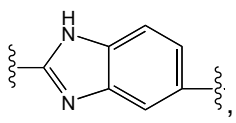
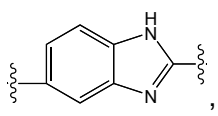
En otra forma de realización de este aspecto, A es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA (por ejemplo, halógeno); B es  , y está opcionalmente sustituido con uno o más RA (por ejemplo, halógeno); y D es C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, fenilo), y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, o está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, donde J es C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, J está sustituido con un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'), y J también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, D es  o  , donde RM y RN son como se definen precedentemente. También preferiblemente, D es  o  , donde J y RN son como se definen precedentemente. Cuando A y/o B son benzimidazol sustituido con halo

(por ejemplo, A es  y B es ), los compuestos de esta forma de realización pueden tener propiedades farmacocinéticas significativamente mejoradas así como también una actividad inhibitoria mejorada contra ciertas mutaciones de HCV genotipo 1a, en comparación con los mismos compuestos pero con benzimidazol no sustituido. L1 y L2 son en forma independiente entre sí un enlace o C1-C6alquileno, y L3 es un enlace, C1-C6alquileno o -C(O)-, y L1, L2, y L3 están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RL. Preferiblemente, L1, L2, y L3 son un enlace. –T-RD' se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–LY'–N(RB)C(O)–LS''–RD' o –C(O)–LY'–N(RB)C(O)O–LS''–RD', donde LY' es C1-C6alquileno (por ejemplo, -CH2-) y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre RL, y LS'' preferiblemente es un enlace. –T-RD' también puede seleccionarse, sin que esto constituya limitación alguna, entre –C(O)–LY'–LS''–RD', –C(O)–LY'–O–LS''–RD', –C(O)–LY'–N(RB)–LS''–RD', o –C(O)–LY'–N(RB)S(O)2–LS''–RD'. R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, preferiblemente forman un heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo,  o ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA. R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, preferiblemente forman un heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo,  o ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Más preferiblemente, R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman  que está opcionalmente sustituido con uno o más RA; R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman  que está opcionalmente sustituido con uno o más RA.

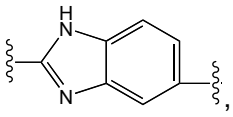
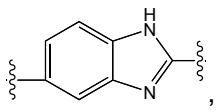
En aun otra forma de realización de este aspecto, A es  y opcionalmente sustituido con uno o más RA (preferiblemente, A está sustituido con al menos un

halógeno tal como F); B es  , y está opcionalmente sustituido con uno o más RA (preferiblemente, B está sustituido con al menos un halógeno tal como F). X es  , donde X3 es N y está directamente unido a –L3–D, y X está opcionalmente sustituido con uno o más RA o RF. D es fenilo, y está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA. J es C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros, biciclo de entre 6 y 12 miembros, triciclo de entre 10 y 15 miembros o carbociclo/heterociclo de entre 13 y 15 miembros, y J está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, J está sustituido con un C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros, biciclo de entre 6 y 12 miembros o carbociclo/heterociclo de entre 7 y 12 miembros, que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre (1) halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, –C(O)ORS o –N(RSRS'), o (2) trimetilsililo, –O–RS, –S–RS o –C(O)RS; y J también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, D es  o  , donde J es como se define precedentemente, y cada RN se selecciona en forma independiente entre RD y preferiblemente es hidrógeno o halo como por ejemplo F. L1 y L2 son en forma independiente entre sí un enlace o C1-C6alquileno, y L3 es un enlace, C1-C6alquileno o -C(O)-, y L1, L2, y L3 están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RL. Preferiblemente, L1, L2, y L3 son un enlace. –T-RD' se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–LY'–N(RB)C(O)–LS''–RD' o –C(O)–LY'–N(RB)C(O)O–LS''–RD', donde LY' es C1-C6alquileno (por ejemplo, -CH2-) y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre RL, y LS'' preferiblemente es un enlace. –T-RD' también puede seleccionarse, sin que esto constituya limitación alguna, entre –C(O)–LY'–LS''–RD', –C(O)–LY'–O–LS''–RD', –C(O)–LY'–N(RB)–LS''–RD', o –C(O)–LY'–N(RB)S(O)2–LS''–RD'. R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, preferiblemente forman un heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo,  o

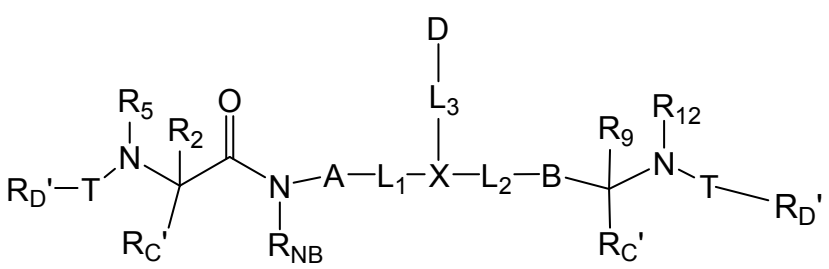

) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA. R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, preferiblemente forman un heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo,  o ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Más preferiblemente, R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman  que está opcionalmente sustituido con uno o más RA; R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman  que está opcionalmente sustituido con uno o más RA.

La presente invención en forma inesperada demuestra que un compuesto de acuerdo con este aspecto de la invención (preferiblemente un compuesto de Fórmula IB o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, donde A es  , B es  , y A y B están opcionalmente sustituidos en forma independiente con uno o más RA como por ejemplo uno o más halo) mostró una actividad mejorada significativamente contra distintos genotipos y variantes de HCV. Por ejemplo, cuando se evaluaron contra réplicas de HCV de diferentes genotipos en líneas celulares estables (en presencia de FBS 5%), y en comparación con el Ejemplo 37 de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Nro. 2010/0317568, los valores EC50 de los compuestos de los Ejemplos 3,48, 3,52, 4,38, y 5,1 fueron al menos aproximadamente 6 veces menores que los del Ejemplo 37 contra el genotipo 1a, al menos aproximadamente 3 veces menores contra el genotipo 3a, al menos aproximadamente 50 veces menores contra el genotipo 6a, y significativamente menores contra el genotipo 2a. Además, cuando se evaluaron contra Réplicas de HCV genotipo 1a que contenían ciertas mutaciones NS5A en ensayos de transfección transitoria, y en comparación con el Ejemplo 37 de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Nro. 2010/0317568, los valores EC50 de los compuestos de los Ejemplos 3,48, 3,52, 4,38, y 5,1 fueron al menos aproximadamente 130 veces menores que los del Ejemplo 37 contra la variante L31V, al menos aproximadamente

7,500 veces menores contra la variante M28T, al menos aproximadamente 80 veces menores contra la variante M28V, al menos aproximadamente 500 veces menores contra la variante Q30E, al menos aproximadamente 300 veces menores contra la variante Q30R, al menos aproximadamente 800 veces menores contra la variante Y93C, al menos aproximadamente 1,500 veces menores contra la variante Y93H, y significativamente menores contra la variante Q30H. De la misma manera, cuando se evaluaron contra réplicas de HCV genotipo 1b que contenían ciertas mutaciones NS5A en ensayos de transfección transitoria, y en comparación con el Ejemplo 37 de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Nro. 2010/0317568, el valor EC50 del compuesto de Ejemplo 5.1 fue al menos aproximadamente 10 veces menor que el del Ejemplo 37 contra la variante Y93H.

De manera acorde, la presente invención presenta métodos para tratar infecciones de distintos genotipos o variantes de HCV. Los métodos comprenden administrar un compuesto de Fórmula IB, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, a un paciente infectado con HCV genotipo 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a o 6a, o infectado con una de las variantes que se han descrito. Preferiblemente, A es  , B es  , y A y B están opcionalmente sustituidos en forma independiente con uno o más RA como por ejemplo uno o más halo. Otros compuestos descritos en este aspecto de la invención o cualquier forma de realización bajo la misma, así como también los compuestos del título en los Ejemplos que se describen más adelante, también pueden utilizarse. En una forma de realización, el paciente tratado está infectado con HCV genotipo 1, como por ejemplo 1a. En otra forma de realización, el paciente tratado está infectado con HCV genotipo 2, como por ejemplo 2a. En aun otra forma de realización, el paciente tratado está infectado con HCV genotipo 3, como por ejemplo 3a. En otra forma de realización, el paciente tratado está infectado con HCV genotipo 4, como por ejemplo 4a. En una forma de realización adicional, el paciente tratado está infectado con HCV genotipo 5, como por ejemplo 5a. En aun otra forma de realización, el paciente tratado está infectado con HCV genotipo 6, como por ejemplo 6a.

En aun otro aspecto, la presente invención además presenta compuestos de Fórmula IC y sales aceptables farmacéuticamente del mismo.



IC

donde:

RNB es RB;

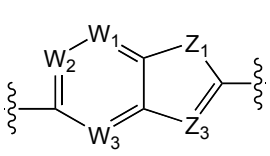
RC' se selecciona en forma independiente entre RC;

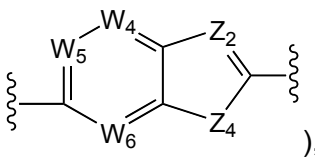
RD' se selecciona en forma independiente entre RD;

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

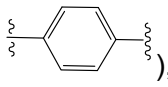
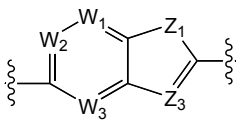
R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

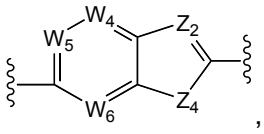
A, B, D, X, L1, L2, L3, T, RA, RB, RC, y RD son como se describe precedentemente en Fórmula I.

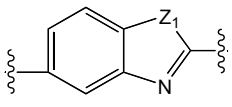
En este aspecto, A preferiblemente es C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA; y B preferiblemente es un biciclo de entre 8 y 12 miembros (como por ejemplo 

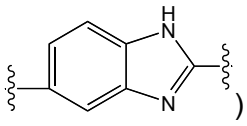
o 

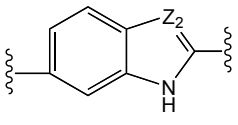
), y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Z1 es O, S, NH o CH2; Z2 es N o CH; Z3 es N o CH; Z4 es O, S, NH o CH2; y W1, W2, W3, W4, W5 y W6 se seleccionan en forma independiente entre sí entre CH o N.

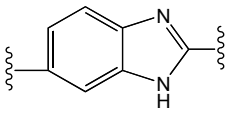
Más preferiblemente, A es fenilo (por ejemplo, ), y está opcionalmente sustituido con uno o más RA; y B es 

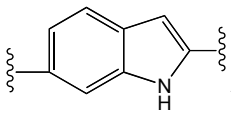
o 

, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, donde Z1, Z2, Z3, Z4, W1, W2, W3, W4, W5, W6 son como se definen precedentemente. Preferiblemente, Z3 es N y Z4 es NH. Por ejemplo, B puede ser 

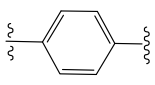
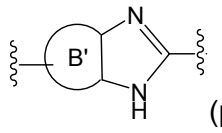
(por ejemplo, 

) o 

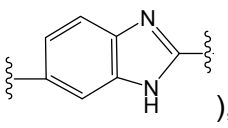
(por ejemplo, 

o 

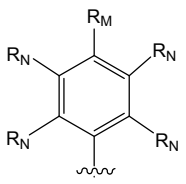
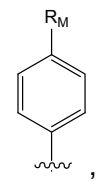
), y está opcionalmente sustituido con uno o más RA.

También preferiblemente, A es C5-C6carbociclo (por ejemplo, fenilo como por ejemplo ) o heterociclo de 5 o 6 miembros; y B es 

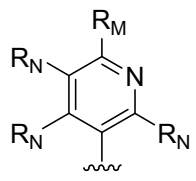
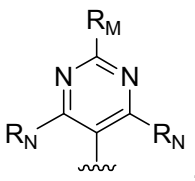
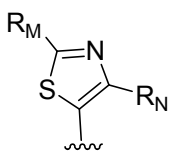
(por ejemplo,

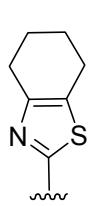
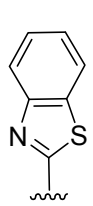
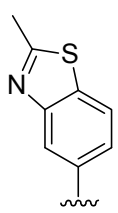
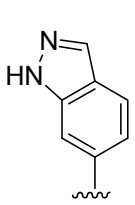
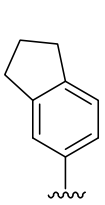
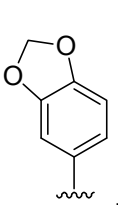

), donde B' se selecciona entre C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros. A y B están opcionalmente sustituidos en forma independiente con uno o más RA.

D preferiblemente se selecciona entre C5-C6carbociclo, heterociclo de 5 o 6 miembros, o biciclos de entre 6 y 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. D también puede seleccionarse preferiblemente entre C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre RL. Más preferiblemente, D es C5-C6carbociclo, heterociclo de 5 o 6 miembros, o biciclos de entre 6 y 12 miembros, y está sustituido con uno o más RM, donde RM es halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, o –LS–RE. También preferiblemente, D es fenilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Más preferiblemente, D es fenilo, y está sustituido con uno o más RM, donde RM es como se define precedentemente. Más preferiblemente, D es


o

, donde RM es como se define precedentemente, y cada RN se selecciona en forma independiente entre RD y preferiblemente es hidrógeno. Uno o más RN también puede ser preferiblemente halo como por ejemplo F.

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


,

, o

, donde RM es como se define precedentemente, y cada RN se selecciona en forma independiente entre RD y preferiblemente es hidrógeno. Uno o más RN también puede ser preferiblemente halo como por ejemplo F. D es también preferiblemente indanilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, o indazolilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Más preferiblemente D es indanilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, indazolilo, o benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, y está sustituido con uno o más RM. Más preferiblemente, D es

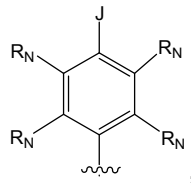

,

,

,

,

, o

, y está opcionalmente sustituido con uno o más RM.

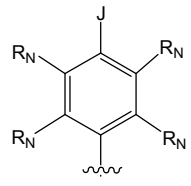
Preferiblemente, RM es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo. Más preferiblemente, RM es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino o carboxi. Más preferiblemente, RM es C1-C6alquilo el cual está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino o carboxi.

También preferiblemente, RM es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, o ciano; o RM es –LS–RE, donde LS es una unión o C1-C6alquileno, y RE es –N(RSRS'), –O–RS, –C(O)RS, –C(O)ORS, –C(O)N(RSRS'), –N(RS)C(O)RS', –N(RS)C(O)ORS', –N(RS)SO2RS', –SO2RS, –SRS, o –P(O)(ORS)2, donde RS y RS' pueden seleccionarse en forma independiente entre sí, por ejemplo, entre (1) hidrógeno o (2) C1-C6alquilo opcionalmente sustituido en cada caso con uno o más halógeno, hidroxi, –O–C1-C6alquilo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; o RM es C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o RM es C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, –C(O)ORS, o –N(RSRS'). Más preferiblemente, RM es halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo), hidroxi, mercapto, amino, carboxi, o C1-C6alquilo (por ejemplo, metilo, isopropilo, tert-butilo), C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, ciano, o carboxi. Por ejemplo RM es CF3, –C(CF3)2–OH, –C(CH3)2–CN, –C(CH3)2–CH2OH, o –C(CH3)2–CH2NH2. También preferiblemente RM es –LS–RE donde LS es una unión y RE es –N(RSRS'), –O–RS, –

N(RS)C(O)ORS', –N(RS)SO2RS', –SO2RS, o –SRS. Por ejemplo donde LS es una unión, RE es –N(C1-C6alquil)2 (por ejemplo, –NMe2); –N(C1-C6alquilen–O–C1-C6alquil)2 (por ejemplo –N(CH2CH2OMe)2); –N(C1-C6alquil)(C1-C6alquilen–O–C1-C6alquilo) (por ejemplo –N(CH3)(CH2CH2OMe)); –O–C1-C6alquilo (por ejemplo, –O–Me, –O–Et, –O–isopropilo, –O–tert-butilo, –O–n-hexilo); –O–C1-C6haloalquilo (por ejemplo, – OCF3, –OCH2CF3); –O–C1-C6alquilen–piperidina (por ejemplo, –O–CH2CH2–1-piperidilo); –N(C1-C6alquil)C(O)OC1-C6alquilo (por ejemplo, –N(CH3)C(O)O–CH2CH(CH3)2), –N(C1-C6alquil)SO2C1-C6alquilo (por ejemplo, –N(CH3)SO2CH3); –SO2C1-C6alquilo (por ejemplo, –SO2Me); –SO2C1-C6haloalquilo (por ejemplo, –SO2CF3); o –S–C1-C6haloalquilo (por ejemplo, SCF3). También preferiblemente RM es –LS–RE donde LS es C1-C6alquileno (por ejemplo, –CH2–, –C(CH3)2–, –C(CH3)2–CH2–) y RE es –O–RS, –C(O)ORS, –N(RS)C(O)ORS', o –P(O)(ORS)2. Por ejemplo RM es –C1-C6alquilen–O–RS (por ejemplo, –C(CH3)2–CH2–OMe); –C1-C6alquilen–C(O)ORS (por ejemplo, –C(CH3)2–C(O)OMe); –C1-C6alquilen–N(RS)C(O)ORS' (por ejemplo, –C(CH3)2–CH2–NHC(O)OCH3); o –C1-C6alquilen–P(O)(ORS)2 (por ejemplo, –CH2–P(O)(OEt)2). También más preferiblemente RM es C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, –C(O)ORS, o –N(RSRS'). Por ejemplo RM es cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, 2,2-dicloro-1-metilcicloprop-1-ilo, ciclohexilo), fenilo, heterociclilo (por ejemplo, morfolin-4-ilo, 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metoxicarbonilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, piridinilo, piridin-3-ilo, 6-(dimetilamino)piridin-3-ilo). Más preferiblemente, RM es C1-C6alquilo el cual está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino o carboxi (por ejemplo, tert-butilo, CF3).

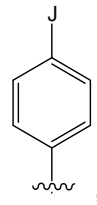
Más preferiblemente, D es C5-C6carbociclo, heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros y está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, donde J es C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, J está sustituido con un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, donde dicho C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'), y J también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más RA. También preferiblemente, D es C5-

C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros y está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, y J es C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y preferiblemente, J está sustituido con al menos un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'). También preferiblemente, D es C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros y está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, y J es biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo, un biciclo fusionado, en puente o espiro de entre 7 y 12 miembros que comprende un átomo del anillo nitrógeno a través del cual J se enlaza por unión covalente con D) y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Más preferiblemente, D es fenilo y está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, y J es C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y preferiblemente J está sustituido con al menos un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'). Más preferiblemente, D es 

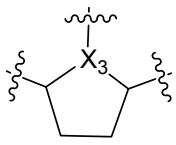
, donde cada RN se selecciona en forma independiente entre RD y preferiblemente es hidrógeno o halógeno, y J es C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y preferiblemente J está sustituido con al menos un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'). También preferiblemente, D es 

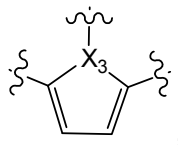
, donde cada RN se selecciona en forma independiente entre RD y preferiblemente es hidrógeno o halógeno, y J es C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros y está sustituido con un C3-

C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'), y J también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más RA.

También preferiblemente, D es 

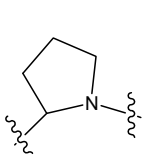
, y J es C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y preferiblemente J está sustituido con al menos un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS').

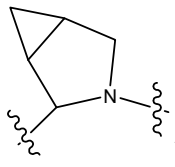
X preferiblemente es C5-C6carbociclo, heterociclo de 5 o 6 miembros, o biciclos de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo, 

o 

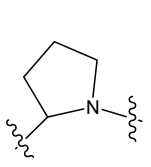
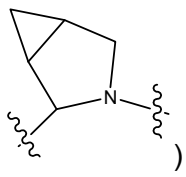
, donde X3 es N y está directamente unido a –L3–D), y está opcionalmente sustituido con uno o más RA o RF. Los ejemplos no limitativos de X se describen precedentemente.

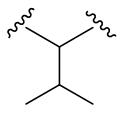
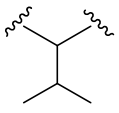
L1 y L2 son preferiblemente en forma independiente un enlace o C1-C6alquileno, L3 preferiblemente se selecciona entre un enlace, C1-C6alquileno o –C(O)–, y L1, L2, y L3 están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RL. Más preferiblemente, L1, L2 y L3 son en forma independiente entre sí un enlace o C1-C6alquileno (por ejemplo, –CH2– o –CH2CH2–), y están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RL. Más preferiblemente, L1, L2 y L3 son un enlace. L1 y L2 pueden ser iguales o diferentes.

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

o 

) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA. R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, preferiblemente forman un heterociclo

de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo,  o ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA.

-T-RD' puede seleccionarse en forma independiente en cada caso, sin que esto constituya limitación alguna, entre –C(O)–LY'–RD', –C(O)O–LY'–RD', –C(O)–LY'–N(RB)C(O)–LS''–RD', –C(O)–LY'–N(RB)C(O)O–LS''–RD', –N(RB)C(O)–LY'–N(RB)C(O)–LS''–RD', –N(RB)C(O)–LY'—N(RB)C(O)O–LS''–RD', o –N(RB)C(O)–LY'—N(RB)–LS''–RD', donde LY' es en forma independiente en cada caso LS' y, preferiblemente, es en forma independiente en cada caso C1-C6alquileno (por ejemplo, -CH2- o ) y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre RL. Preferiblemente, -T-RD' se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–LY'–M'–LS''–RD' o –N(RB)C(O)–LY'–M'–LS''–RD'. Más preferiblemente, -T-RD' se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–LY'–N(RB)C(O)–LS''–RD' o –C(O)–LY'–N(RB)C(O)O–LS''–RD'. Más preferiblemente, -T-RD' se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–LY'–N(RB)C(O)–RD' o –C(O)–LY'–N(RB)C(O)O–RD', donde LY' preferiblemente es en forma independiente en cada caso C1-C6alquileno (por ejemplo, -CH2- o ) y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre RL.

RNB y RC' son preferiblemente hidrógeno, y RD' preferiblemente se selecciona en forma independiente en cada caso entre RE. Más preferiblemente, RD' se selecciona en forma independiente en cada caso entre C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; o C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo.

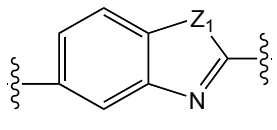
RA preferiblemente es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más

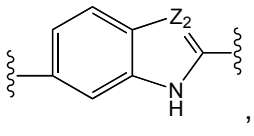
sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo; o –LA–O–RS, –LA–S–RS, –LA–C(O)RS, –LA–OC(O)RS, –LA–C(O)ORS, –LA–N(RSRS'), –LA–S(O)RS, –LA–SO2RS, –LA–C(O)N(RSRS'), –LA–N(RS)C(O)RS', –LA–N(RS)C(O)N(RS'RS''), –LA–N(RS)SO2RS', –LA–SO2N(RSRS'), –LA–N(RS)SO2N(RS'RS''), –LA–N(RS)S(O)N(RS'RS''), –LA–OS(O)–RS, –LA–OS(O)2–RS, –LA–S(O)2ORS, –LA–S(O)ORS, –LA–OC(O)ORS, –LA–N(RS)C(O)ORS', –LA–OC(O)N(RSRS'), –LA–N(RS)S(O)–RS', –LA–S(O)N(RSRS') o –LA–C(O)N(RS)C(O)–RS', donde LA es un enlace, C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno.

Más preferiblemente, RA es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo; o C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo.

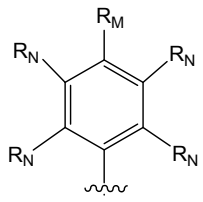
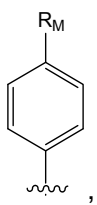
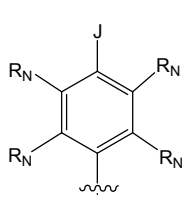
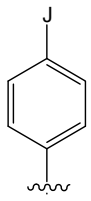
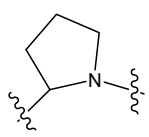
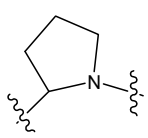
Más preferiblemente, RA es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano.

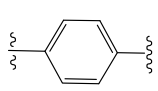
LS, LS' y LS'' preferiblemente se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre un enlace; o C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno.

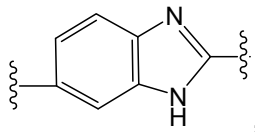
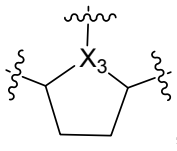
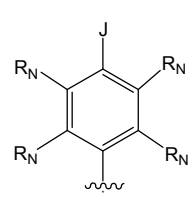
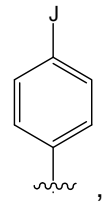
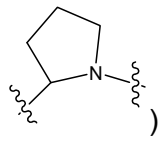
En una forma de realización de este aspecto, A es fenilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA; y B es 

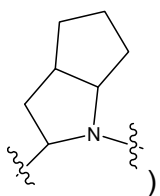
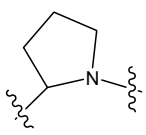
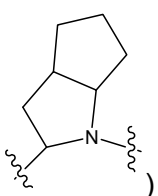
o 

, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, donde Z1 es O, S, NH o CH2; y Z2 es N o CH. D es C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, fenilo), y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, o está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más

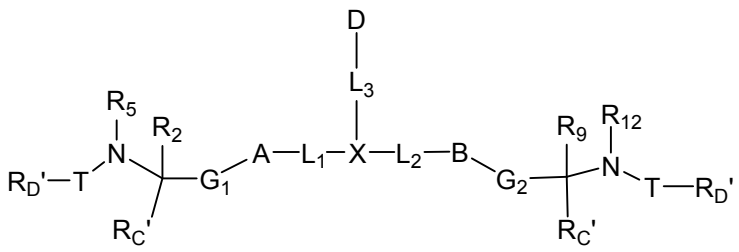
RA, donde J es C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, J está sustituido con un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'), y J también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, D es  o  , donde RM y RN son como se definen precedentemente. También preferiblemente, D es  o  , donde J y RN son como se definen precedentemente. L1 y L2 son en forma independiente entre sí un enlace o C1-C6alquileno, y L3 es un enlace, C1-C6alquileno o -C(O)-, y L1, L2, y L3 están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RL. Preferiblemente, L1, L2, y L3 son un enlace. –T-RD' se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–LY'–N(RB)C(O)–LS''–RD' o –C(O)–LY'–N(RB)C(O)O–LS''–RD', donde LY' es C1-C6alquileno (por ejemplo, -CH2-) y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre RL, y LS'' preferiblemente es un enlace. –T-RD' también puede seleccionarse, sin que esto constituya limitación alguna, entre –C(O)–LY'–LS''–RD', –C(O)–LY'–O–LS''–RD', –C(O)–LY'–N(RB)–LS''–RD', o –C(O)–LY'–N(RB)S(O)2–LS''–RD'. Preferiblemente, R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman  que está opcionalmente sustituido con uno o más RA; R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman  que está opcionalmente sustituido con uno o más RA.

En otra forma de realización de este aspecto, A es fenilo (por ejemplo, ), y está opcionalmente sustituido con uno o más RA (preferiblemente, A está sustituido con al

menos un halógeno tal como F); y B es  , y está opcionalmente sustituido con uno o más RA (preferiblemente, B está sustituido con al menos un halógeno tal como F). X es  , donde X3 es N y está directamente unido a –L3–D, y X está opcionalmente sustituido con uno o más RA o RF. D es fenilo, y está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA. J es C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros, biciclo de entre 6 y 12 miembros, triciclo de entre 10 y 15 miembros o carbociclo/heterociclo de entre 13 y 15 miembros, y J está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, J está sustituido con un C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros, biciclo de entre 6 y 12 miembros o carbociclo/heterociclo de entre 7 y 12 miembros, que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre (1) halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, –C(O)ORS o –N(RSRS'), o (2) trimetilsililo, –O–RS, –S–RS o –C(O)RS; y J también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, D es  o  , donde J es como se define precedentemente, y cada RN se selecciona en forma independiente entre RD y preferiblemente es hidrógeno o halo como por ejemplo F. L1 y L2 son en forma independiente entre sí un enlace o C1-C6alquileno, y L3 es un enlace, C1-C6alquileno o -C(O)-, y L1, L2, y L3 están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RL. Preferiblemente, L1, L2, y L3 son un enlace. –T-RD' se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–LY'–N(RB)C(O)–LS''–RD' o –C(O)–LY'–N(RB)C(O)O–LS''–RD', donde LY' es C1-C6alquileno (por ejemplo, -CH2-) y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre RL, y LS'' preferiblemente es un enlace. –T-RD' también puede seleccionarse, sin que esto constituya limitación alguna, entre –C(O)–LY'–LS''–RD', –C(O)–LY'–O–LS''–RD', –C(O)–LY'–N(RB)–LS''–RD', o –C(O)–LY'–N(RB)S(O)2–LS''–RD'. Preferiblemente, R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, ) o biciclo de entre 6 y 12

miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA; R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, ) o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA.

En aun otro aspecto, la presente invención presenta compuestos de Fórmula ID y sales aceptables farmacéuticamente del mismo.



ID

donde:

G1 y G2 se seleccionan en forma independiente entre sí entre C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros, y están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RA;

RC' se selecciona en forma independiente entre RC;

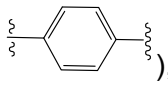
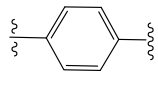
RD' se selecciona en forma independiente entre RD;

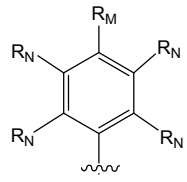
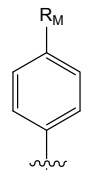
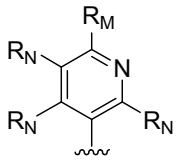
R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

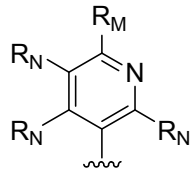
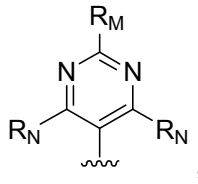
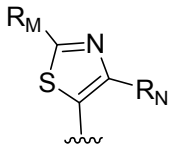
R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

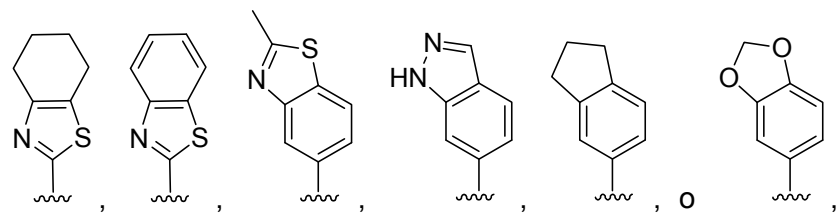
A, B, D, X, L1, L2, L3, T, RA, RC, y RD son como se describe precedentemente en Fórmula I.

En este aspecto, A y B preferiblemente se seleccionan en forma independiente entre C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros, y están opcionalmente sustituidos en forma

independiente entre sí con uno o más RA. Más preferiblemente, al menos uno de A y B es fenilo (por ejemplo, ), y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Más preferiblemente, A y B son en forma independiente entre sí fenilo (por ejemplo, ), y están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RA.

D preferiblemente se selecciona entre C5-C6carbociclo, heterociclo de 5 o 6 miembros, o biciclos de entre 8 y 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. D también puede seleccionarse preferiblemente entre C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más RL. Más preferiblemente, D es C5-C6carbociclo, heterociclo de 5 o 6 miembros, o biciclos de entre 6 y 12 miembros, y está sustituido con uno o más RM, donde RM es halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, o –LS–RE. También preferiblemente, D es fenilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Más preferiblemente, D es fenilo, y está sustituido con uno o más RM, donde RM es como se define precedentemente. Más preferiblemente, D es  ,  o  , donde RM es como se define precedentemente, y cada RN se selecciona en forma independiente entre RD y preferiblemente es hidrógeno. Uno o más RN también puede ser preferiblemente halo como por ejemplo F.

D es también preferiblemente piridinilo, pirimidinilo, o tiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más RA. Más preferiblemente D es piridinilo, pirimidinilo, o tiazolilo, y está sustituido con uno o más RM. Más preferiblemente, D es  ,  , o  , donde RM es como se define precedentemente, y cada RN se selecciona en forma independiente entre RD y preferiblemente es hidrógeno. Uno o más RN también puede ser preferiblemente halo como por ejemplo F. D es también preferiblemente indanilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, o indazolilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Más preferiblemente D es indanilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, indazolilo, o benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, y está sustituido con uno o más RM. Más

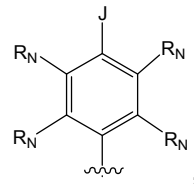
preferiblemente, D es  , y está opcionalmente sustituido con uno o más RM.

Preferiblemente, RM es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo. Más preferiblemente, RM es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino o carboxi. Más preferiblemente, RM es C1-C6alquilo el cual está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino o carboxi.

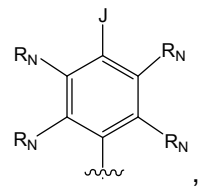
También preferiblemente, RM es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, o ciano; o RM es –LS–RE, donde LS es una unión o C1-C6alquileno, y RE es –N(RSRS'), –O–RS, –C(O)RS, –C(O)ORS, –C(O)N(RSRS'), –N(RS)C(O)RS', –N(RS)C(O)ORS', –N(RS)SO2RS', –SO2RS, –SRS, o –P(O)(ORS)2, donde RS y RS' pueden seleccionarse en forma independiente entre sí, por ejemplo, entre (1) hidrógeno o (2) C1-C6alquilo opcionalmente sustituido en cada caso con uno o más halógeno, hidroxi, –O–C1-C6alquilo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; o RM es C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o RM es C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, –C(O)ORS, o –N(RSRS'). Más preferiblemente, RM es halógeno (por ejemplo,

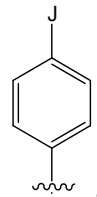
fluoro, cloro, bromo, yodo), hidroxi, mercapto, amino, carboxi, o C1-C6alquilo (por ejemplo, metilo, isopropilo, tert-butilo), C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, ciano, o carboxi. Por ejemplo RM es CF3, –C(CF3)2–OH, –C(CH3)2–CN, –C(CH3)2–CH2OH, o –C(CH3)2–CH2NH2. También preferiblemente RM es –LS–RE donde LS es una unión y RE es –N(RSRS'), –O–RS, –N(RS)C(O)ORS', –N(RS)SO2RS', –SO2RS, o –SRS. Por ejemplo donde LS es una unión, RE es –N(C1-C6alquil)2 (por ejemplo, –NMe2); –N(C1-C6alquilen–O–C1-C6alquil)2 (por ejemplo –N(CH2CH2OMe)2); –N(C1-C6alquil)(C1-C6alquilen–O–C1-C6alquilo) (por ejemplo –N(CH3)(CH2CH2OMe)); –O–C1-C6alquilo (por ejemplo, –O–Me, –O–Et, –O–isopropilo, –O–tert-butilo, –O–n-hexilo); –O–C1-C6haloalquilo (por ejemplo, – OCF3, –OCH2CF3); –O–C1-C6alquilen–piperidina (por ejemplo, –O–CH2CH2–1-piperidilo); –N(C1-C6alquil)C(O)OC1-C6alquilo (por ejemplo, –N(CH3)C(O)O–CH2CH(CH3)2), –N(C1-C6alquil)SO2C1-C6alquilo (por ejemplo, –N(CH3)SO2CH3); –SO2C1-C6alquilo (por ejemplo, –SO2Me); –SO2C1-C6haloalquilo (por ejemplo, –SO2CF3); o –S–C1-C6haloalquilo (por ejemplo, SCF3). También preferiblemente RM es –LS–RE donde LS es C1-C6alquileno (por ejemplo, –CH2–, –C(CH3)2–, –C(CH3)2–CH2–) y RE es –O–RS, –C(O)ORS, –N(RS)C(O)ORS', o –P(O)(ORS)2. Por ejemplo RM es –C1-C6alquilen–O–RS (por ejemplo, –C(CH3)2–CH2–OMe); –C1-C6alquilen–C(O)ORS (por ejemplo, –C(CH3)2–C(O)OMe); –C1-C6alquilen–N(RS)C(O)ORS' (por ejemplo, –C(CH3)2–CH2–NHC(O)OCH3); o –C1-C6alquilen–P(O)(ORS)2 (por ejemplo, –CH2–P(O)(OEt)2). También más preferiblemente RM es C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, –C(O)ORS, o –N(RSRS'). Por ejemplo RM es cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, 2,2-dicloro-1-metilcicloprop-1-ilo, ciclohexilo), fenilo, heterociclilo (por ejemplo, morfolin-4-ilo, 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metoxicarbonilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, piridinilo, piridin-3-ilo, 6-(dimetilamino)piridin-3-ilo). Más preferiblemente, RM es C1-C6alquilo el cual está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino o carboxi (por ejemplo, tert-butilo, CF3).

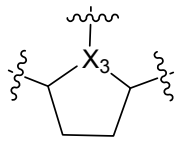
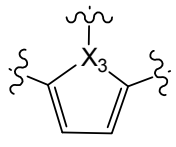
Más preferiblemente, D es C5-C6carbociclo, heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros y está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, donde J es C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, J está sustituido

con un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, donde dicho C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'), y J también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más RA. También preferiblemente, D es C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros y está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, y J es C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y preferiblemente, J está sustituido con al menos un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'). También preferiblemente, D es C5-C6carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros y está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, y J es biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo, un biciclo fusionado, en puente o espiro de entre 7 y 12 miembros que comprende un átomo del anillo nitrógeno a través del cual J se enlaza por unión covalente con D) y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Más preferiblemente, D es fenilo y está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, y J es C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y preferiblemente J está sustituido con al menos un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'). Más preferiblemente, D es 

, donde cada RN se selecciona en forma independiente entre RD y preferiblemente es hidrógeno o halógeno, y J es C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y preferiblemente J está sustituido con al menos un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo,

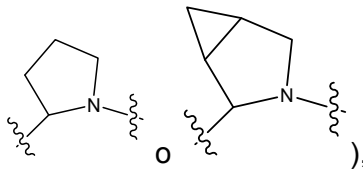
C(O)ORS o –N(RSRS'). También preferiblemente, D es  , donde cada RN se selecciona en forma independiente entre RD y preferiblemente es hidrógeno o halógeno, y J es C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros y está sustituido con un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'), y J también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más RA.

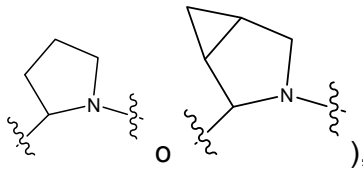
También preferiblemente, D es  , y J es C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y preferiblemente J está sustituido con al menos un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS').

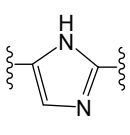
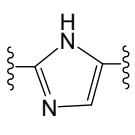
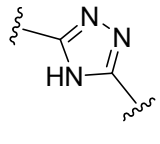
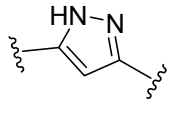
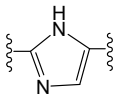
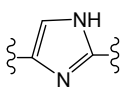
X preferiblemente es C5-C6carbociclo, heterociclo de 5 o 6 miembros, o biciclos de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo,  o  , donde X3 es N y está directamente unido a –L3–D), y está opcionalmente sustituido con uno o más RA o RF. Los ejemplos no limitativos de X se describen precedentemente.

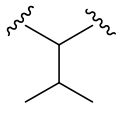
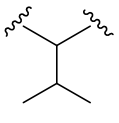
L1 y L2 son preferiblemente en forma independiente un enlace o C1-C6alquileno, L3 preferiblemente se selecciona entre un enlace, C1-C6alquileno o –C(O)–, y L1, L2, y L3 están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RL. Más preferiblemente, L1, L2 y L3 son en forma independiente entre sí un enlace o C1-C6alquileno (por ejemplo, –CH2– o –CH2CH2–), y están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RL. Más preferiblemente, L1, L2 y L3 son un enlace.

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

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

R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, preferiblemente forman un heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo,  o), que está opcionalmente sustituido con uno o más RA.

G1 y G2 preferiblemente se seleccionan en forma independiente entre sí entre  ,  ,  o  , y están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RA (por ejemplo, uno o más cloro o bromo). Más preferiblemente, G1 es  (incluyendo cualquier tautómero del mismo), y G2 es  (incluyendo cualquier tautómero del mismo), y cada G1 y G2 está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más RA (por ejemplo, uno o más cloro o bromo).

-T-RD’ puede seleccionarse en forma independiente en cada caso, sin que esto constituya limitación alguna, entre –C(O)–LY’–, –C(O)O–LY’–RD’, –C(O)–LY’–N(RB)C(O)–LS’’–RD’, –C(O)–LY’–N(RB)C(O)O–LS’’–RD’, –N(RB)C(O)–LY’–N(RB)C(O)–LS’’–RD’, –N(RB)C(O)–LY’—N(RB)C(O)O–LS’’–RD’, o –N(RB)C(O)–LY’—N(RB)–LS’’–RD’, donde LY’ es en forma independiente en cada caso LS’ y, preferiblemente, es en forma independiente en cada caso C1-C6alquileno (por ejemplo, -CH2- o ) y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre RL. Preferiblemente, -T-RD’ se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–LY’–M’–LS’’–RD’ o –N(RB)C(O)–LY’–M’–LS’’–RD’. Más preferiblemente, -T-RD’ se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–LY’–N(RB)C(O)–LS’’–RD’ o –C(O)–LY’–N(RB)C(O)O–LS’’–RD’. Más preferiblemente, -T-RD’ se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–LY’–N(RB)C(O)–RD’ o –C(O)–LY’–N(RB)C(O)O–RD’, donde LY’ preferiblemente es en forma independiente en cada caso C1-C6alquileno (por ejemplo, -CH2- o ) y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre RL.

RC’ es preferiblemente hidrógeno, y RD’ preferiblemente se selecciona en forma independiente en cada caso entre RE. Más preferiblemente, RD’ se selecciona en forma independiente en cada caso entre C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; o C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo.

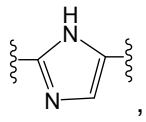
RA preferiblemente es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo; o –LA–O–RS, –LA–S–RS, –LA–C(O)RS, –LA–OC(O)RS, –LA–C(O)ORS, –LA–N(RSRS’), –LA–S(O)RS, –LA–SO2RS, –LA–C(O)N(RSRS’), –LA–N(RS)C(O)RS’, –LA–N(RS)C(O)N(RS’RS’’), –LA–N(RS)SO2RS’, –LA–SO2N(RSRS’), –LA–N(RS)SO2N(RS’RS’’), –LA–N(RS)S(O)N(RS’RS’’), –LA–OS(O)–RS, –LA–OS(O)2–RS, –LA–S(O)2ORS, –LA–S(O)ORS, –LA–OC(O)ORS, –LA–N(RS)C(O)ORS’, –LA–OC(O)N(RSRS’), –LA–N(RS)S(O)–RS’, –LA–S(O)N(RSRS’) o –LA–C(O)N(RS)C(O)–RS’, donde LA es un enlace, C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno.

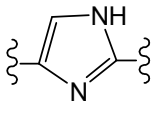
Más preferiblemente, RA es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo.

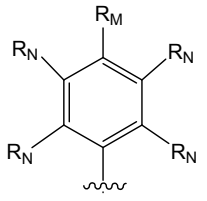
Más preferiblemente, RA es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano.

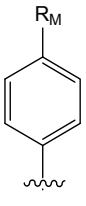
LS, LS' y LS'' preferiblemente se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre un enlace; o C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno.

A y B pueden ser iguales o diferentes. De la misma manera, L1 y L2 pueden ser iguales o diferentes.

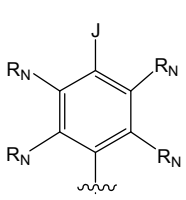
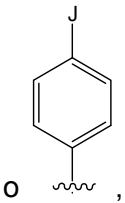
En una forma de realización de este aspecto, A y B son en forma independiente entre sí fenilo, y están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RA; D es fenilo, y está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más RA, o está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, donde J es C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros o biciclo de entre 6 y 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, J está sustituido con un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'), y J también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más RA; y G1 es 

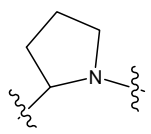
, G2 es 

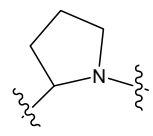
, y cada G1 y G2 está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más RA (por ejemplo, uno o más cloro o bromo). Preferiblemente, D es 

o 

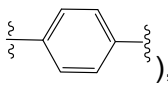
, donde RM y RN son como se definen precedentemente. También preferiblemente, D es

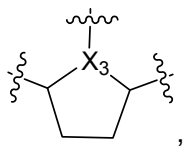


o , donde J y RN son como se definen precedentemente. L1 y L2 son en forma independiente entre sí un enlace o C1-C6alquileno, y L3 es un enlace, C1-C6alquileno o -C(O)-, y L1, L2, y L3 están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RL. Preferiblemente, L1, L2, y L3 son un enlace. -T-RD' se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–LY'–N(RB)C(O)–LS''–RD' o –C(O)–LY'–N(RB)C(O)O–LS''–RD', donde LY' es C1-C6alquileno (por ejemplo, -CH2-) y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre RL, y LS'' preferiblemente es un enlace. –T-RD' también puede seleccionarse, sin que esto constituya limitación alguna, entre –C(O)–LY'–LS''–RD', –C(O)–LY'–O–LS''–RD', –C(O)–LY'–N(RB)–LS''–RD', o –C(O)–LY'–N(RB)S(O)2–LS''–RD'. Preferiblemente, R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos,

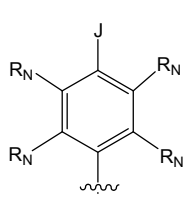
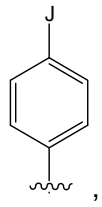
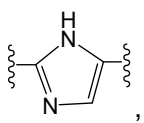
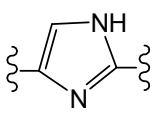
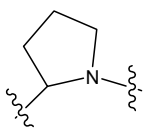
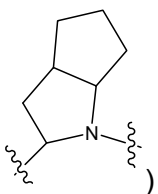
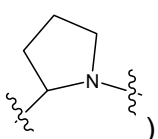
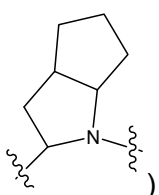

forman que está opcionalmente sustituido con uno o más RA; R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman


que está opcionalmente sustituido con uno o más RA.

En otra forma de realización de este aspecto, A y B son en forma independiente entre sí fenilo (por ejemplo,

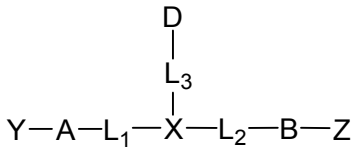

), y están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RA (preferiblemente, A y B están sustituidos en forma independiente entre sí con al menos un halógeno tal como F). X es


, donde X3 es N y está directamente unido a –L3–D, y X está opcionalmente sustituido con uno o más RA o RF. D es fenilo, y está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA. J es C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros, biciclo de entre 6 y 12 miembros, triciclo de entre 10 y 15 miembros o carbociclo/heterociclo de entre 13 y 15 miembros, y J está opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, J está sustituido con un C3-C6carbociclo, heterociclo de entre 3 y 6 miembros, biciclo de entre 6 y 12 miembros o carbociclo/heterociclo de entre 7 y 12 miembros, que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre (1) halógeno, hidroxi,

mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, –C(O)ORS o –N(RSRS'), o (2) trimetilsililo, –O–RS, –S–RS o –C(O)RS; y J también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más RA. Preferiblemente, D es  o  , donde J es como se define precedentemente, y cada RN se selecciona en forma independiente entre RD y preferiblemente es hidrógeno o halo como por ejemplo F. G1 es  , G2 es  , y cada G1 y G2 está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más RA (por ejemplo, uno o más cloro o bromo). L1 y L2 son en forma independiente entre sí un enlace o C1-C6alquileno, y L3 es un enlace, C1-C6alquileno o -C(O)-, y L1, L2, y L3 están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RL. Preferiblemente, L1, L2, y L3 son un enlace. -T-RD' se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–LY'–N(RB)C(O)–LS''–RD' o –C(O)–LY'–N(RB)C(O)O–LS''–RD', donde LY' es C1-C6alquileno (por ejemplo, -CH2-) y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre RL, y LS'' preferiblemente es un enlace. –T-RD' también puede seleccionarse, sin que esto constituya limitación alguna, entre –C(O)–LY'–LS''–RD', –C(O)–LY'–O–LS''–RD', –C(O)–LY'–N(RB)–LS''–RD', o –C(O)–LY'–N(RB)S(O)2–LS''–RD'. Preferiblemente, R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, ) o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más RA; R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, ) o biciclo de entre 6 y 12 miembros (por ejemplo, ) que está

opcionalmente sustituido con uno o más RA.

En otro aspecto, la presente invención presenta compuestos de Fórmula IE y sales aceptables farmacéuticamente del mismo,



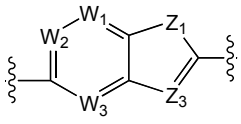
IE

donde:

X es heterociclo de entre 4 y 8 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

L1 y L2 se seleccionan en forma independiente entre sí entre un enlace o C1-C6alquileno que está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más halo, hidroxi, –O–C1-C6alquilo, o –O–C1-C6haloalquilo;

L3 es un enlace o C1-C6alquileno;

A y B son en forma independiente entre sí fenilo, piridinilo, tiazolilo, o  donde Z1 se selecciona en forma independiente en cada caso entre O, S, NH o CH2, Z3 se selecciona en forma independiente en cada caso entre N o CH, y W1, W2, y W3 se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre CH o N; A y B están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RA.

D es C6-C10carbociclo o heterociclo de entre 5 y 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más RM;

Y es –T'–C(R1R2)N(R5)–T–RD;

Z es –T'–C(R8R9)N(R12)–T–RD;

R1 es hidrógeno, C1-C6alquilo, C1-C6haloalquilo, o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, C1-C6alquilo, C1-C6haloalquilo, –O–C1-C6alquilo o –O–C1-C6haloalquilo;

R2 y R5 son en forma independiente entre sí hidrógeno, C1-C6alquilo, C1-C6haloalquilo, o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, C1-C6alquilo, C1-C6haloalquilo, –O–C1-C6alquilo o –O–C1-

C6haloalquilo; o R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4 RA);

R8 es hidrógeno, C1-C6alquilo, C1-C6haloalquilo, o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, C1-C6alquilo, C1-C6haloalquilo, –O–C1-C6alquilo o –O–C1-C6haloalquilo;

R9 y R12 son en forma independiente entre sí hidrógeno, C1-C6alquilo, C1-C6haloalquilo, o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, C1-C6alquilo, C1-C6haloalquilo, –O–C1-C6alquilo o –O–C1-C6haloalquilo; o R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4 RA);

T se selecciona en forma independiente en cada caso entre un enlace o –C(O)–LS'–;

T' se selecciona en forma independiente en cada caso entre un enlace, –C(O)N(RB)–, –N(RB)C(O)–, o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, donde dicho heterociclo de entre 3 y 12 miembros está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más RA;

RD se selecciona en forma independiente en cada caso entre hidrógeno o RA;

RA se selecciona en forma independiente en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, o –LS–RE;

RB y RB' se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre hidrógeno; o C1-C6alquilo que está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros en RB o RB' está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, C1-C6alquilo, C1-C6haloalquilo, –O–C1-C6alquilo, o –O–C1-C6haloalquilo;

RE se selecciona en forma independiente en cada caso entre –O–RS, –S–RS, –C(O)RS, –OC(O)RS, –C(O)ORS, –N(RSRS'), –S(O)RS, –SO2RS, –C(O)N(RSRS'), –N(RS)C(O)RS', –N(RS)C(O)N(RS'RS''), –N(RS)SO2RS', –SO2N(RSRS'), –N(RS)SO2N(RS'RS''), –N(RS)S(O)N(RS'RS''), –OS(O)–RS, –OS(O)2–RS, –

S(O)2ORS, –S(O)ORS, –OC(O)ORS, –N(RS)C(O)ORS', –OC(O)N(RSRS'), –N(RS)S(O)–RS', –S(O)N(RSRS'), –C(O)N(RS)C(O)–RS', o =C(RSRS'); o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo;

RL se selecciona en forma independiente en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, –O–RS, –S–RS, –C(O)RS, –OC(O)RS, –C(O)ORS, –N(RSRS'), –S(O)RS, –SO2RS, –C(O)N(RSRS'), o –N(RS)C(O)RS'; o C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo;

LS se selecciona en forma independiente en cada caso entre un enlace; o C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno, cada opcionalmente sustituido en forma independiente con halógeno;

LS' se selecciona en forma independiente en cada caso entre un enlace; o C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más RL;

RS, RS' y RS'' se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre hidrógeno; C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, –O–C1-C6alquilo, –O–C1-C6haloalquilo, o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros; o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros en RS , RS' o RS'' está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o

C2-C6haloalquinilo;

RM se selecciona en forma independiente en cada caso entre:

halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, SF5, –N(RSRS'), –O–RS, –OC(O)RS, –OC(O)ORS, –OC(O)N(RSRS'), –C(O)RS, –C(O)ORS, –C(O)N(RSRS'), –N(RS)C(O)RS', –N(RS)C(O)ORS', –N(RS)SO2RS', –S(O)RS, –SO2RS, –S(O)N(RSRS'), –SRS, –Si(RS)3, o –P(O)(ORS)2;

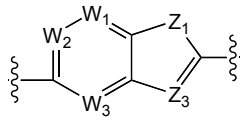
C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, –N(RSRS'), –O–RS, –OC(O)RS, –OC(O)ORS, –OC(O)N(RSRS'), –C(O)RS, –C(O)ORS, –C(O)N(RSRS'), –N(RS)C(O)RS', –N(RS)C(O)ORS', –N(RS)SO2RS', –S(O)RS, –SO2RS, –S(O)N(RSRS'), –SRS, o –P(O)(ORS)2; o

G2, donde G2 es un C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más RG2, y cada RG2 se selecciona en forma independiente entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, –O–RS, –C(O)ORS, –C(O)RS, –N(RSRS'), o –L4–G3;

L4 es una unión, C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno, C2-C6alquinileno, –O–, –S–, –N(RB)–, –C(O)–, –S(O)2–, –S(O)–, –C(O)O–, –OC(O)–, –OC(O)O–, –C(O)N(RB)–, –N(RB)C(O)–, –N(RB)C(O)O–, –OC(O)N(RB)–, –N(RB)S(O)–, –N(RB)S(O)2–, –S(O)N(RB)–, –S(O)2N(RB)–, –N(RB)C(O)N(RB')–, –N(RB)SO2N(RB')–, o –N(RB)S(O)N(RB')–;

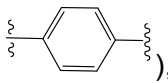
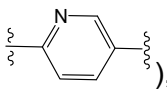
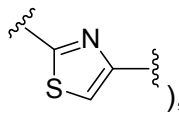
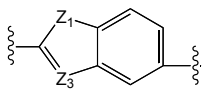
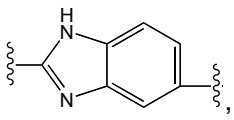
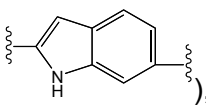
G3 es un C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más RG3; y

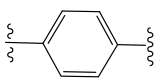
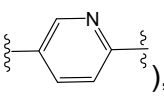
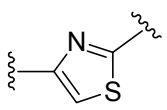
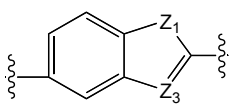
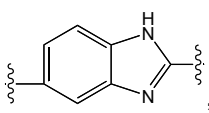
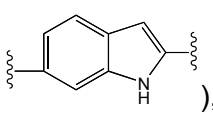
RG3 es cada en forma independiente, en cada caso, halógeno, –C1-C6alquilo, –C(O)C1-C6alquilo, –C1-C6haloalquilo, –O–C1-C6alquilo, –O–C1-C6haloalquilo, C3-C6carbociclo, o heterociclo de entre 3 y 6 miembros.

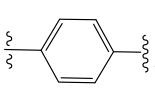
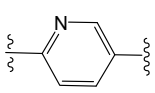
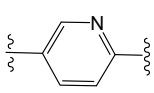
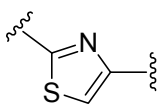
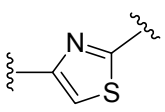
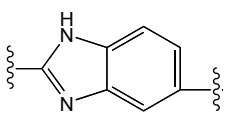
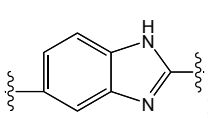
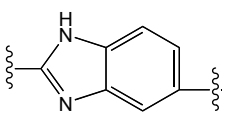
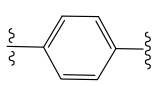
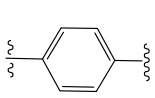
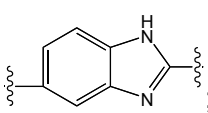
Como se ha descrito para los compuestos de Fórmula IE A y B son cada uno fenilo, piridinilo, tiazolilo, o 

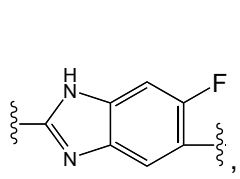
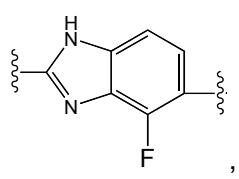
donde Z1 se selecciona en forma independiente en cada caso entre O, S, NH o CH2, Z3 se selecciona en forma independiente en cada caso entre N o

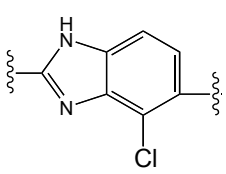
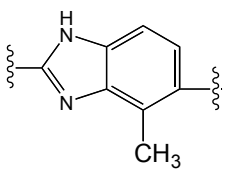
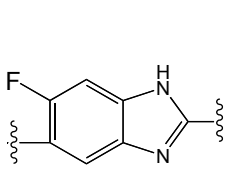
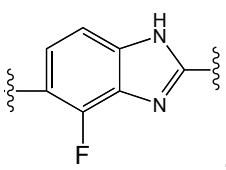
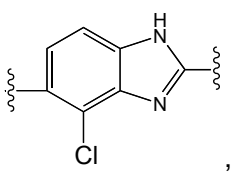
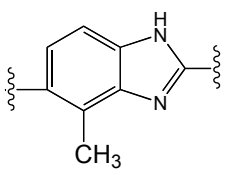
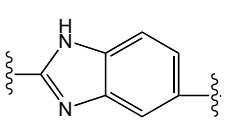
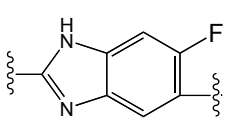
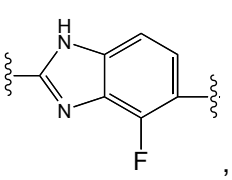
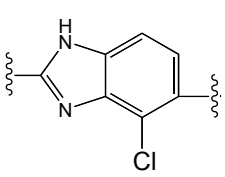
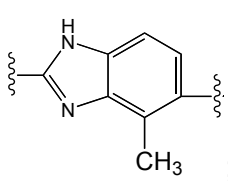
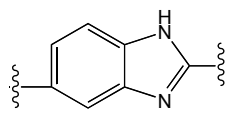
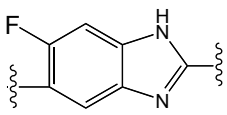
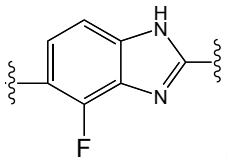
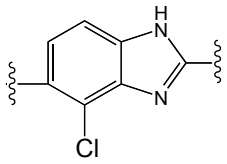
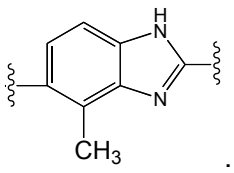
CH, y W1, W2, y W3 se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre CH o N; A y B están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RA.

Preferiblemente, A se selecciona entre fenilo (por ejemplo, ), piridinilo (por ejemplo, ), tiazolilo (por ejemplo, ), o  (por ejemplo,  , ), y está opcionalmente sustituido con uno o más RA.

Preferiblemente, B se selecciona entre fenilo (por ejemplo, ), piridinilo (por ejemplo, ), tiazolilo (por ejemplo, ), o  (por ejemplo,  , ), y está opcionalmente sustituido con uno o más RA.

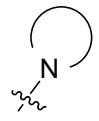
Más preferiblemente, A y B son fenilo (por ejemplo, A y B son ); o A es  y B es  ; o A es  y B es  ; o A es  y B es  ; o A es  y B es  ; o A es  y B es  ; donde cada A y B está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más RA.

En algunas formas de realización de este aspecto de la invención, A y B se sustituyen con uno o más RA, donde cada RA se selecciona en forma independiente entre halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro), LS–RE (donde LS es un enlace y RE es –C1-C6alquilo (por ejemplo, metilo), –O–RS (por ejemplo, –O–C1-C6alquilo, –OCH3), o –C1-C6alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno (por ejemplo, –CF3)), o LS–RE (donde LS es C1-C6alquileno y RE es –O–RS (por ejemplo, –C1-C6alquil–O–C1-C6alquilo, –CH2OCH3)). Por ejemplo, en algunas formas de realización A es  ,  ,


, o  y B es como se define precedentemente. En algunas otras formas de realización B es  ,  ,  , o  y A es como se define precedentemente. En aun otras formas de realización A es  ,  ,  ,  , o  ; y B es  ,  ,  ,  , o  .

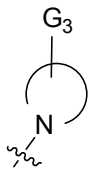
Como se ha descrito para los compuestos de Fórmula IE D es C6-C10carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más RM. Preferiblemente, D es C6-C10arilo (por ejemplo, fenilo, naftilo, indanilo), o heteroarilo de entre 5 y 10 miembros (piridinilo, tiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, indazolilo, benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo), y D está sustituido con uno o más RM. Por ejemplo, en algunas formas de realización D es preferiblemente fenilo sustituido con uno o más RM, donde cada RM es en forma independiente halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo); C1-C6alquilo (por ejemplo, tert-butilo); C1-C6alquilo sustituido con uno o más halógeno (por ejemplo, CF3); –O–RS como por ejemplo –O–C1-C6alquilo (por ejemplo, –O–CH2CH3); o –O–C1-C6alquilo sustituido en cada caso con uno o más halógeno (por ejemplo, –O–CF3, –O–CH2CHF2) o –O–C1-C6alquilo (por ejemplo, –O–CH2CH2OCH3); –O–RS (por ejemplo, –O–C1-C6alquilo, como por ejemplo –O–CH2) sustituido con heterociclo de entre 3 y 12 miembros (por ejemplo, 3-etiloxetan-3-ilo, 1,3-dioxolan-4-ilo); –O–RS donde RS es un carbociclo o heterociclo opcionalmente sustituido de entre 3 y 12 miembros (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo,

1,3-dioxan-5-ilo); –N(RS)C(O)RS' donde RS y RS' son en forma independiente entre sí C1-C6alquilo (por ejemplo, –N(t-Bu)C(O)Me); SF5; –SO2RS donde RS es C1-C6alquilo (por ejemplo, –SO2Me); o C3-C12carbociclo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo).

En algunas formas de realización de este aspecto de la invención, D es preferiblemente fenilo o piridilo y está sustituido con uno o más RM donde un RM es G2. En algunas formas de realización donde D es fenilo o piridilo, D está sustituido con G2, G2 es heterociclo de entre 3 y 12 miembros (por ejemplo, piridinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidinilo, oxazolilo) y está opcionalmente sustituido con uno o más halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro), hidroxi, oxo, ciano, C1-C6alquilo (por ejemplo, metilo), C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo (por ejemplo, CF3), C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, –O–C1-C6alquilo (por ejemplo, –O–CH3), –C(O)ORS (por ejemplo, –C(O)OCH3), –C(O)RS (por ejemplo, –C(O)CH3), o –N(RSRS'); y D además está opcionalmente sustituido con uno o más RM donde RM es halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro), C1-C6alquilo (por ejemplo, metilo), C1-C6haloalquilo (por ejemplo, CF3), o –O–C1-C6alquilo (por ejemplo, –O–CH3). En algunas otras formas de realización D es fenilo o piridilo y G2 es, por ejemplo, un carbociclo monocíclico de entre 3 y 8 miembros o heterociclo monocíclico de entre 4 y 8 miembros monociclic sustituido con L4–G3 y opcionalmente sustituido con uno o más RG2 donde L4, G3 y RG2 son como se definen en la presente. L4, por ejemplo es una unión, a C1-C6 alquileno (por ejemplo, –CH2–, –CH2CH2–, –CH2CH2CH2–, etc.), –O–, o –S(O)2–. G3 es por ejemplo a C3-C12carbociclo opcionalmente sustituido con uno o más RG3. RG2 y RG3 son en forma independiente entre sí en cada caso halógeno, –C(O)C1-C6alquilo, –C1-C6alquilo, –C1-C6haloalquilo, –O–C1-C6alquilo, o –O–C1-C6haloalquilo. En algunas formas de realización G2 es 

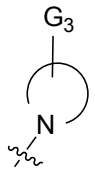
, donde 

es un heterociclo monocíclico que contiene nitrógeno de entre 4 y 8 miembros (por ejemplo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo) unido a la porción molecular principal a través de un átomo de nitrógeno y sustituido con uno o dos L4–G3 y opcionalmente sustituido con uno o más RG2.

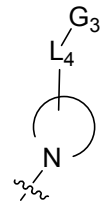
De este modo, en algunas formas de realización donde L4 es una unión G2 es 

, donde 

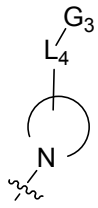
está opcionalmente sustituido con RG2 y G3 está opcionalmente sustituido con RG3.



De este modo, puede ser, por ejemplo, 3-fenilazetidin-1-ilo, 3-fenilpirrolidin-1-ilo, 4-fenilpiperazin-1-ilo, 4-fenilpiperidin-1-ilo, 4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo, 4,4-difenilpiperidin-1-ilo, 4-acetil-4-fenilpiperidin-1-ilo, 4-(4-metoxifenil)piperidin-1-ilo, 4-(4-fluorofenil)piperidin-1-ilo, o 3-fenilpiperidin-1-ilo, y donde D además puede estar opcionalmente sustituido con uno o más RM (por ejemplo, fluoro, cloro, metilo, metoxi).

En algunas otras formas de realización de este aspecto de la invención, L4 es un C1-C6 alquileno, –O–, o –S(O)2–, y G2 es 

, donde 

es como se define precedentemente y está opcionalmente sustituido con RG2 y G3 es como se define precedentemente y está opcionalmente sustituido con RG3. De este modo, 

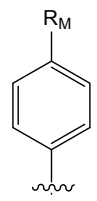
puede ser, por ejemplo, 4-tosilpiperazin-1-ilo, 4-fenoxipiperidin-1-ilo, 3-fenoxipirrolidin-1-ilo, 4-bencilpiperidin-1-ilo, 4-fenetilpiperidin-1-ilo, o 3-fenilpropil)piperidin-1-ilo.

En algunas otras formas de realización de este aspecto de la invención, D es fenilo o piridilo, D está sustituido con G2 y G2 es un carbociclo o heterociclo bicíclico espiro, en puente o fusionado opcionalmente sustituido con L4–G3 y uno o más RG2, donde D está opcionalmente sustituido con uno o más RM y RM, L4, G3, y RG2 son como se definen en la presente. En algunas formas de realización G2 es 

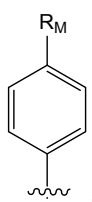
, donde 

es un heterociclo bicíclico que contiene nitrógeno espiro, en puente o fusionado (por ejemplo, 3-azabiciclo[3,2,0]hept-3-ilo, 2-azabiciclo[2,2,2]oct-2-ilo, 6-azaespiro[2,5]oct-6-ilo, octahidro-2H-isoindol-2-ilo, 3-azaespiro[5,5]undec-3-ilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-ilo) unido a la porción molecular principal a través de un átomo de nitrógeno y opcionalmente sustituido con G3 y uno o más RG2. De este modo, G2 es 3-azabiciclo[3,2,0]hept-3-ilo, 2-azabiciclo[2,2,2]oct-2-ilo, 6-azaespiro[2,5]oct-6-ilo, octahidro-2H-isoindol-2-ilo, 3-azaespiro[5,5]undec-3-ilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, o 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-ilo; L4 es una unión y D está opcionalmente sustituido con uno o más RM

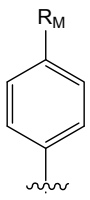
(por ejemplo, fluoro, cloro, metilo, metoxi).



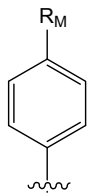
En algunas formas de realización de este aspecto de la invención, D es donde RM es como se define precedentemente en relación a la Fórmula IE, y D está opcionalmente



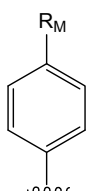
sustituido con uno o más RM adicionales. Por ejemplo, donde D es , RM puede ser fluoro, cloro, tert-butilo, –O–CH2CH3, –O–CF3, –O–CH2CHF2, –O–CH2CH2OCH3, –O–CH2–(3-etiloxetan-3-ilo), –O–CH2–(1,3-dioxolan-4-ilo), –O–ciclopentilo, –O–ciclohexilo, –O–fenilo, –O–(1,3-dioxan-5-ilo), ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, SF5, –SO2Me, o –N(t-Bu)C(O)Me y D puede estar opcionalmente sustituido con uno o más RM adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro) y C1-C6alquilo (por ejemplo, metilo).



En algunas formas de realización, D es donde RM es fluoro, cloro, tert-butilo, –O–CH2CH3, –O–CF3, –O–CH2CHF2, –O–CH2CH2OCH3, SF5, –SO2Me, o –N(t-Bu)C(O)Me y D está opcionalmente sustituido con uno o más RM adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro) y C1-C6alquilo (por ejemplo, metilo).

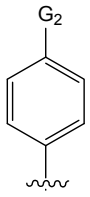


En algunas formas de realización, D es donde RM es ciclopropilo, ciclohexilo, o fenilo y D está opcionalmente sustituido con uno o más RM adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro) y C1-C6alquilo (por ejemplo, metilo).

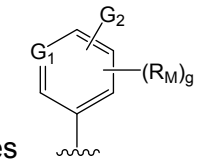


En algunas formas de realización, D es donde RM es –O–CH2–(3-etiloxetan-3-ilo), –O–CH2–(1,3-dioxolan-4-ilo), –O–ciclopentilo, –O–ciclohexilo, –O–fenilo, o –O–(1,3-dioxan-5-ilo) y D está opcionalmente sustituido con uno o más RM adicionales seleccionados entre el

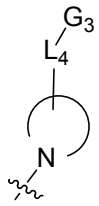
grupo que consiste en halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro) y C1-C6alquilo (por ejemplo, metilo).



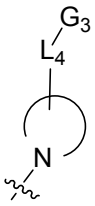
En algunas formas de realización, D es donde G2 es piridinilo (por ejemplo, piridin-2-ilo), piperidin-1-ilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 2,6-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-(propan-2-il)piperidin-1-ilo, 4-fluoropiperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-(trifluorometil)piperidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 4-tert-butilpiperidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, 3,3-dimetilazetidin-1-ilo, u oxazolilo (por ejemplo, 1,3-oxazol-2-ilo) y D está opcionalmente sustituido con uno o más RM adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro) y C1-C6alquilo (por ejemplo, metilo).



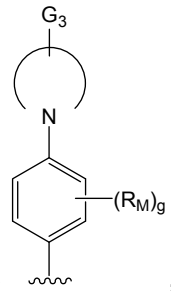
En otra forma de realización de este aspecto de la invención, D es donde



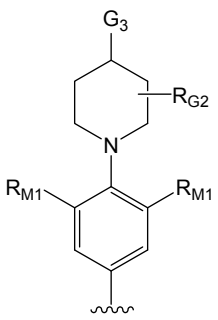
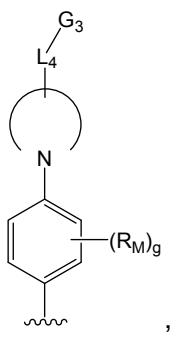
G1 es N, C–H, o C–RM; G2 es

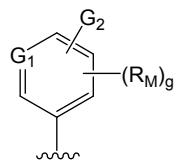


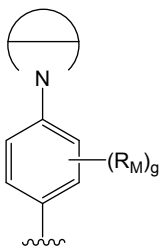
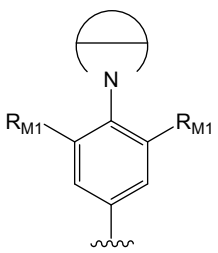
, donde es un heterociclo monocíclico que contiene nitrógeno de entre 4 y 8 miembros (por ejemplo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo) unido a la porción molecular principal a través de un átomo de nitrógeno y sustituido con L4–G3 y opcionalmente sustituido con uno o más RG2; L4 es una unión, C1-C6 alquileno, –O–, o –S(O)2–; G3 es arilo (por ejemplo, fenilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), o heterociclo (por ejemplo, tienilo) donde cada G3 está opcionalmente sustituido con uno o más RG3; RG2 y RG3 en cada caso son en forma independiente entre sí halógeno, –C(O)C1-C6alquilo, –C1-C6alquilo, –C1-C6haloalquilo, –O–C1-C6alquilo, o –O–C1-C6haloalquilo; g es 0, 1, 2, o 3; y RM es como se define precedentemente en relación a la Fórmula IE. En un grupo de compuestos

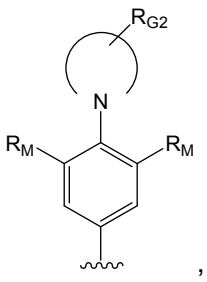
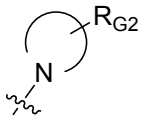


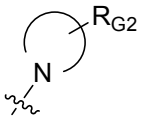
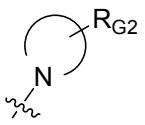
de acuerdo con esta forma de realización, D es , donde G3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos RG3; g es 0, 1, o 2; RM es en forma independiente en cada caso

fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, o trifluorometoxi; y  y RG3 son como se definen precedentemente. En otro subgrupo de compuestos de esta forma de realización, D es  donde G3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos RG3; RM1 es en forma independiente en cada caso hidrógeno, fluoro, cloro, o metilo; y RG2 es un sustituyente opcional como se describe aquí. En otro grupo de compuestos de acuerdo con esta forma de realización, D es  , donde L4 es C1-C6 alquileno, –O–, o –S(O)2–; G3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos RG3; g es 0, 1, o 2; RM es en forma independiente en cada caso fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, o trifluorometoxi; y  y RG3 son como se definen precedentemente.

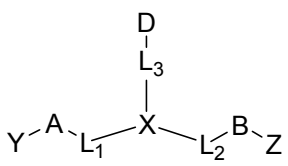
En aun otra forma de realización de este aspecto de la invención, D es  donde G1 es N, C–H, o C–RM; G2 es  , donde  es un heterociclo bicíclico que contiene nitrógeno espiro, en puente o fusionado (por ejemplo, 3-azabiciclo[3,2,0]hept-3-ilo, 2-azabiciclo[2,2,2]oct-2-ilo, 6-azaespiro[2,5]oct-6-ilo, octahidro-2H-isoindol-2-ilo, 3-azaespiro[5,5]undec-3-ilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-ilo) unido a la porción molecular principal a través de un átomo de nitrógeno y opcionalmente sustituido con L4–G3 y uno o más RG2; L4 es una unión, C1-C6 alquileno, –O–, o –S(O)2–; G3 es arilo (por ejemplo, fenilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), o heterociclo (por ejemplo,

tienilo) donde cada G3 está opcionalmente sustituido con uno o más RG3; RG2 y RG3 en cada caso son en forma independiente entre sí halógeno, –C(O)C1-C6alquilo, –C1-C6alquilo, –C1-C6haloalquilo, –O–C1-C6alquilo, o –O–C1-C6haloalquilo; g es 0, 1, 2, o 3; y RM es como se define precedentemente en relación a la Fórmula IE. En un grupo de compuestos de acuerdo con esta forma de realización, D es  donde g es 0, 1, o 2; RM es en forma independiente en cada caso fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, o trifluorometoxi; y  es como se define precedentemente. En otro subgrupo de compuestos D es  donde RM1 es en forma independiente en cada caso hidrógeno, fluoro, cloro, o metilo, y  es como se define precedentemente (por ejemplo, 3-azabiciclo[3,2,0]hept-3-ilo, octahidro-2H-isoindol-2-ilo, 2-azabiciclo[2,2,2]oct-2-ilo, 6-azaespiro[2,5]oct-6-ilo, 3-azaespiro[5,5]undec-3-ilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-ilo).

En aun otra forma de realización de este aspecto de la invención, D es  , donde  es un heterociclo monocíclico que contiene nitrógeno de entre 4 y 8 miembros (por ejemplo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo) sustituido con uno o más RG2, donde RG2 en cada caso es en forma independiente en cada caso halógeno, –C(O)C1-C6alquilo, –C1-C6alquilo, –C1-C6haloalquilo, –O–C1-C6alquilo, o –O–C1-C6haloalquilo; y RM es en forma independiente en cada caso halógeno, –C1-C6alquilo, –C1-C6haloalquilo, –O–C1-

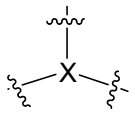
C6alquilo, o –O–C1-C6haloalquilo. En un grupo de compuestos de acuerdo con esta forma de realización,  es azetidinilo, pirrolidinilo, o piperidinilo sustituido con uno o dos RG2, donde RG2 en cada caso es en forma independiente en cada caso metilo, etilo, isopropilo, tert-butilo, fluoro, cloro, o trifluorometilo; y RM es en forma independiente en cada caso fluoro, cloro, o metilo. Por ejemplo  es 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 2,6-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-(propan-2-il)piperidin-1-ilo, 4-fluoropiperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-(trifluorometil)piperidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 4-tert-butilpiperidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, o 3,3-dimetilazetidin-1-ilo.

Para los compuestos de Fórmula IE



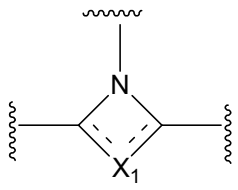
IE

la unión de X al resto de la molécula puede ilustrarse de manera conveniente con la Fórmula estructural abreviada X', donde los grupos unidos a X mantienen la misma orientación espacial relativa que la mostrada en la Fórmula IE Debe comprenderse que en las ilustraciones posteriores del grupo variable X, los sustituyentes de X mantienen las mismas posiciones y orientaciones relativas que en la Fórmula IE y Fórmula X'.

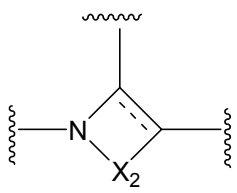


X'

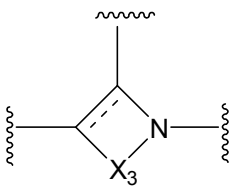
Los compuestos de Fórmula IE incluyen aquellos donde la variable X se selecciona entre el grupo que consiste en X-1, X-2, X-3, y X-4 donde X-1, X-2, X-3, y X-4 mantienen la misma orientación que la estructura X' en relación al resto de la molécula; donde la presencia de en X-1, X-2, y X-3 representuna uniones simples o dobles, X1 es C1-C2alquileno o C2alquenileno, X2 y X3 son cada uno C1-C2alquileno o C2alquenileno, y X4 es C1-C2 alquileno.



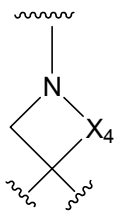
X-1



X-2

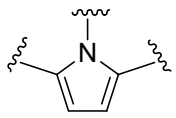


X-3



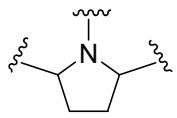
X-4

De acuerdo con la descripción previa, en algunas formas de realización de este aspecto de la invención, X es pirrolilo y se une al resto de la molécula como se muestra en Fórmula XA:



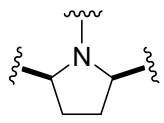
X_A

. En algunas formas de realización, X es pirrolidinilo y se une al resto de la molécula como se muestra en Fórmula XB:

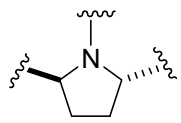


X_B

. Las formas de realización de acuerdo con la Fórmula XB pueden existir en formas cis (XB1) o trans (XB2):



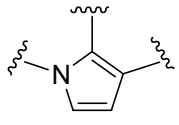
X_{B1}



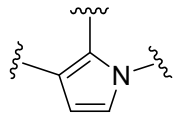
X_{B2}

. Los átomos de carbono quirales en XB, XB1, y XB2 pueden tener estereoquímica absoluta (R) o (S).

En aun otra forma de realización de este aspecto de la invención, X es pirrolilo y se une al resto de la molécula como se muestra en las Fórmulas XC1 o XC2:

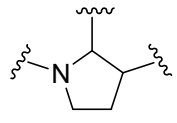


X_{C1}

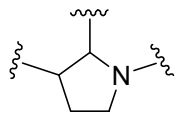


X_{C2}

. En algunas formas de realización, X es pirrolidinilo y se une al resto de la molécula como se muestra en las Fórmulas XD1 o XD2:

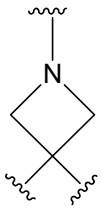


X_{D1}

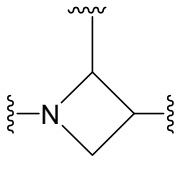


X_{D2}

. Las formas de realización de acuerdo con las Fórmulas XD1 o XD2 pueden existir en forma cis o trans y los átomos de carbono quirales en XD1 y XD2 pueden tener estereoquímica absoluta (R) o (S). En algunas formas de realización, X es azetidinilo y se une al resto de la molécula como se muestra en las Fórmulas XE1 o XE2:



X_{E1}

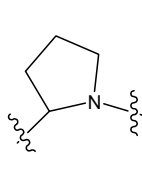
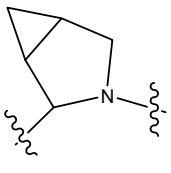
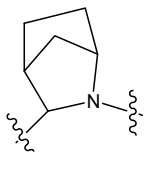
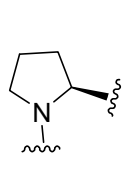
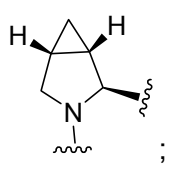
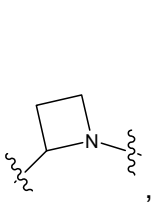
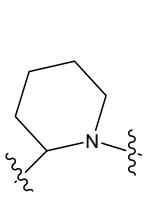
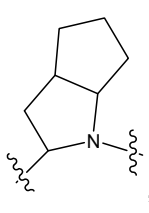
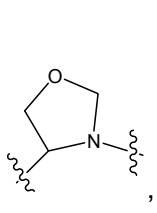
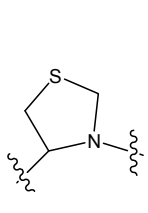
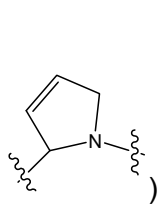


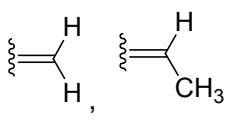
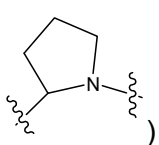
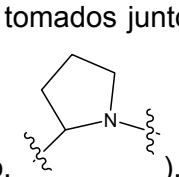
X_{E2} . Los átomos de carbono quirales en XE1 y XE2 pueden tener en forma independiente estereoquímica absoluta (R) o (S).

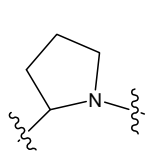
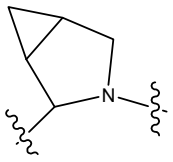
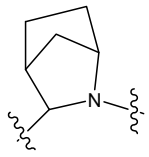
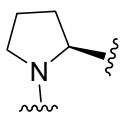
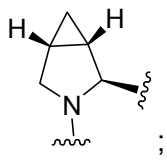
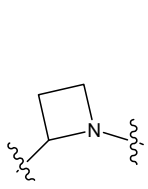
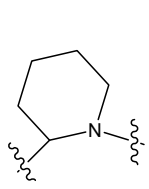
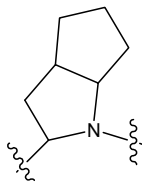
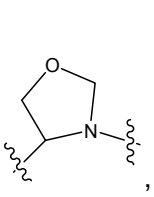
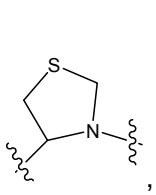
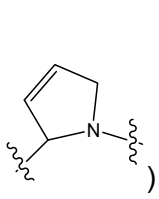
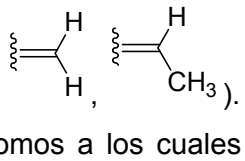
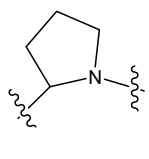
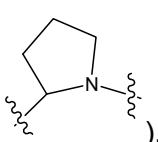
En ciertas formas de realización preferidas de este aspecto de la invención, X es XA, XB, XB1, XB2, XC1, o XC2 y L1, L2, y L3 son cada uno un enlace. En algunas otras formas de realización, X es XD1, XD2, XE1, o XE2 y L1, L2, y L3 son cada uno un enlace. En otra forma de realización, X es XE1 y L1 y L2 son cada uno metileno (por ejemplo –CH2–), y L3 es un enlace.

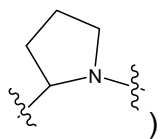
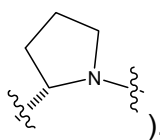
En compuestos de Fórmula IE, Y es–T'–C(R1R2)N(R5)–T–RD y Z es –T'–C(R8R9)N(R12)–T–RD; donde T', R1, R2, R5, R8, R9, R12, T, y RD son como se definen en la presente.

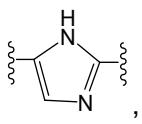
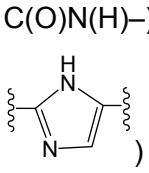
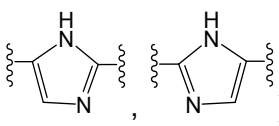
Preferiblemente R1, R2, R5, R8, R9, y R12 son en forma independiente entre sí hidrógeno; C1-C6alquilo; o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno o C1-C6alquilo; donde R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman opcionalmente un heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está sustituido con 0, 1, 2, 3, o 4 RA, y R9 y R12 tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman opcionalmente un heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está sustituido con 0, 1, 2, 3, o 4 RA donde RA es como se define aquí.

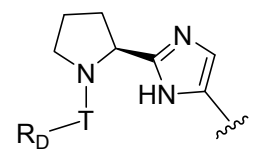
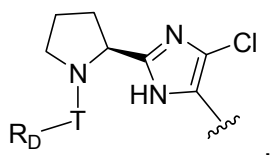
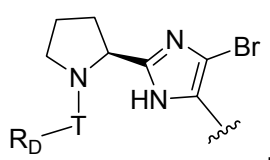
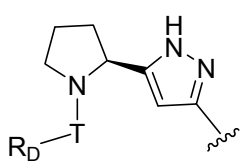
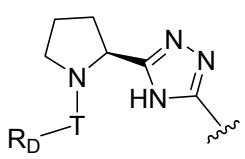
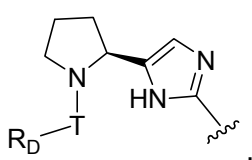
En algunas formas de realización de este aspecto de la invención, R1 es hidrógeno y R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos forman un heterociclo de entre 3 y 12 miembros (por ejemplo,  ,  ;  ,  ,  ;  ,  ,  ,  ,  , o ) sustituido con 0, 1, 2, 3, o 4 RA donde RA es halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro); ciano; LS–RE donde LS es una unión simple y RE es C1-C6alquilo (por ejemplo, metilo, etilo), –O–C1-C6alquilo (por ejemplo,

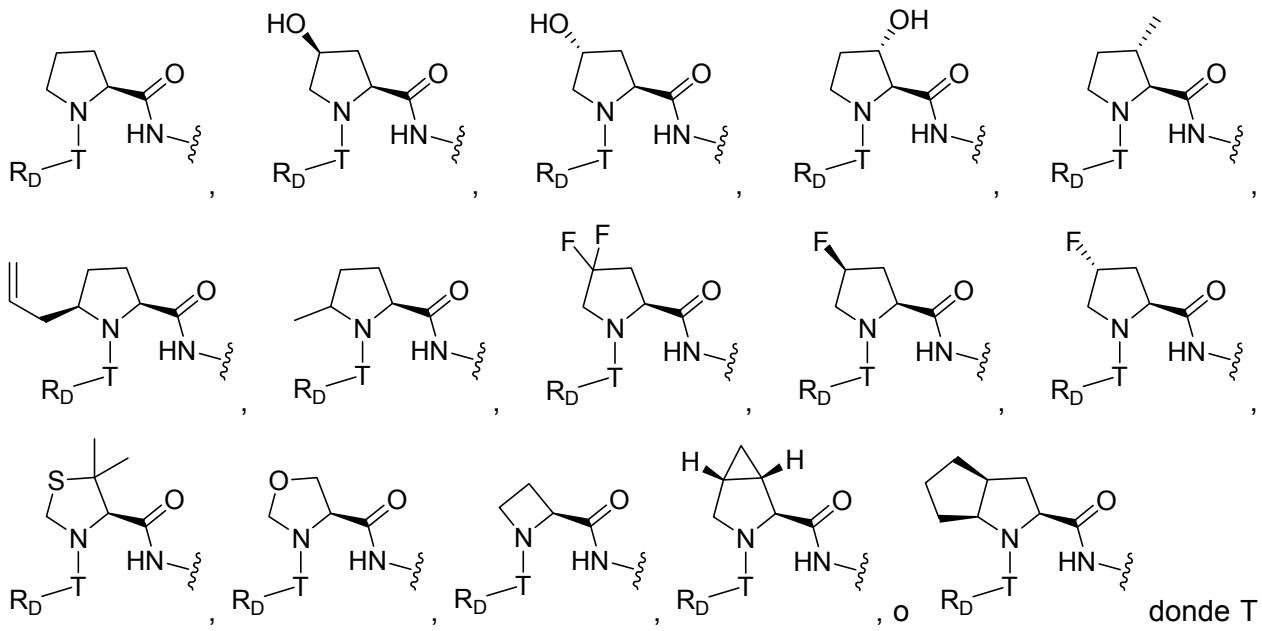
metoxi), o –O–C1-C6haloalquilo (por ejemplo, trifluorometoxi); o LS–RE donde LS es una unión doble y RE es =C(RSRS') (por ejemplo, ). En una forma de realización preferida R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo pirrolidina (por ejemplo, ) sustituido con 0 o 1 RA donde RA es fluoro, metoxi, metilo, etilo, o ciano. En otra forma de realización preferida R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo pirrolidina (por ejemplo, ).

En algunas otras formas de realización de este aspecto de la invención, R8 es hidrógeno y R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos forman un heterociclo de entre 3 y 12 miembros (por ejemplo,  o  ; o  ,  ,  ; o  ,  ,  ,  ,  , o ) sustituido con 0, 1, 2, 3, o 4 RA donde RA es halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro); ciano; LS–RE donde LS es una unión simple y RE es C1-C6alquilo (por ejemplo, metilo, etilo), –O–C1-C6alquilo (por ejemplo, metoxi), o –O–C1-C6haloalquilo (por ejemplo, trifluorometoxi); o LS–RE donde LS es una unión doble y RE es =C(RSRS') (por ejemplo, ). En una forma de realización preferida, R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo pirrolidina (por ejemplo, ) sustituido con 0 o 1 RA donde RA es fluoro, metoxi, metilo, etilo, o ciano. En otra forma de realización preferida R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo pirrolidina (por ejemplo, ).

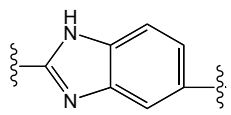
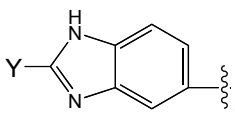
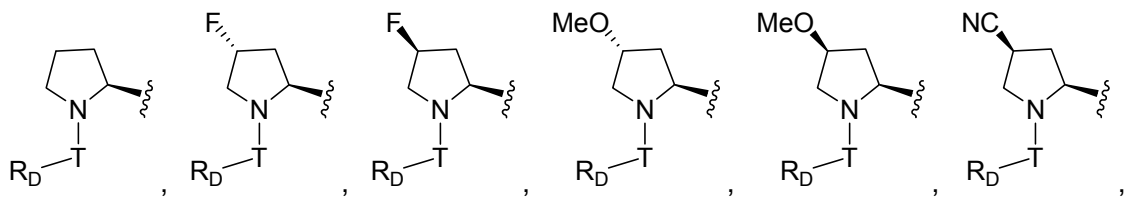
Como se lo utiliza en la presente, un carbono quiral en cualquier anillo formado por la unión de R2 y R5 o R9 y R12 puede tener estereoquímica (R) o (S). Un anillo pirrolidina (por ejemplo, ) formado a partir de R2 y R5 o R9 y R12 preferiblemente tiene estereoquímica (S) (por ejemplo, ).

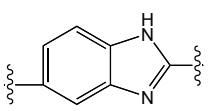
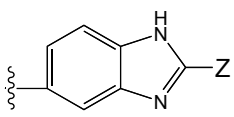
En este aspecto de la invención, T' se selecciona en forma independiente en cada caso entre una unión,–C(O)N(RB)–, –N(RB)C(O)–, o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, y donde dicho heterociclo de entre 3 y 12 miembros es en forma independiente en cada caso opcionalmente sustituido en cada caso con uno o más RA, y RA y RB son como se describe aquí. En particular, donde T' es –C(O)N(RB)–, RB puede ser hidrógeno (por ejemplo, T' es –C(O)N(H)–). En algunas formas de realización, T' es imidazolilo (por ejemplo,  , ) opcionalmente sustituido en cada caso con uno o más RA donde RA es halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro), C1-C6alquilo (por ejemplo, metilo, etilo), o C1-C6haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo). En algunas formas de realización, T' es imidazolilo (por ejemplo, ).

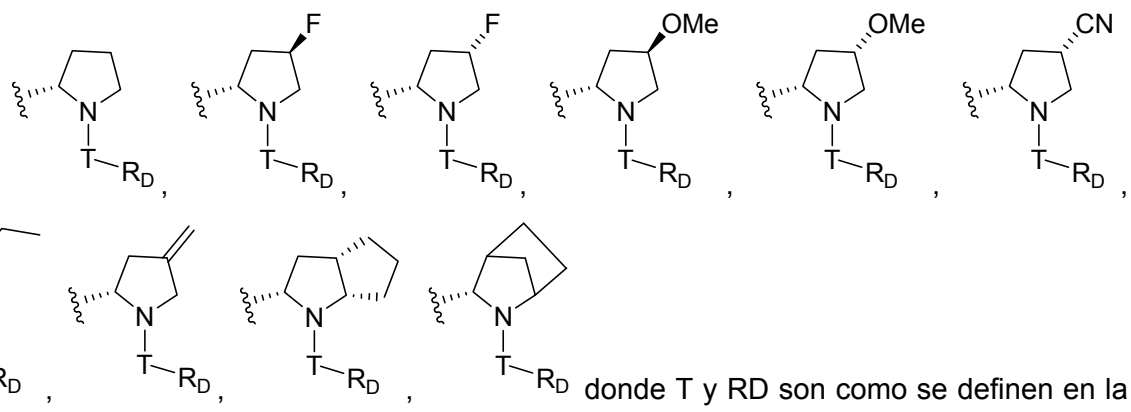
Este aspecto de la invención contempla particular combinaciones de A con Y y B con Z. Los ejemplos no limitativos de los Y preferidos cuando A es C5-C6carbociclo (por ejemplo, fenilo) o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridinilo o tiazolilo) y los Z preferidos cuando B es C5-C6carbociclo (por ejemplo, fenilo) o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridinilo o tiazolilo) incluyen:  ,  ,  ,  ,  ,  ,

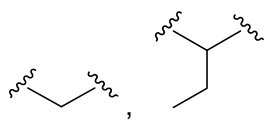


donde T y RD son como se definen en la presente.

En algunas formas de realización de este aspecto de la invención, A es  opcionalmente sustituido con uno o más RA como se describe aquí, o Y–A es  , y los ejemplos no limitativos de los Y preferidos, donde T' es una unión, incluyen:  , donde T y RD son como se definen en la presente.

En algunas formas de realización de este aspecto de la invención, B es  opcionalmente sustituido con uno o más RA como se describe aquí, o B–Z es  , y los ejemplos no limitativos de los Z preferidos, donde T' es una unión,

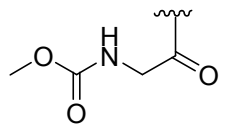
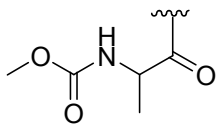
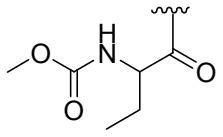
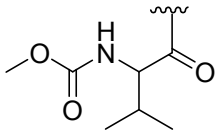
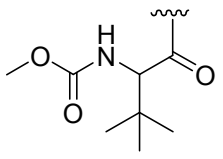
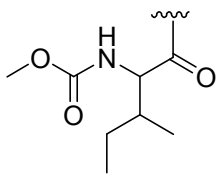
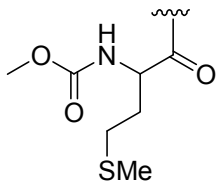
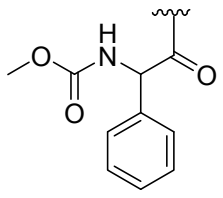
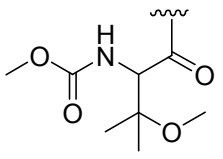
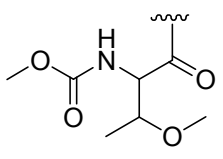
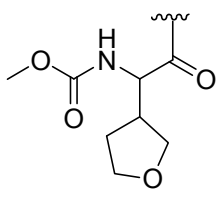
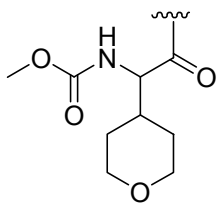
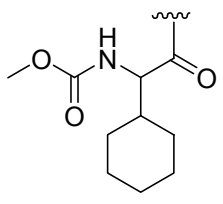
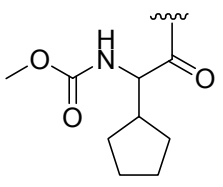
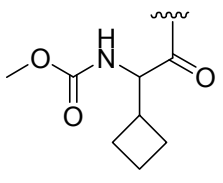
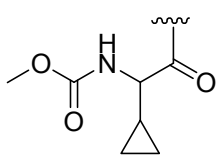
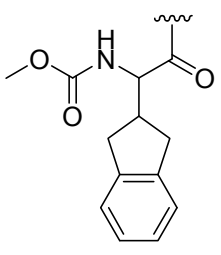
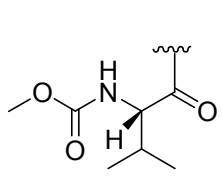
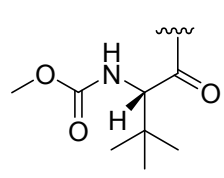
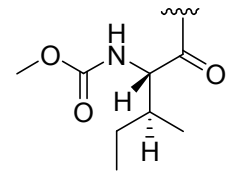
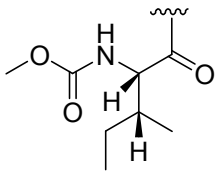
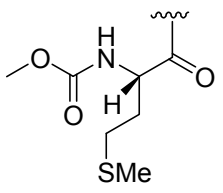
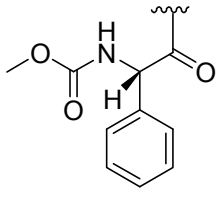
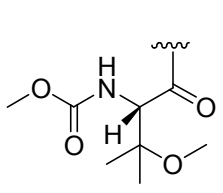
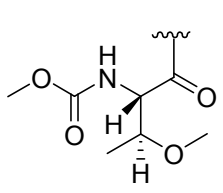
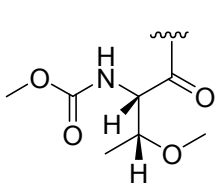
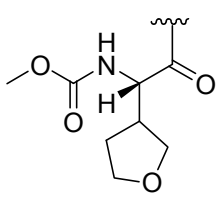
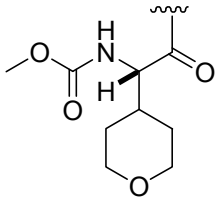
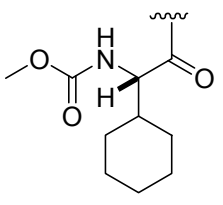
incluyen:  donde T y RD son como se definen en la presente.

T en cada caso es en forma independiente una unión o –C(O)–LS'–, donde LS' es como se define aquí. LS' incluye, sin que esto constituya limitación alguna,  , donde LS' está opcionalmente sustituido con uno o más RL; y RL es un sustituyente como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, carbociclo (por ejemplo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, fenilo), metoxi, o heterociclo (por ejemplo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo).

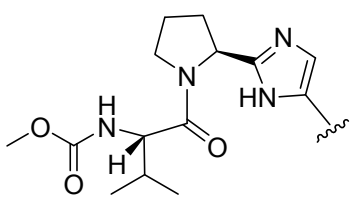
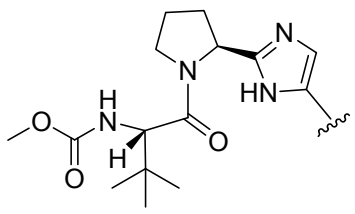
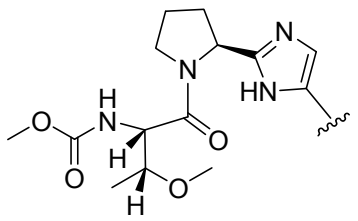
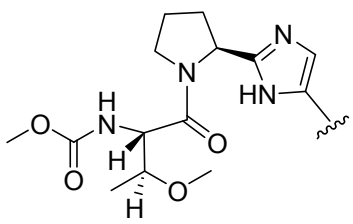
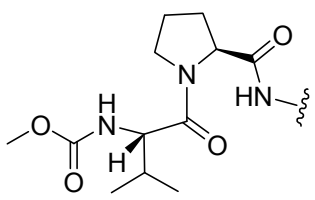
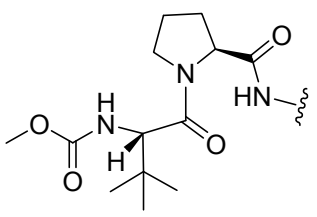
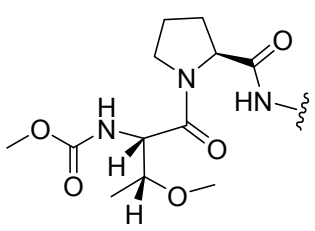
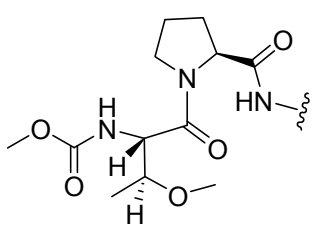
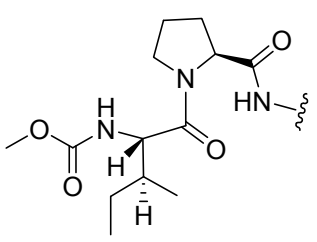
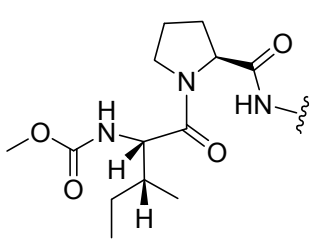
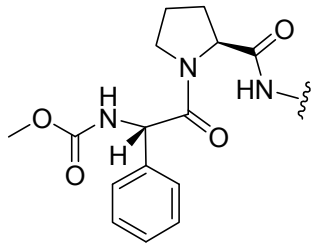
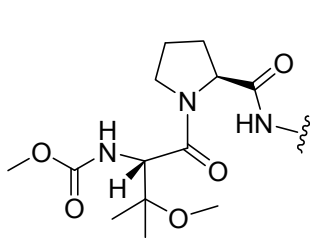
RD es hidrógeno o RA donde RA es como se define aquí. por lo tanto RD incluye, sin que esto constituya limitación alguna, RA donde RA es LS-RE, y LS y RE son como se definen en la presente. por lo tanto RD incluye, sin que esto constituya limitación alguna, LS-RE donde LS es una unión y RE es–N(RSRS'), –N(RS)C(O)RS', –N(RS)C(O)N(RS'RS''), –N(RS)SO2RS', —N(RS)SO2N(RS'RS''), –N(RS)S(O)N(RS'RS''), –N(RS)C(O)ORS', o –N(RS)S(O)–RS'; o C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, o C1-C6haloalquilo.

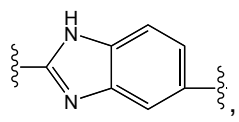
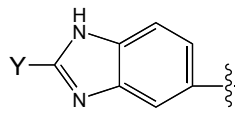
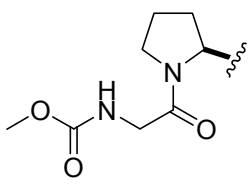
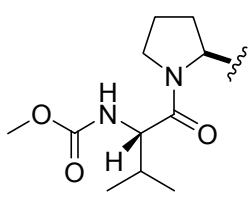
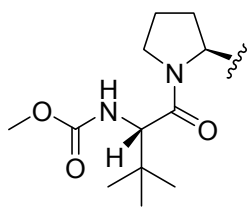
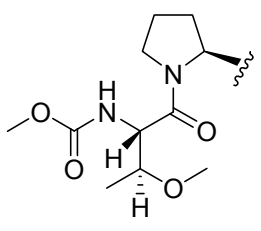
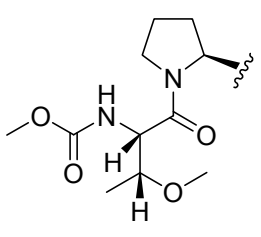
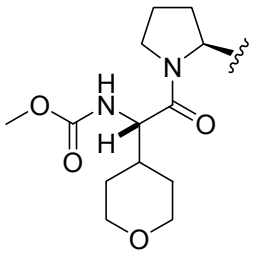
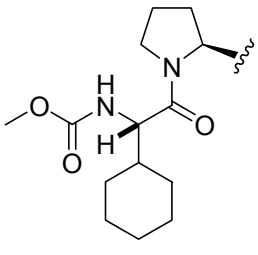
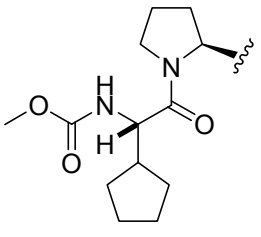
En una forma de realización de este aspecto de la invención, RD es LS-RE donde LS es una unión y RE es –N(RS)C(O)ORS' o heterociclo de entre 3 y 12 miembros (por ejemplo, pirrolidina, piperidina, azepanilo) donde RS y RS' son como se definen en la presente. Por ejemplo RD es preferiblemente LS-RE donde LS es una unión y RE es –N(H)C(O)OMe.

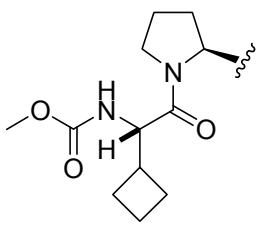
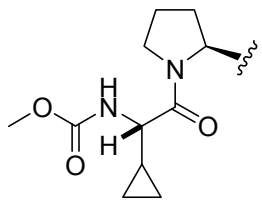
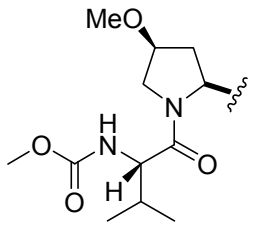
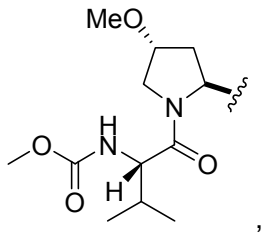
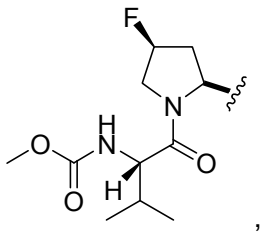
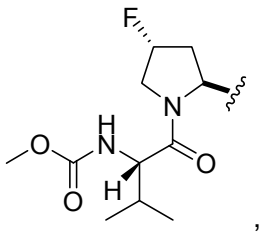
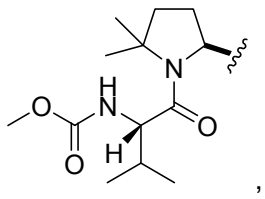
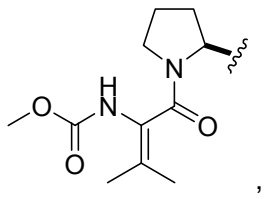
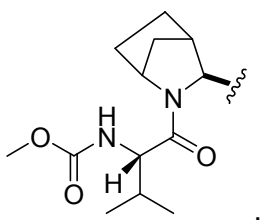
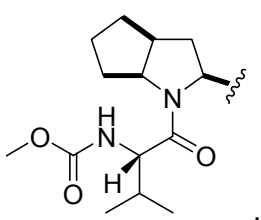
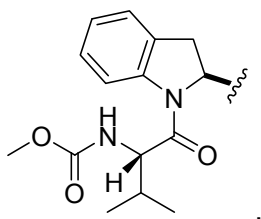
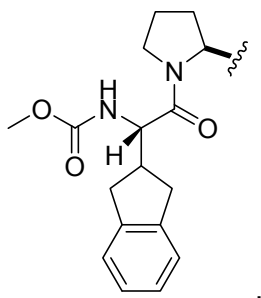
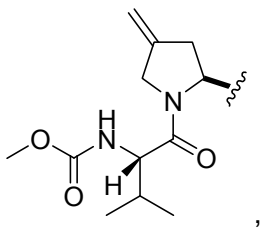
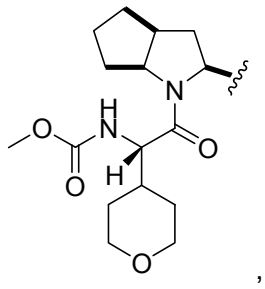
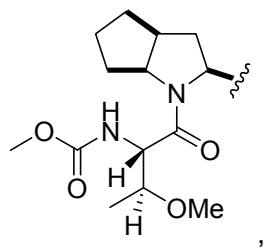
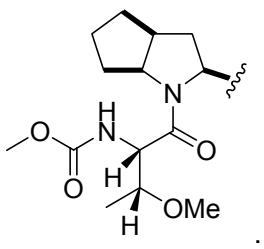
Por lo tanto de acuerdo con la descripción previa T-RD incluye, sin que esto constituya

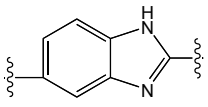
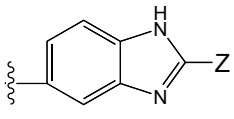
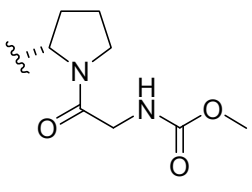
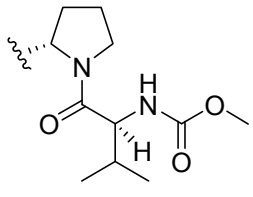
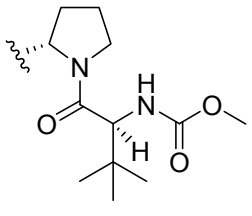
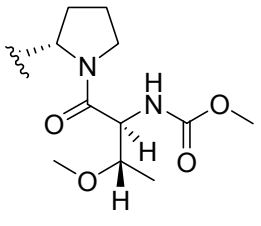
limitación alguna:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . T-RD también puede incluir configuraciones estereoquímicas particulares; por lo tanto T-RD incluye, sin que esto constituya limitación alguna:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , etc.

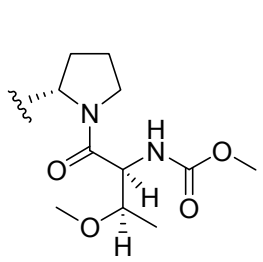
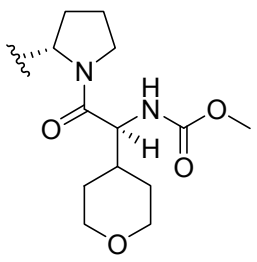
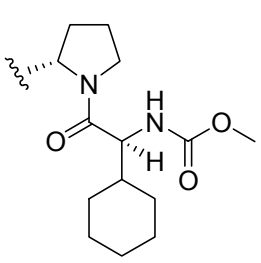
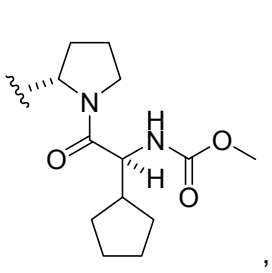
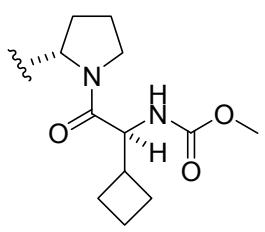
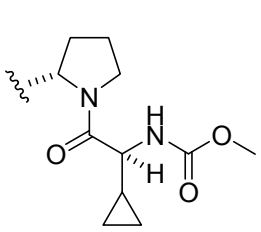
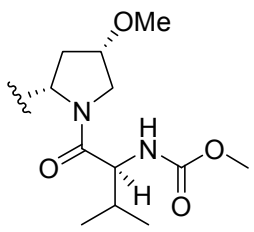
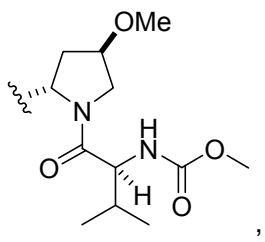
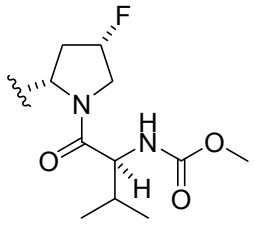
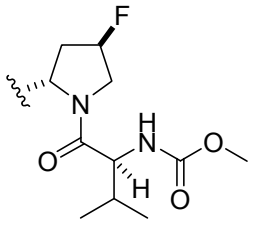
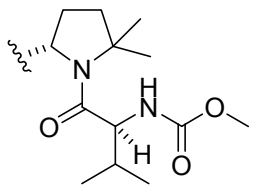
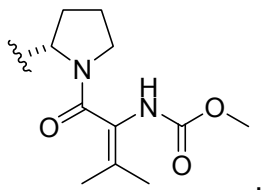
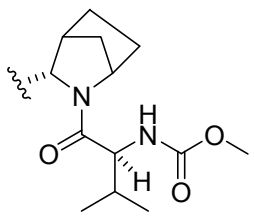
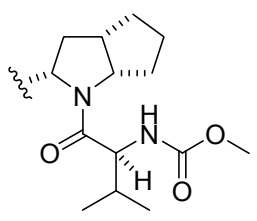
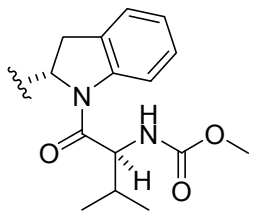
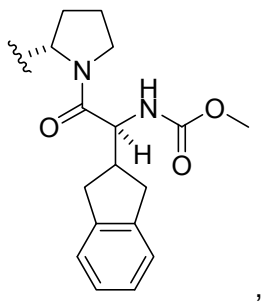
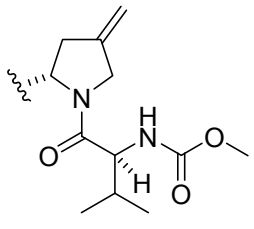
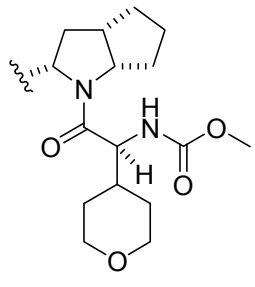
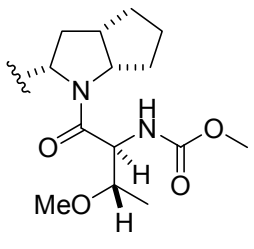
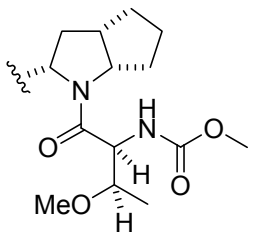
De acuerdo con este aspecto de la invención, los ejemplos no limitativos de los Y preferidos cuando A es C5-C6carbociclo (por ejemplo, fenilo) o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridinilo o tiazolilo) y los Z preferidos cuando B es C5-C6carbociclo (por ejemplo, fenilo) o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridinilo o tiazolilo) incluyen:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

.

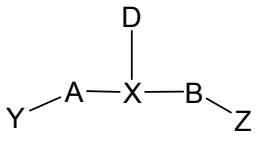
Los ejemplos no limitativos de los Y preferidos cuando A es  , opcionalmente sustituido con uno o más RA como se describe aquí, y Y–A es  incluyen: 
,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

.

Los ejemplos no limitativos de los Z preferidos donde B es  opcionalmente sustituido con uno o más RA como se describe aquí, y B–Z es  incluyen:

,

,

,

,

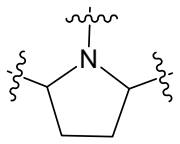
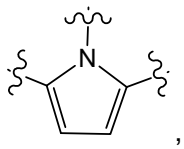

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

.

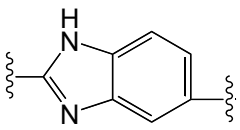
En aun otro aspecto, la presente invención presenta compuestos de Fórmula IF y sales aceptables farmacéuticamente del mismo:

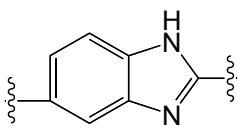
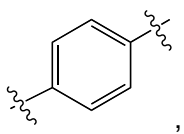


IF

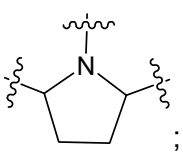
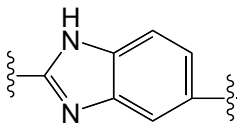
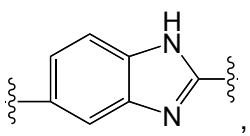
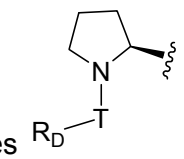
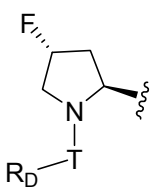
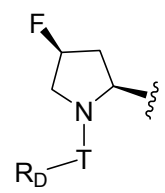
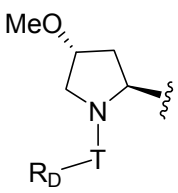
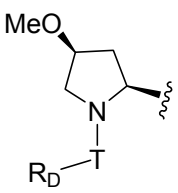
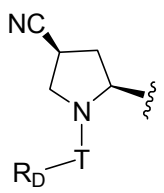
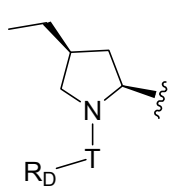
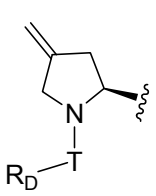
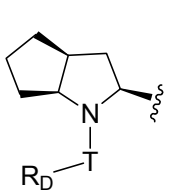
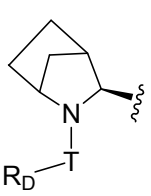
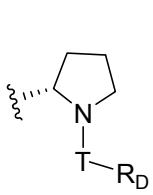
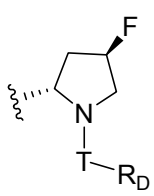
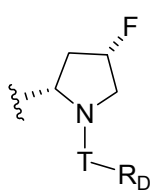
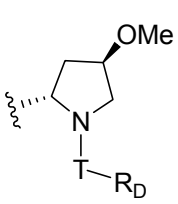
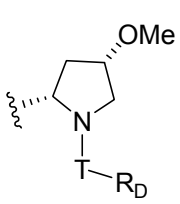
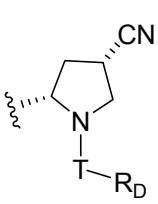
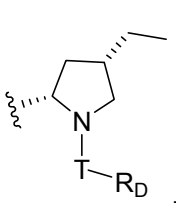
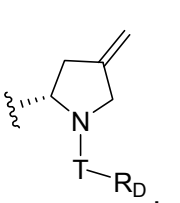
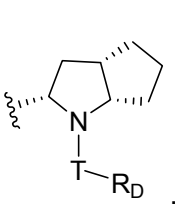
donde:

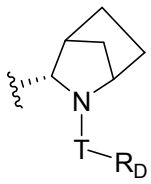
X es  o  , donde X está opcionalmente sustituido con uno o más RA

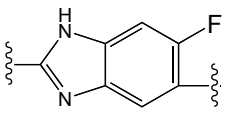
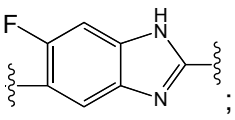
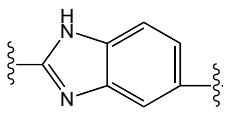
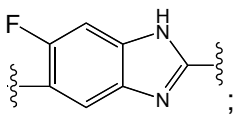
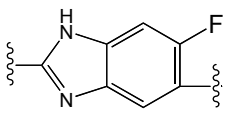
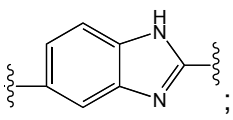
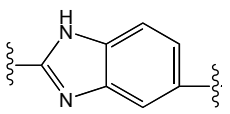
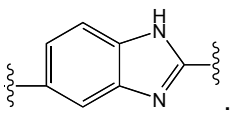
A es  , donde A está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

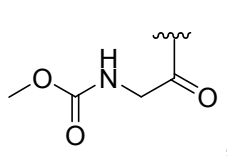
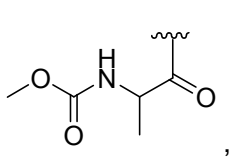
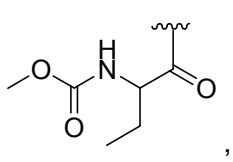
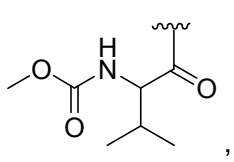
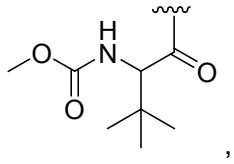
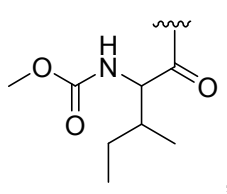
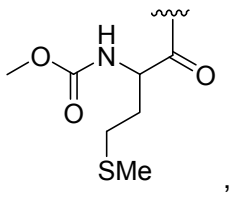
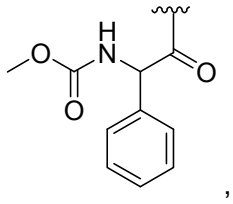
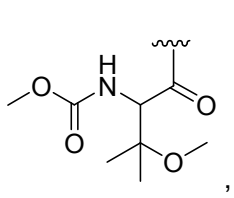
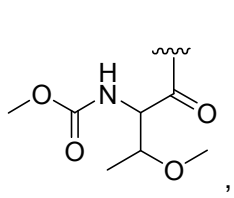
B es  o  , donde B está opcionalmente sustituido con uno o más RA; y

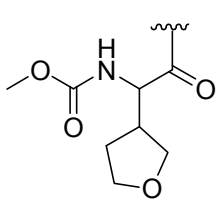
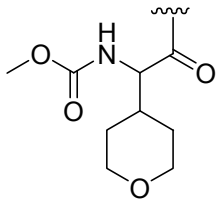
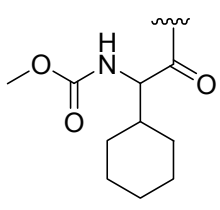
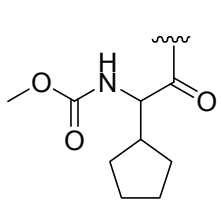
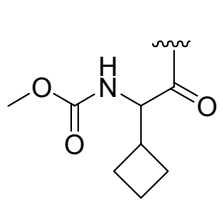
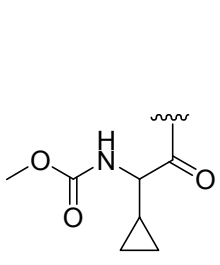
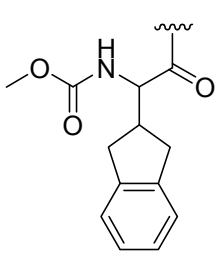
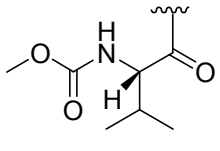
Y, Z, RA, y D son como se describe precedentemente (por ejemplo, Y, Z, RA, y D como se describe para la Fórmula I, IA, IB, IC, ID, o IE, preferiblemente como se describe para la Fórmula IE).

En una forma de realización de este aspecto de la invención, X es  ; A es  , donde A está opcionalmente sustituido con uno o más RA; B es  , donde B está opcionalmente sustituido con uno o más RA; Y es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o ; Z es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o

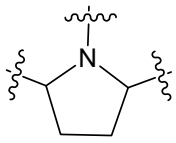
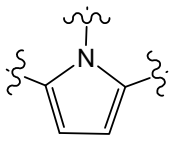
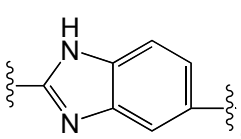
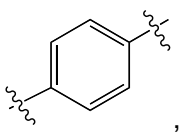
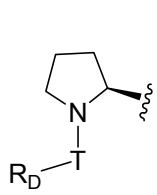
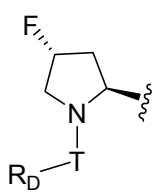
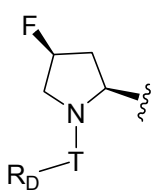
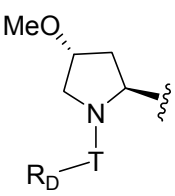
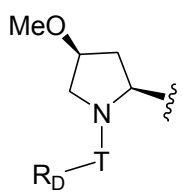
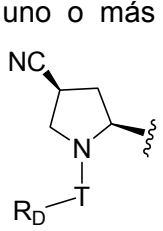
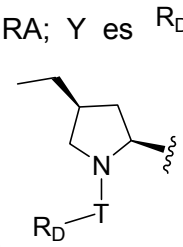
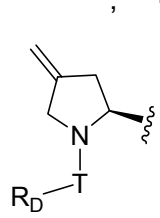
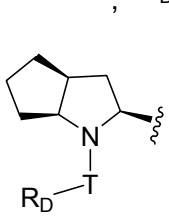
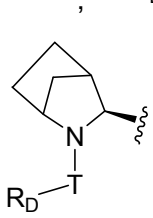
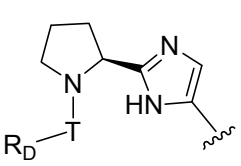
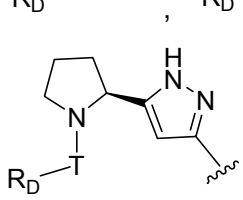
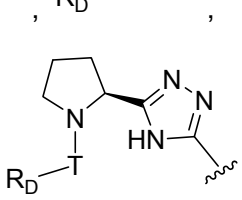
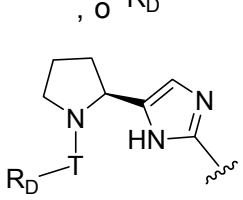
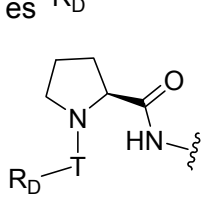

; y D, RA, T y RD son como se definen precedentemente (por ejemplo, como se describe para la Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE, preferiblemente como se describe para la Fórmula IE).

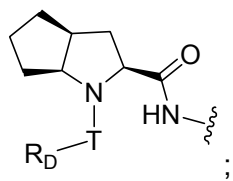
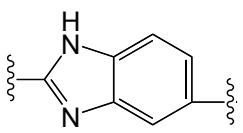
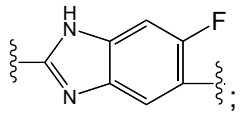
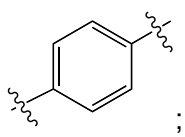
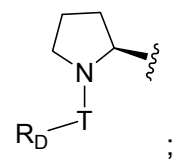
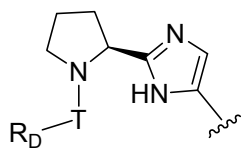
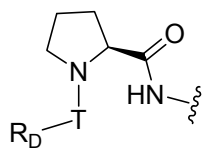
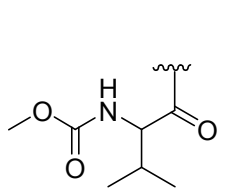
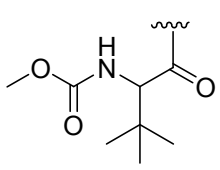
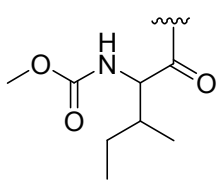
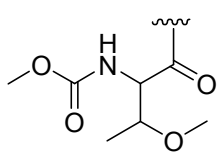
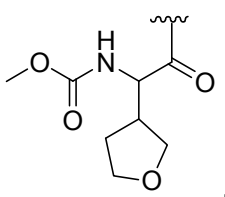
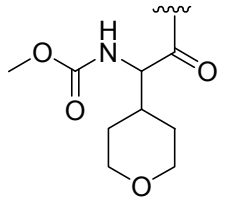
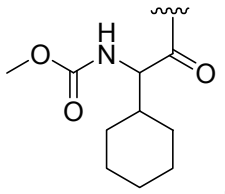
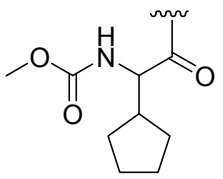
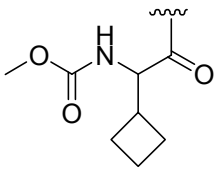
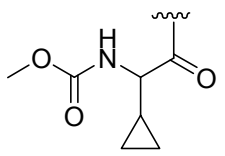
En otra forma de realización de acuerdo con este aspecto de la invención, A o B están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre: RA donde RA es en forma independiente en cada caso halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro); LS–RE donde LS es una unión simple, y RE es –C1-C6alquilo (por ejemplo, metilo), –O–RS (por ejemplo, –O–C1-C6alquilo, –OCH3), o –C1-C6alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno (por ejemplo, –CF3); o LS–RE donde LS es un C1-C6alquileno y RE es –O–RS (por ejemplo, –C1-C6alquil–O–C1-C6alquilo, –CH2OCH3). Esta forma de realización incluye compuestos donde A y B están ambos sustituidos con un RA; compuestos donde A y B están ambos sustituidos con cero RA; compuestos donde A está sustituido con un RA y B está sustituido con cero RA; y compuestos donde A está sustituido con cero RA y B está sustituido con un RA. Preferiblemente, A es  y B es  ; o A es  y B es  ; o A es  y B es  ; o A es  y B es  .

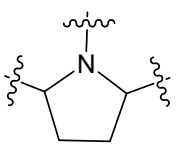
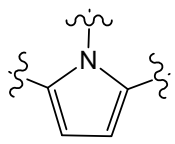
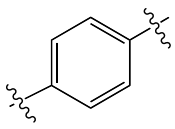
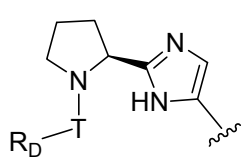
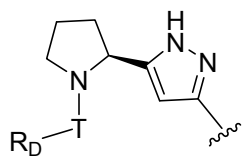
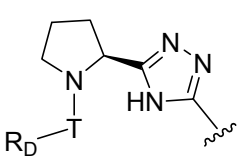
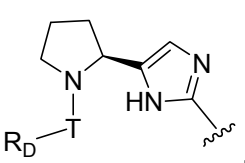
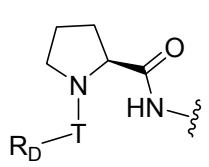
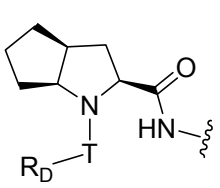
En una forma de realización adicional de este aspecto de la invención, T–RD se selecciona en forma independiente en cada caso entre el grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

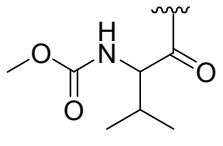
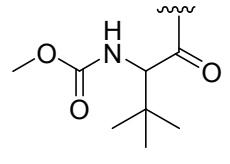
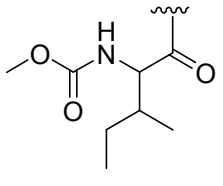
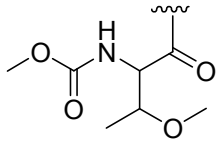
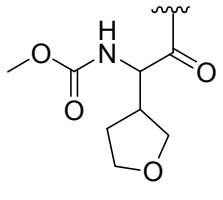
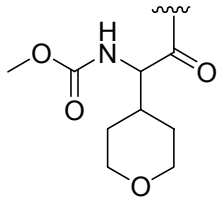
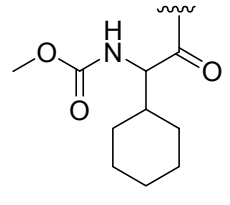
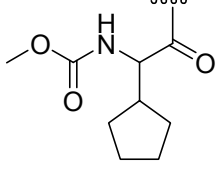
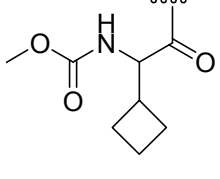
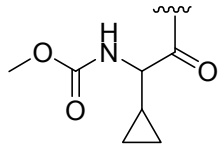

, 
, 
, 
, 
, 
, y 
; donde los compuestos con estereoquímica (S) (por ejemplo, 
) son los Y preferidos donde D es como se define precedentemente.

En otra forma de realización, este aspecto de la invención presenta compuesto de Fórmula IF y sales aceptables farmacéuticamente del mismo, donde:

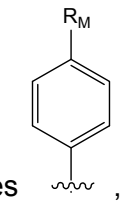
X es 
o 
; A es 
, donde A está opcionalmente sustituido con uno o más RA; B es 
, donde B está opcionalmente sustituido con uno o más RA; Y es 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, o 
; Z es 
, 
, 
, 
, 
, o

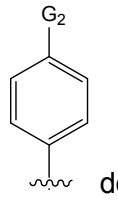

; y D, RA, T y RD son como se definen precedentemente. Un subgrupo particular de acuerdo con esta forma de realización incluye compuestos donde A es  o  ; B es  ; Y es  ; Z es  o  ; T–RD es en forma independiente en cada caso          , o  ; y D es como se define precedentemente.

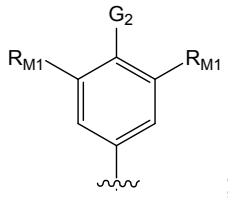
En aun otra forma de realización, este aspecto de la invención presenta compuestos de Fórmula IF y sales aceptables farmacéuticamente del mismo, donde: X es  o  ; A y B son cada uno  ; Y y Z son en forma independiente entre sí       , o ; y D, T y RD son como se definen precedentemente. Un

subgrupo particular de acuerdo con esta forma de realización incluye compuestos donde T–RD se selecciona en forma independiente entre  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  ; y D es como se define precedentemente.

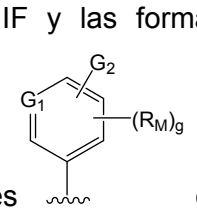
De acuerdo con cada una de las formas de realización y descripción precedentes de este aspecto de la invención de Fórmula IF existen grupos y subgrupos de compuestos con valores particulares para D. En cada una de las formas de realización precedentes existen grupos y subgrupos de compuestos con los siguientes valores particulares para D:

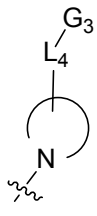
En algunos grupos de compuestos de acuerdo con la Fórmula IF y las formas de realización y descripción precedentes de este aspecto de la invención, D es  , donde RM es fluoro, cloro, tert-butilo, –O–CH2CH3, –O–CF3, –O–CH2CHF2, –O–CH2CH2OCH3, –O–CH2–(3-etiloxetan-3-ilo), –O–CH2–(1,3-dioxolan-4-ilo), –O–ciclopentilo, –O–ciclohexilo, –O–fenilo, –O–(1,3-dioxan-5-ilo), ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, SF5, –SO2Me, o –N(t-Bu)C(O)Me y D está opcionalmente sustituido con uno o más RM adicionales, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro) o C1-C6alquilo (por ejemplo, metilo).

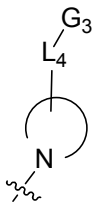
En otros grupos de compuestos de acuerdo con la Fórmula IF y las formas de realización y descripción precedentes de este aspecto de la invención, D es  donde G2 es piridinilo (por ejemplo, piridin-2-ilo), piperidin-1-ilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 2,6-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-(propan-2-il)piperidin-1-ilo, 4-fluoropiperidin-1-ilo, 3,5-

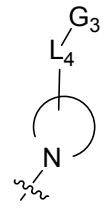
dimetilpiperidin-1-ilo, 4-(trifluorometil)piperidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 4-tert-butilpiperidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, 3,3-dimetilazetidin-1-ilo, u oxazolilo (por ejemplo, 1,3-oxazol-2-ilo) y D está opcionalmente sustituido con uno o más RM adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro), o C1-C6alquilo (por ejemplo, metilo). En particular de acuerdo con estos grupos existen compuestos donde D es 

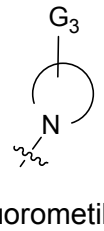
; G2 es piperidin-1-ilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 2,6-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-(propan-2-il)piperidin-1-ilo, 4-fluoropiperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-(trifluorometil)piperidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 4-tert-butilpiperidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, o 3,3-dimetilazetidin-1-ilo; y RM1 es en forma independiente en cada caso hidrógeno, fluoro, cloro, o metilo.

En otros grupos de compuestos de acuerdo con la Fórmula IF y las formas de realización y descripción precedentes de este aspecto de la invención, D es 

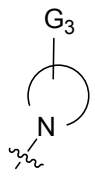
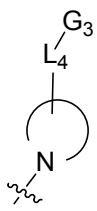
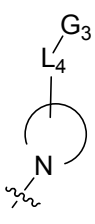
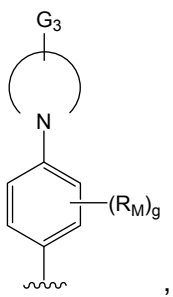
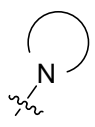
donde G1 es N, C–H, o C–RM; G2 es 

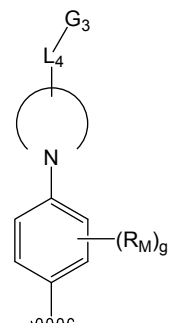
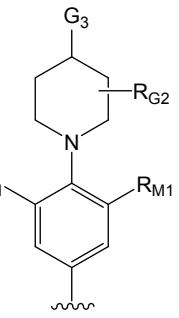
, donde 

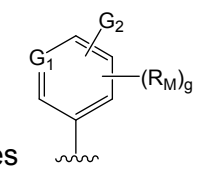
, RM, y g son como se definen precedentemente. En particular de acuerdo con estos grupos, RM es en forma independiente en cada caso fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, o trifluorometoxi; g es 0, 1, o 2; y 

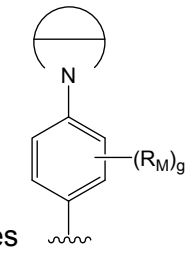
es como se define precedentemente. En otros subgrupos L4 es un enlace; G2 es 

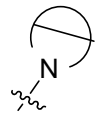
; RM es en forma independiente en cada caso fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, o

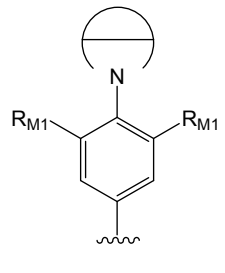
trifluorometoxi; y g es 0, 1, o 2. En subgrupos particulares,  es 3-fenilazetidin-1-ilo, 3-fenilpirrolidin-1-ilo, 4-fenilpiperazin-1-ilo, 4-fenilpiperidin-1-ilo, 4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo, 4,4-difenilpiperidin-1-ilo, 4-acetil-4-fenilpiperidin-1-ilo, 4-(4-metoxifenil)piperidin-1-ilo, 4-(4-fluorofenil)piperidin-1-ilo, o 3-fenilpiperidin-1-ilo; RM es en forma independiente en cada caso fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, o trifluorometoxi; y g es 0, 1, o 2. En otros subgrupos L4 es C1-C6 alquileno, –O–, o –S(O)2–; G2 es  ; RM es en forma independiente en cada caso fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, o trifluorometoxi; y g es 0, 1, o 2. En subgrupos particulares,  es 4-tosilpiperazin-1-ilo, 4-fenoxipiperidin-1-ilo, 3-fenoxipirrolidin-1-ilo, 4-bencilpiperidin-1-ilo, 4-fenetilpiperidin-1-ilo, o 3-fenilpropil)piperidin-1-ilo; RM es en forma independiente en cada caso fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, o trifluorometoxi; y g es 0, 1, o 2. En otros subgrupos de compuestos D es  , donde G3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos RG3; g es 0, 1, o 2; RM es en forma independiente en cada caso fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, o trifluorometoxi; y  y RG3 son

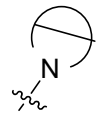
como se definen precedentemente. En otros grupos de compuestos D es  , donde L4 es C1-C6 alquileno, –O–, o –S(O)2–; G3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos RG3; g es 0, 1, o 2; RM es en forma independiente en cada caso fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, o trifluorometoxi; y  y RG3 son como se definen precedentemente. En otros subgrupos de compuestos D es  donde G3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos RG3 como se define precedentemente; RM1 es en forma independiente en cada caso hidrógeno, fluoro, cloro, o metilo; y RG2 es un sustituyente opcional, como se describe precedentemente, seleccionado entre el grupo que consiste en –C(O)C1-C6alquilo, –C1-C6alquilo, –C1-C6haloalquilo, –O–C1-C6alquilo, y –O–C1-C6haloalquilo.

En otros grupos de compuestos de acuerdo con la Fórmula IF y las formas de realización y descripción precedentes de este aspecto de la invención, D es  donde G1 es N, C–H, o C–RM; G2 es  , donde  , RM, y g son como se definen precedentemente. En particular de acuerdo con estos subgrupos, RM es en forma independiente en cada caso fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, o trifluorometoxi; g es 0, 1, o 2; y  es 3-azabiciclo[3,2,0]hept-3-ilo, 2-azabiciclo[2,2,2]oct-2-ilo, 6-azaespiro[2,5]oct-6-ilo, octahidro-2H-isoindol-2-ilo, 3-azaespiro[5,5]undec-3-ilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, o 1,4-

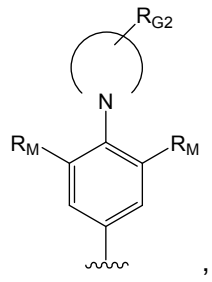


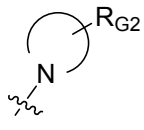
dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-ilo. En otros subgrupos de compuestos D es donde g es 0, 1, o 2; RM es en forma independiente en cada caso fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, o trifluorometoxi; y 

es como se define precedentemente. En otros subgrupos de compuestos D es 

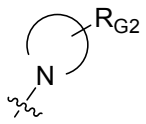
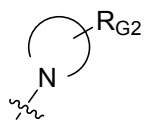
donde RM1 es en forma independiente en cada caso hidrógeno, fluoro, cloro, o metilo y 

es como se define precedentemente (por ejemplo, 3-azabiciclo[3,2,0]hept-3-ilo, octahidro-2H-isoindol-2-ilo, 2-azabiciclo[2,2,2]oct-2-ilo, 6-azaespiro[2,5]oct-6-ilo, 3-azaespiro[5,5]undec-3-ilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-ilo).

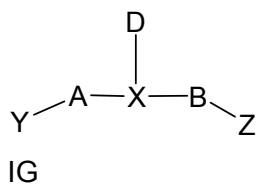
En otros grupos de compuestos de acuerdo con la Fórmula IF y las formas de realización y descripción precedentes de este aspecto de la invención, D es 

, donde 

es un heterociclo monocíclico que contiene nitrógeno de entre 4 y 8 miembros (por ejemplo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo) sustituido con uno o más RG2, donde RG2 en cada caso es en forma independiente en cada caso halógeno, –C(O)C1-C6alquilo, –C1-C6alquilo, –C1-C6haloalquilo, –O–C1-C6alquilo, o –O–C1-C6haloalquilo; y RM es en forma independiente en cada caso halógeno, –C1-C6alquilo, –C1-C6haloalquilo, –O–C1-C6alquilo, o –O–C1-C6haloalquilo. En cada grupo de compuestos de acuerdo con las formas de

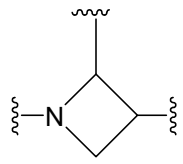
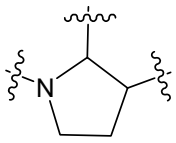
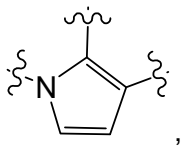
realización precedentes  es azetidinilo, pirrolidinilo, o piperidinilo sustituido con uno o dos RG2, donde RG2 en cada caso es cada metilo, etilo, isopropilo, tert-butilo, fluoro, cloro, o trifluorometilo; y RM es en forma independiente en cada caso fluoro, cloro, o metilo. Por ejemplo  es 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 2,6-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-(propan-2-il)piperidin-1-ilo, 4-fluoropiperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-(trifluorometil)piperidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 4-tert-butilpiperidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, o 3,3-dimetilazetidin-1-ilo.

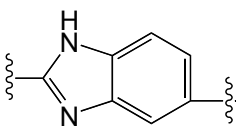
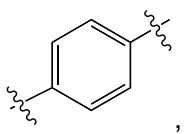
En aun otro aspecto, la presente invención presenta compuestos de Fórmula IG y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos,

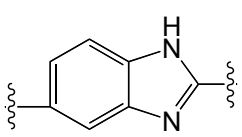
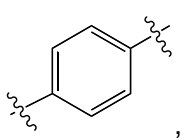


IG

donde:

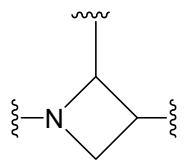
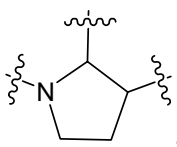
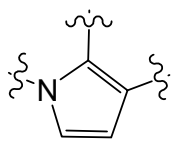
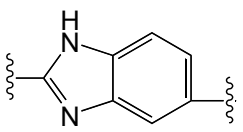
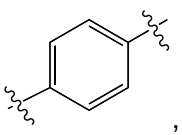
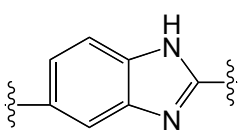
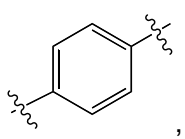
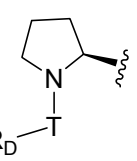
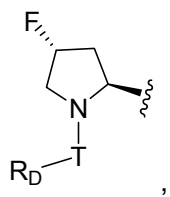
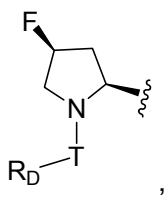
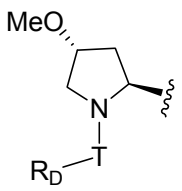
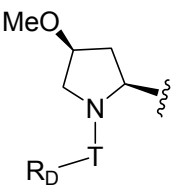
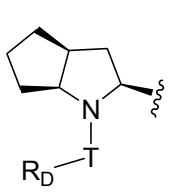
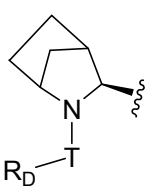
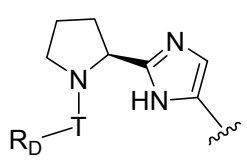
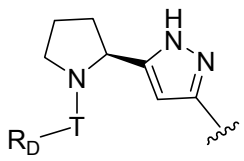
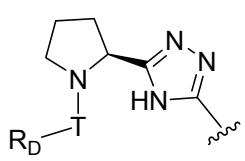
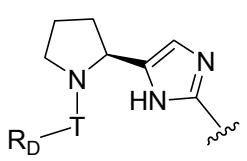
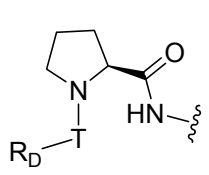
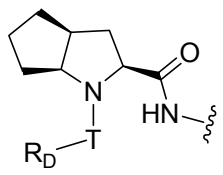
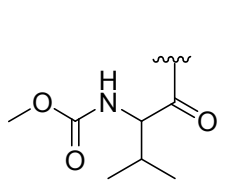
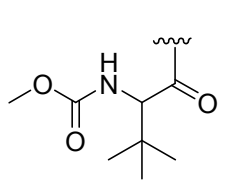
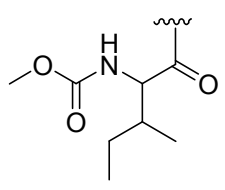
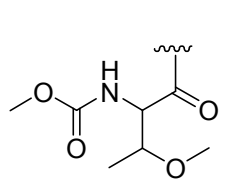
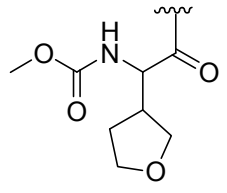
X es  ,  , o  , donde X está opcionalmente sustituido con uno o más RA

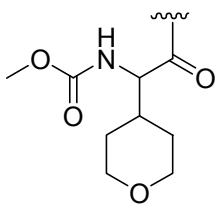
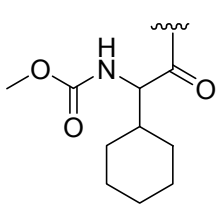
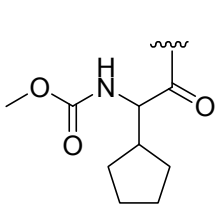
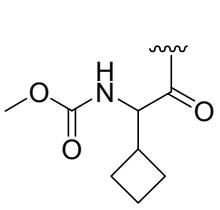
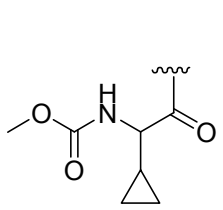
A es  o  , donde A está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

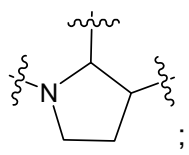
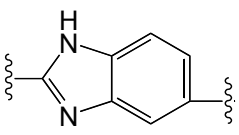
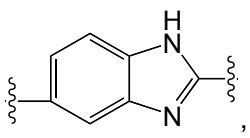
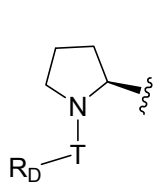
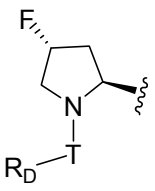
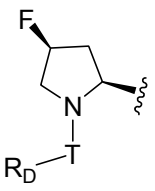
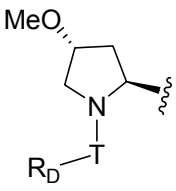
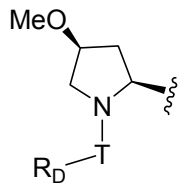
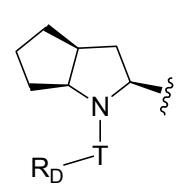
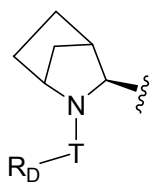
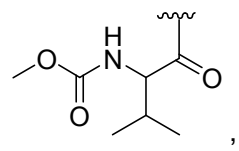
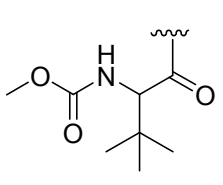
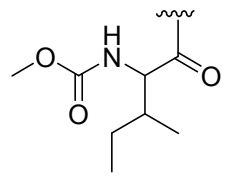
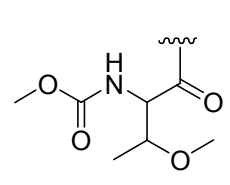
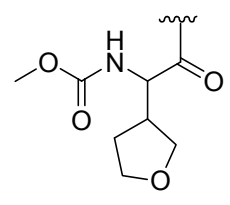
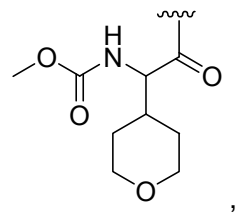
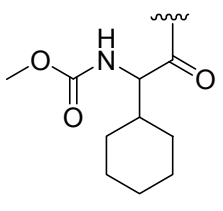
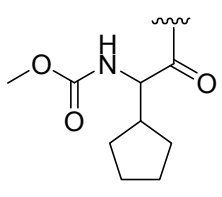
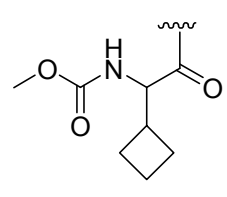
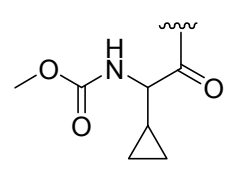
B es  o  , donde B está opcionalmente sustituido con uno o más RA; y

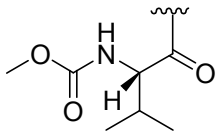
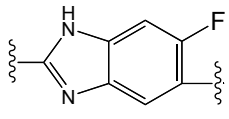
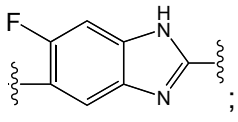
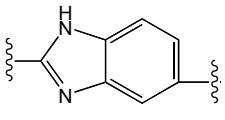
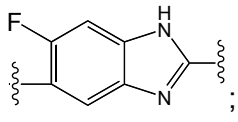
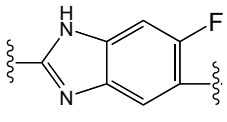
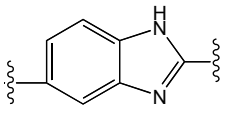
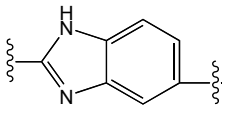
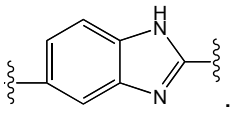
Y, Z, RA, y D son como se describe precedentemente (por ejemplo, como se describe para la Fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE o IF, preferiblemente como se describe para la Fórmula IE).

En una forma de realización, este aspecto de la invención presenta compuestos de

Fórmula IG y sales aceptables farmacéuticamente del mismo, donde: X es  ,  , o  ; A es  o  , donde A está opcionalmente sustituido con un RA; B es  o  , donde B está opcionalmente sustituido con un RA; RA es halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro); LS–RE donde LS es una unión simple y RE es –C1-C6alquilo (por ejemplo, metilo), –O–RS (por ejemplo, –O–C1-C6alquilo, –OCH3), o –C1-C6alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno (por ejemplo, –CF3); o LS–RE donde LS es un C1-C6alquileno y RE es –O–RS (por ejemplo, –C1-C6alquil–O–C1-C6alquilo, –CH2OCH3); Y y Z son en forma independiente entre sí  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  ; T–RD es en forma independiente en cada caso  ,  ,  ,  ,  ,


, 
, 
, 
, o 
; y D es como se define precedentemente.

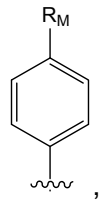
En otra forma de realización, este aspecto de la invención presenta compuestos de Fórmula IG y sales aceptables farmacéuticamente del mismo, donde X es 
; A es 
, donde A está opcionalmente sustituido con un RA; B es 
, donde B está opcionalmente sustituido con un RA; RA es halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro); LS–RE donde LS es una unión simple y RE es –C1-C6alquilo (por ejemplo, metilo), –O–RS (por ejemplo, –O–C1-C6alquilo, –OCH3), o –C1-C6alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno (por ejemplo, –CF3); o LS–RE donde LS es un C1-C6alquileno y RE es –O–RS (por ejemplo, –C1-C6alquil–O–C1-C6alquilo, –CH2OCH3); Y y Z son en forma independiente entre sí 
, 
, 
, 
, 
, 
, o 
, T–RD es en forma independiente en cada caso 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, o 
, donde se contemplan particularmente los compuestos con estereoquímica (S) (por ejemplo,


); y D es como se define precedentemente. Este subgrupo incluye compuestos donde A y B están ambos sustituidos con un RA; compuestos donde A y B están ambos sustituidos con cero RA; compuestos donde A está sustituido con un RA y B está sustituido con cero RA; y compuestos donde A está sustituido con cero RA y B está sustituido con un RA. En particular, de acuerdo con este subgrupo se incluyen compuestos donde A es  y B es  ; o A es  y B es  ; o A es  y B es  ; o A es  y B es  .

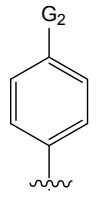
De acuerdo con cada una de las formas de realización y descripción precedentes de este aspecto de la invención de Fórmula IG existen grupos y subgrupos de compuestos con valores particulares para D. En cada una de las formas de realización precedentes existen grupos y subgrupos de compuestos con los siguientes valores particulares para D:

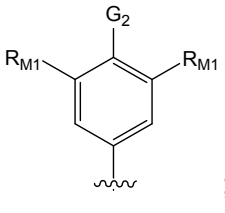
Los grupos de compuestos de acuerdo con este aspecto de la invención incluyen compuestos donde D es C6-C10arilo (por ejemplo, fenilo, naftilo, indanilo), o heteroarilo de entre 5 y 10 miembros (piridinilo, tiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, indazolilo, benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo), y D está sustituido con uno o más RM. Los subgrupos particulares de acuerdo con este aspecto y estas formas de realización incluyen compuestos donde RM es halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo); C1-C6alquilo (por ejemplo, tert-butilo); C1-C6alquilo sustituido con uno o más halógeno (por ejemplo, CF3); –O–C1-C6alquilo (por ejemplo, –O–CH2CH3); –O–C1-C6alquilo sustituido en cada caso con uno o más halógeno (por ejemplo, –O–CF3, –O–CH2CHF2) o –O–C1-C6alquilo (–O–CH2CH2OCH3); –O–C1-C6alquilo (por ejemplo, –O–CH2) sustituido con un heterociclo opcionalmente sustituido de entre 3 y 12 miembros (por ejemplo, 3-etiloxetan-3-ilo, 1,3-dioxolan-4-ilo); –O–RS donde RS es un carbociclo o heterociclo opcionalmente sustituido de entre 3 y 12 miembros (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 1,3-dioxan-5-ilo); –N(RS)C(O)RS’ donde RS y RS’ son en forma independiente entre sí C1-C6alquilo (por ejemplo, –N(t-Bu)C(O)Me); SF5; –SO2RS donde RS es C1-C6alquilo (por ejemplo, –SO2Me); o C3-C12carbociclo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo). Otros subgrupos de acuerdo con esta forma de realización incluyen compuestos donde D es fenilo sustituido con G2 y opcionalmente sustituido con uno o más RM, donde G2 es un heterociclo de entre 3 y 12 miembros (por ejemplo, piridinilo, piperidinilo,

pirrolidinilo, azetidinilo, oxazolilo) donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, oxo, ciano, C1-C6alquilo (por ejemplo, metilo), C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo (por ejemplo, CF3), C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, –O–C1-C6alquilo (por ejemplo, –O–CH3), –C(O)ORS (por ejemplo, –C(O)OCH3), –C(O)RS (por ejemplo, –C(O)CH3), –N(RSRS'), o L4–G3; RM es halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro), alquilo (por ejemplo, metilo), haloalquilo (por ejemplo, CF3), o –O–C1-C6alquilo (por ejemplo, –O–CH3); y L4, G3, RS, y RS' son como se definen precedentemente.

En algunos grupos de compuestos de acuerdo con la Fórmula IG y las formas de realización y descripción precedentes de este aspecto de la invención, D es 

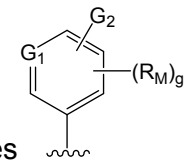
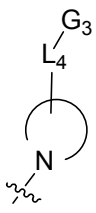
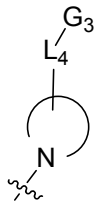
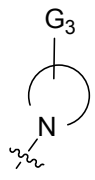
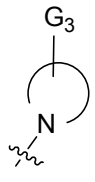
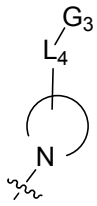
, donde RM es fluoro, cloro, tert-butilo, –O–CH2CH3, –O–CF3, –O–CH2CHF2, –O–CH2CH2OCH3, –O–CH2–(3-etiloxetan-3-ilo), –O–CH2–(1,3-dioxolan-4-ilo), –O–ciclopentilo, –O–ciclohexilo, –O–fenilo, –O–(1,3-dioxan-5-ilo), ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, SF5, –SO2Me, o –N(t-Bu)C(O)Me y D está opcionalmente sustituido con uno o más RM adicionales, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro) o C1-C6alquilo (por ejemplo, metilo).

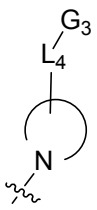
En otros grupos de compuestos de acuerdo con la Fórmula IG y las formas de realización y descripción precedentes de este aspecto de la invención, D es 

donde G2 es piridinilo (por ejemplo, piridin-2-ilo), piperidin-1-ilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 2,6-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-(propan-2-il)piperidin-1-ilo, 4-fluoropiperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-(trifluorometil)piperidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 4-tert-butilpiperidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, 3,3-dimetilazetidin-1-ilo, u oxazolilo (por ejemplo, 1,3-oxazol-2-ilo) y D está opcionalmente sustituido con uno o más RM adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro), o C1-C6alquilo (por ejemplo, metilo). En particular de acuerdo con estos grupos existen compuestos donde D es 

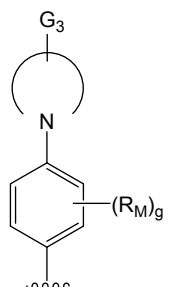
; G2 es piperidin-1-ilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 2,6-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-(propan-2-il)piperidin-1-ilo, 4-fluoropiperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-

(trifluorometil)piperidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 4-tert-butilpiperidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, o 3,3-dimetilazetidin-1-ilo; y RM1 es en forma independiente en cada caso hidrógeno, fluoro, cloro, o metilo.

En otros grupos de compuestos de acuerdo con la Fórmula IG y las formas de realización y descripción precedentes de este aspecto de la invención, D es  donde G1 es N, C–H, o C–RM; G2 es  , donde  , RM, y g son como se definen precedentemente. En particular de acuerdo con estos grupos, RM es en forma independiente en cada caso fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, o trifluorometoxi; g es 0, 1, o 2; y  es como se define precedentemente. En otros subgrupos L4 es un enlace; G2 es  ; RM es en forma independiente en cada caso fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, o trifluorometoxi; y g es 0, 1, o 2. En subgrupos particulares,  es 3-fenilazetidin-1-ilo, 3-fenilpirrolidin-1-ilo, 4-fenilpiperazin-1-ilo, 4-fenilpiperidin-1-ilo, 4-fenil-3,6-dihidropiriidin-1(2H)-ilo, 4,4-difenilpiperidin-1-ilo, 4-acetil-4-fenilpiperidin-1-ilo, 4-(4-metoxifenil)piperidin-1-ilo, 4-(4-fluorofenil)piperidin-1-ilo, o 3-fenilpiperidin-1-ilo; RM es en forma independiente en cada caso fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, o trifluorometoxi; y g es 0, 1, o 2. En otros subgrupos L4 es C1-C6 alquileno, –O–, o –S(O)2–; G2 es  ; RM es en forma independiente en cada caso fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, o trifluorometoxi; y g es 0, 1, o 2. En subgrupos



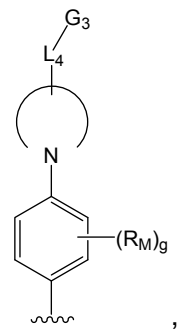
particulares, es 4-tosilpiperazin-1-ilo, 4-fenoxipiperidin-1-ilo, 3-fenoxipirrolidin-1-ilo, 4-bencilpiperidin-1-ilo, 4-fenetilpiperidin-1-ilo, o 3-fenilpropil)piperidin-1-ilo; RM es en forma independiente en cada caso fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, o trifluorometoxi; y g es



0, 1, o 2. En otros subgrupos de compuestos D es , donde G3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos RG3; g es 0, 1, o 2; RM es en forma independiente en



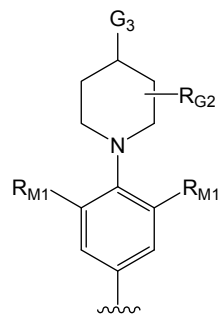
cada caso fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, o trifluorometoxi; y y RG3 son



como se definen precedentemente. En otros grupos de compuestos D es , donde L4 es C1-C6 alquileno, –O–, o –S(O)2–; G3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos RG3; g es 0, 1, o 2; RM es en forma independiente en cada caso fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, o trifluorometoxi; y

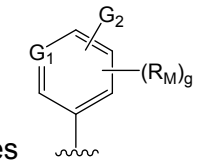
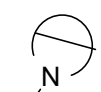
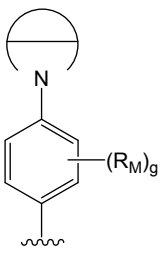
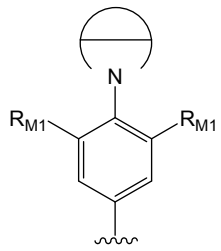


y RG3 son como se definen precedentemente. En

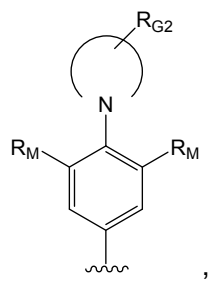


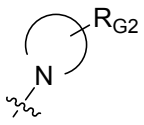
otros subgrupos de compuestos D es donde G3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos RG3 como se define precedentemente; RM1 es en forma

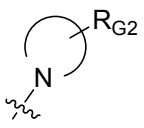
independiente en cada caso hidrógeno, fluoro, cloro, o metilo; y RG2 es un sustituyente opcional, como se describe precedentemente, seleccionado entre el grupo que consiste en –C(O)C1-C6alquilo, –C1-C6alquilo, –C1-C6haloalquilo, –O–C1-C6alquilo, y –O–C1-C6haloalquilo.

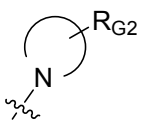
En otros grupos de compuestos de acuerdo con la Fórmula IG y las formas de realización y descripción precedentes de este aspecto de la invención, D es  donde G1 es N, C–H, o C–RM; G2 es  , donde  , RM, y g son como se definen precedentemente. En particular de acuerdo con estos subgrupos, RM es en forma independiente en cada caso fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, o trifluorometoxi; g es 0, 1, o 2; y  es 3-azabiciclo[3,2,0]hept-3-ilo, 2-azabiciclo[2,2,2]oct-2-ilo, 6-azaespiro[2,5]oct-6-ilo, octahidro-2H-isoindol-2-ilo, 3-azaespiro[5,5]undec-3-ilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, o 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-ilo. En otros subgrupos de compuestos D es  donde g es 0, 1, o 2; RM es en forma independiente en cada caso fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, o trifluorometoxi; y  es como se define precedentemente. En otros subgrupos de compuestos D es  donde RM1 es en forma independiente en cada caso hidrógeno, fluoro, cloro, o metilo y  es como se define precedentemente (por ejemplo, 3-azabiciclo[3,2,0]hept-3-ilo, octahidro-2H-isoindol-2-ilo, 2-azabiciclo[2,2,2]oct-2-ilo, 6-azaespiro[2,5]oct-6-ilo, 3-azaespiro[5,5]undec-3-ilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 1,4-dioxa-8-

azaespiro[4,5]dec-8-ilo).

En otros grupos de compuestos de acuerdo con la Fórmula IG y las formas de realización y descripción precedentes de este aspecto de la invención, D es 

, donde 

es un heterociclo monocíclico que contiene nitrógeno de entre 4 y 8 miembros (por ejemplo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo) sustituido con uno o más RG2, donde RG2 en cada caso es en forma independiente en cada caso halógeno, –C(O)C1-C6alquilo, –C1-C6alquilo, –C1-C6haloalquilo, –O–C1-C6alquilo, o –O–C1-C6haloalquilo; y RM es en forma independiente en cada caso halógeno, –C1-C6alquilo, –C1-C6haloalquilo, –O–C1-C6alquilo, o –O–C1-C6haloalquilo. En cada grupo de compuestos de acuerdo con las formas de realización precedentes 

es azetidinilo, pirrolidinilo, o piperidinilo sustituido con uno o dos RG2, donde RG2 en cada caso es cada metilo, etilo, isopropilo, tert-butilo, fluoro, cloro, o trifluorometilo; y RM es en forma independiente en cada caso fluoro, cloro, o metilo. Por ejemplo 

es 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 2,6-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-(propan-2-il)piperidin-1-ilo, 4-fluoropiperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-(trifluorometil)piperidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 4-tert-butilpiperidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, o 3,3-dimetilazetidin-1-ilo.

La presente invención también presenta compuestos de las Fórmulas IE, IF y IG como se describe aquí (incluyendo cada forma de realización descrita bajo las mismas) y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, donde:

RE se selecciona en forma independiente en cada caso entre –O–RS, –S–RS, –C(O)RS, –OC(O)RS, –C(O)ORS, –N(RSRS'), –S(O)RS, –SO2RS, –C(O)N(RSRS'), –N(RS)C(O)RS', –N(RS)C(O)N(RS'RS''), –N(RS)SO2RS', –SO2N(RSRS'), –N(RS)SO2N(RS'RS''), –N(RS)S(O)N(RS'RS''), –OS(O)–RS, –OS(O)2–RS, –S(O)2ORS, –S(O)ORS, –OC(O)ORS, –N(RS)C(O)ORS', –OC(O)N(RSRS'), –N(RS)S(O)–RS', –S(O)N(RSRS'), –P(O)(ORS)2, =C(RSRS'), o –C(O)N(RS)C(O)–

RS'; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, trimetilsililo, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, –O–RS, –S–RS, –C(O)RS, –C(O)ORS, o –N(RSRS').

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

Cuando la sal será administrada a un paciente, la sal preferiblemente es una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero en un sentido no limitativo, sales de adición ácida, sales de adición básica y sales de metales alcalinos.

Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero en un sentido no limitativo, ácido clorhídrico, bromhídrico, iodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero en un sentido no limitativo, las clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterociclilo, carboxílicos y sulfónicos. Los ejemplos específicos de los ácidos orgánicos adecuados incluyen acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, pantotenato, toluensulfonato, 2-hidroxietansulfonato, sulfanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algínico, ácido beta-hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanpropionato, dodecilsulfato, glicoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptable incluyen, pero en un sentido

no limitativo, sales metálicas y sales orgánicas. Los ejemplos no limitativos de sales metálicas adecuadas incluyen sales de metales alcalinos (grupo Ia), sales de metales alcalino-térreos (grupo IIa) y otras sales de metales farmacéuticamente aceptables. Dichas sales pueden ser, en un sentido no limitativo, de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc. Los ejemplos no limitativos de sales orgánicas adecuadas se pueden elaborar a partir de aminas terciarias y aminas cuaternarias, tales como trometamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, decilo, laurilo, miristilo y cloruros/bromuros/ioduros de estearilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

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

Los compuestos o sales de la presente invención también se pueden usar en la forma de prodrogas. Algunas prodrogas son ésteres alifáticos o aromáticos derivados de grupos ácidos sobre los compuestos de la invención. Otras son ésteres alifáticos o aromáticos de grupos hidroxilo o amino sobre los compuestos de la invención. Las prodrogas de fosfato de grupos hidroxilo son las prodrogas preferidas.

Los compuestos de la invención pueden comprender átomos de carbono sustituidos de manera asimétrica conocidos como centros quirales. Estos compuestos pueden existir, en un sentido no limitativo, como estereoisómeros individuales (por ejemplo, enantiómeros individuales o diastereómeros individuales), mezclas de estereoisómeros (por ejemplo, una mezcla de enantiómeros o diastereómeros) o mezclas racémicas. Los compuestos identificados en la presente como estereoisómeros individuales describen compuestos que están presentes en una forma que está sustancialmente libres de otros estereoisómeros (por ejemplo, sustancialmente libres de otros enantiómeros o diastereómeros). El término "sustancialmente libre", significar que al menos un 80% del compuesto en una composición es el estereoisómero descrito; preferiblemente, al menos un 90% del compuesto en una composición es el estereoisómero descrito; y más preferiblemente, al menos un 95%, 96%, 97%, 98% o 99% del compuesto en una composición es el estereoisómero descrito. Cuando no se especifica la estereoquímica de un carbono quiral en la estructura química de un compuesto, dicha estructura química pretende abarcar compuestos que contienen cualquier estereoisómero del centro quiral.

Los estereoisómeros individuales de los compuestos de esta invención se pueden preparar usando una variedad de métodos conocidos en el arte. Estos métodos incluyen, pero en un sentido no limitativo, síntesis estereoespecífica, separación cromatográfica de diastereómeros, resolución cromatográfica de enantiómeros, conversión de enantiómeros en una mezcla enantiomérica en diastereómeros seguido por separación cromatográfica de los diastereómeros y regeneración de los enantiómeros individuales y resolución enzimática.

La síntesis estereoespecífica comprende típicamente el uso de materiales ópticamente puros (enantioméricamente puros) o sustancialmente ópticamente puros apropiados y reacciones de síntesis que no causan racemización o inversión de la estereoquímica en los centros quirales. Las mezclas de estereoisómeros de compuestos, incluyendo mezclas racémicas, resultantes de una reacción de síntesis se pueden separar, por ejemplo, mediante técnicas cromatográficas, como podrán apreciar los especialistas en el arte. La resolución cromatográfica de enantiómeros se puede efectuar usando resinas de cromatografía quiral, muchos de los cuales se encuentran disponibles comercialmente. En un ejemplo no limitativo, el racemato se pone en solución y se carga sobre la columna que contiene una fase estacionaria quiral. Los enantiómeros se pueden separar luego por HPLC.

La resolución de enantiómeros también se puede efectuar por conversión de los enantiómeros en una mezcla en diastereómeros por reacción con auxiliares quirales. Los diastereómeros resultantes se pueden separar luego por cromatografía en columna o por cristalización/recristalización. Esta técnica es de utilidad cuando los compuestos a separar contienen un grupo carboxilo, amino o hidroxilo que formará una sal o un enlace covalente con el auxiliar quiral. Los ejemplos no limitativos de auxiliares quirales adecuado incluyen aminoácidos, ácidos carboxílicos orgánicos o ácidos organosulfónicos quiralmente puros. Una vez que los diastereómeros fueron separados por cromatografía, se pueden regenerar los enantiómeros individuales. Con frecuencia se pueden recuperar y volver a usar los auxiliares quirales.

Hay enzimas, tales como estearasas, fosfatasas o lipasas, que pueden ser de utilidad para la resolución de derivados de enantiómeros en una mezcla enantiomérica. Por ejemplo, se puede tratar un éster derivado de un grupo carboxilo en los compuestos a separar con una enzima que sólo hidroliza selectivamente uno de los enantiómeros en la mezcla. El ácido enantioméricamente puro resultante se puede separar luego del éster no hidrolizado.

Como alternativa, se pueden preparar sales de enantiómeros en una mezcla usando cualquier método adecuado conocido en el arte, incluyendo tratamiento del ácido carboxílico con una base ópticamente pura adecuada, tales como alcaloides o fenetilamina, seguido por precipitación o cristalización/re-cristalización de las sales enantioméricamente puras. Los métodos adecuados para la resolución/separación de una mezcla de estereoisómeros,

incluyendo mezclas racémicas, se pueden consultar en Enantiomers, Racemates, and Resolutions (Jacques et al., 1981, John Wiley and Sons, Nueva York, NY).

Un compuesto de esta invención puede tener uno o más enlaces dobles carbono-carbono insaturados. Todos los isómeros de enlaces dobles, tales como los isómeros cis (Z) y trans (E), y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de un compuesto indicado a menos que se especifique de otra manera. Además, cuando un compuesto existe en distintas formas tautoméricas, el compuesto no se limita a ningún tautómero específico, sino que se pretende que abarque todas las formas tautoméricas.

Determinados compuestos de la invención pueden existir en diferentes formas de conformación estables que se pueden separar. La asimetría de torsión debida a rotaciones restringidas alrededor de una unión simple asimétrica, por ejemplo debido al impedimento estérico o tensión en el anillo, puede permitir la separación de los diferentes confórmeros. La invención abarca cada isómero de conformación de estos compuestos y mezclas de los mismos.

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

Los compuestos de la presente invención generalmente se describen en la presente usando la nomenclatura estándar. En el caso de un compuesto indicado con uno o más centros asimétricos, se debe tener en cuenta que todos los estereoisómeros del compuesto y mezclas de los mismos están comprendidos en la presente invención a menos que se especifique de otra manera. Los ejemplos no limitativos de estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros y cis-trans-isómeros. Cuando un compuesto indicado existe en distintas formas tautoméricas, se considera que el compuesto abarca todas dichas formas tautoméricas. En la presente, determinados compuestos se describen usando fórmulas generales que incluyen variables (por ejemplo, A, B, D, X, L1, L2, L3, Y, Z, T, RA o RB,). A menos que se especifique de otra manera, cada variable dentro de dicha fórmula se define de forma independiente de cualquier otra variable, y cualquier variable que aparece más de una vez en una fórmula se define de manera independiente en cada aparición. Si los grupos se describen como seleccionados “de manera independiente” de un grupo, cada grupo se selecciona de manera independiente de los demás. Por ello es que cada grupo puede ser idéntico o diferente de los demás grupos.

La cantidad de átomos de carbono en un grupo hidrocarbilo se puede indicar con el prefijo “Cx-Cy”, donde x es la cantidad mínima e y es la cantidad máxima de átomos de carbono en el grupo. Así, por ejemplo, “C1-C6-alquilo” significa un sustituyente alquilo que contiene entre 1 y 6 átomos de carbono. A modo de ilustración adicional, un C3-C6-cicloalquilo significa un

anillo hidrocarbilo saturado que contiene entre 3 y 6 átomos de carbono en el anillo. Un prefijo unido a un sustituyente de múltiples componentes solamente se aplica al primer componente que le sigue inmediatamente al prefijo. A efectos ilustrativos, el término "carbociclilalquilo" contiene dos componentes: carbociclilo y alquilo. Así, por ejemplo, C3-C6carbociclilC1-C6alquilo se refiere a un C3-C6carbociclilo unido a la porción molecular parental a través de un grupo C1-C6alquilo.

A menos que se especifique de otra manera, cuando un elemento de unión une otros dos elementos en una estructura química indicada, el componente descrito que se encuentra más hacia la izquierda del elemento conector está unido al elemento de la izquierda en la estructura indicada, y el componente descrito que se encuentra más hacia la derecha del elemento conector está unido al elemento de la derecha en la estructura indicada. A efectos ilustrativos, si la estructura química es –LS–M–LS'– y M es –N(RB)S(O)–, entonces la estructura química es –LS–N(RB)S(O)–LS'–.

Si un elemento conector en una estructura indicada es un enlace, entonces el elemento de la izquierda con respecto al elemento conector está unido directamente al elemento de la derecha con respecto al elemento conector a través de un enlace covalente. Por ejemplo, si la estructura química se representa como –LS–M–LS'– y M se selecciona como un enlace, entonces la estructura química será –LS–LS'–. Si dos o más elementos conectores adyacentes en una estructura indicada son enlaces, entonces el elemento de la izquierda con respecto a estos elementos conectores está unido directamente al elemento de la derecha con respecto a estos elementos conectores por medio de un enlace covalente. Por ejemplo, si la estructura química se representa como –LS–M–LS'–M'–LS''–, y M y LS' se seleccionan como enlaces, entonces la estructura química será –LS–M'–LS''–. Asimismo, si una estructura química se representa como –LS–M–LS'–M'–LS''–, y M, LS' y M' son enlaces, entonces la estructura química será –LS–LS''–.

Cuando se usa una fórmula química para describir un grupo, el o los guiones indican la porción del grupo que tiene una o más valencias libres.

Si un grupo se describe como "sustituido opcionalmente", el grupo puede estar sustituido o no sustituido. Si un grupo se describe como sustituido opcionalmente con un número particular máximo de radicales distintos de hidrógeno, dicho grupo puede no estar sustituido o puede estar sustituido por un número que comprende hasta dicho número particular de radicales distintos de hidrógeno o por un número que comprende hasta el número máximo de posiciones sustituibles sobre el grupo, cualquiera de ellos sea el menor. Así, por ejemplo, si un grupo se describe como un heterociclo sustituido opcionalmente con hasta tres radicales distintos de hidrógeno, entonces cualquier heterociclo con menos que tres posiciones sustituibles estará sustituido opcionalmente con hasta tantos radicales distintos de hidrógeno

como posiciones sustituibles haya en el heterociclo. A fines ilustrativos, un tetrazolilo (que solamente tiene una posición sustituible) estaría sustituido opcionalmente con hasta un radical distinto de hidrógeno. A efectos ilustrativos adicionales, si se describe un nitrógeno de amino como sustituido opcionalmente con hasta dos radicales distintos de hidrógeno, entonces un nitrógeno de un amino primario estará sustituido opcionalmente con hasta dos radicales distintos de hidrógeno, en tanto un nitrógeno de un amino secundario estará sustituido opcionalmente con tan solo un radical distinto de hidrógeno como máximo.

Cuando un grupo está sustituido con oxo o tioxo, significa que el grupo contiene un átomo de carbono unido covalentemente a por lo menos dos hidrógenos (por ejemplo, CH2), y los dos radicales hidrógeno están sustituidos con oxo o tioxo para formar C=O o C=S, respectivamente.

El término “alquenilo” se refiere a una cadena hidrocarbilo lineal o ramificada que contiene uno o más enlaces dobles. Cada enlace doble carbono-carbono puede tener una geometría cis o trans dentro del grupo alquenilo, con relación a los grupos sustituidos sobre los carbonos del enlace doble. Los ejemplos no limitativos de grupos alquenilo incluyen etenilo (vinilo), 2-propenilo, 3-propenilo, 1,4-pentadienilo, 1,4-butadienilo, 1-butenilo, 2-butenilo y 3-butenilo.

El término “alquenileno” se refiere a una cadena de hidrocarbilo insaturada divalente que puede ser lineal o ramificada y que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono. Los ejemplos no limitativos de grupos de alquenileno incluyen ─C(H)=C(H)─, ─C(H)=C(H)─CH2─, ─C(H)=C(H)─CH2─CH2─, ─CH2─C(H)=C(H)─CH2─, ─C(H)=C(H)─CH(CH3)─ y ─CH2─C(H)=C(H)─CH(CH2CH3)─.

El término “alquilo” hace referencia a una cadena de hidrocarbilo saturada lineal o ramificada. Los ejemplos no limitativos de dichos sustituyentes incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, iso-amilo y hexilo.

El término “alquileno” indica un grupo hidrocarbilo divalente saturado que puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos representativos de alquileno incluyen, pero en un sentido no limitativo, -CH2-, -CH2CH2-, -CH2CH2CH2-, -CH2CH2CH2CH2- y -CH2CH(CH3)CH2-.

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

El término “alquinileno” se refiere a un grupo hidrocarbonado divalente insaturado que puede ser lineal o ramificado y que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Los grupos alquinileno representativos incluyen, a modo de ejemplo, ─C≡C─, ─C≡C─CH2─, ─C≡C─CH2─CH2─, ─CH2─C≡C─CH2─, ─C≡C─CH(CH3)─ y ─CH2─C≡C─CH(CH2CH3)─.

El término “carbociclo” o “carbocíclico” o “carbociclilo” se refiere a un sistema de anillos

saturado (por ejemplo, “cicloalquilo”), parcialmente saturado (por ejemplo, “cicloalquenilo” o “cicloalquinilo”) o completamente insaturado (por ejemplo, “arilo”) que contiene cero heteroátomos entre los átomos del anillo. Los “átomos del anillo” o “miembros del anillo” son los átomos unidos entre sí para formar el o los anillos. Un carbociclilo puede ser, en un sentido no limitativo, un solo anillo, dos anillos fusionados o anillos con puente o espiro. Un carbociclilo sustituido puede tener una geometría cis o trans. Los ejemplos representativos de grupos carbociclilo incluyen, pero en un sentido no limitativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, adamantilo, decahidro-naftalenilo, octahidro-indenilo, ciclohexenilo, fenilo, naftilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftilo, indenilo, isoindenilo, decalinilo y norpinanilo. Se puede unir un grupo carbociclo a la porción molecular parental por medio de cualquier átomo del anillo de carbono sustituible. Cuando un grupo carbociclo es un grupo divalente que une otros dos elementos en una estructura química indicada (tal como A en la fórmula I), dicho grupo carbociclo se puede unir a los otros dos elementos a través de cualesquiera dos átomos del anillo sustituibles. Asimismo, cuando un grupo carbociclo es un grupo trivalente que une otros tres elementos en una estructura química indicada (tal como X en la fórmula I), dicho grupo carbociclo se puede unir a los otros tres elementos por medio de cualesquiera tres átomos del anillo sustituibles, respectivamente.

El término “carbociclilalquilo” se refiere a un grupo carbociclilo unido a la porción molecular parental por medio de un grupo alquileno. Por ejemplo, C3-C6carbociclilC1-C6alquilo se refiere a un grupo C3-C6carbociclilo unido a la porción molecular parental a través de un C1-C6alquileno.

El término “cicloalquenilo” se refiere a un grupo carbociclilo no aromático, parcialmente insaturado que tiene cero miembros del anillo de heteroátomos. Los ejemplos representativos de cicloalquenilo grupos incluyen, pero en un sentido no limitativo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y octahidronaftalenilo.

El término “cicloalquilo” se refiere a un grupo carbociclilo saturado que contiene cero miembros del anillo de heteroátomos. Los ejemplos no limitativos de cicloalquilos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, decalinilo y norpinanilo.

El prefijo “halo” indica que el sustituyente al cual se refiere dicho prefijo está sustituido con uno o varios radicales halógenos seleccionados de forma independiente entre sí. Por ejemplo, “C1-C6haloalquilo” se refiere a un sustituyente C1-C6alquilo en donde uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados de manera independiente con radicales de halógeno seleccionados. Los ejemplos no limitativos de C1-C6haloalquilo incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y 1,1,1-trifluoroetilo. Se debe tener en cuenta que si un sustituyente está sustituido por más de un radical halógeno, dichos radicales

halógeno pueden ser idénticos o diferentes (a menos que se indique lo contrario).

Los términos “heterociclo” o “heterocíclico” o “heterociclilo” se refieren a un sistema de anillos saturado (por ejemplo, “heterocicloalquilo”), parcialmente insaturado (por ejemplo, “heterocicloalquenilo” o “heterocicloalquinilo”) o completamente insaturado (por ejemplo, “heteroarilo”), donde al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (es decir, nitrógeno, oxígeno o azufre), donde el resto de los átomos del anillo se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste de carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre. Un heterociclo puede ser, en un sentido no limitativo, un solo anillo, dos anillos fusionados o anillos con puente o espiro. Un grupo heterocíclico se puede unir a la porción molecular parental a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible en el grupo. Cuando un grupo heterociclo es un grupo divalente que une otros dos elementos en una estructura química indicada (tal como A en la fórmula I), dicho grupo heterociclo se puede unir a los otros dos elementos a través de cualesquiera dos átomos del anillo sustituibles. Asimismo, cuando un grupo heterociclo es un grupo trivalente que une otros tres elementos en una estructura química indicada (tal como X en la fórmula I), dicho grupo heterociclo se puede unir a los otros tres elementos por medio de cualesquiera tres átomos del anillo sustituibles, respectivamente.

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

Un heterociclilo también puede ser, sin que esto constituya limitación alguna, un biciclo

que contiene dos anillos fusionados, como por ejemplo, naftiridinilo (incluyendo [1,8] naftiridinilo, y [1,6] naftiridinilo), tiazolpirimidinilo, tienopirimidinilo, pirimidopirimidinilo, piridopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, indolizinilo, pirindinilo, piranopirrolilo, 4H-quinolizinilo, purinilo, piridopiridinilo (incluyendo pirido[3,4-b]-piridinilo, pirido[3,2-b]-piridinilo, y pirido[4,3-b]-piridinilo), piridopirimidina, y pteridinilo. Otros ejemplos no limitativos de heterociclos de anillos fusionados incluyen heterociclilos benzofusionados, como por ejemplo indolilo, isoindolilo, indoleninilo (también conocido como “pseudoindolilo”), isoindazolilo (también conocido como “benzpirazolilo” o indazolilo), benzazinilo (incluyendo quinolinilo (también conocido como “1-benzazinilo”) y isoquinolinilo (también conocido como “2-benzazinilo”)), benzimidazolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, benzodiazinilo (incluyendo cinnolinilo (también conocido como “1,2-benzodiazinilo”) y quinazolinilo (también conocido como “1,3-benzodiazinilo”)), benzopiranilo (incluyendo “cromenilo” y “isocromenilo”), benzotiopiranilo (también conocido como “tiocromenilo”), benzoxazolilo, indoxazinilo (también conocido como “bencisoxazolilo”), antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo (también conocido como “coumaronilo”), isobenzofuranilo, benzotienilo (también conocido como “benzotiofenilo”, “tionaftenilo”, y “benzotiofuranilo”), isobenzotienilo (también conocido como “isobenzotiofenilo”, “isotionaftenilo”, y “isobenzotiofuranilo”), benzotiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo (incluyendo 1,3,2-benzoxazinilo, 1,4,2-benzoxazinilo, 2,3,1-benzoxazinilo, y 3,1,4-benzoxazinilo), bencisoxazinilo (incluyendo 1,2-bencisoxazinilo y 1,4-bencisoxazinilo), y tetrahidroisoquinolinilo.

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

Un heterociclilo puede comprender uno o más átomos de azufre como miembros del anillo; y en algunos casos, los átomos de azufre se oxidan a SO o SO2. Los heteroáromos nitrógeno en un heterociclilo pueden estar cuaternizados o no, y pueden estar oxidados a un N-óxido o no. Además, los heteroáromos nitrógeno pueden estar N-protegidos o no.

Un heterociclo o carbociclo puede estar sustituido adicionalmente. Salvo que se especifique lo contrario, el término “sustituido” hace referencia a la sustitución por reemplazo independiente de uno, dos o tres o más de los átomos de hidrógeno con sustituyentes incluyendo, sin que esto constituya limitación alguna, -F, -Cl, -Br, -I, hidroxi, hidroxi protegido, -NO2, -N3, -CN, -NH2, amino protegido, oxo, tioxo, -NH-C1-C12-alquilo, -NH-C2-C8-alquenilo, -NH-C2-C8-alquinilo, -NH-C3-C12-cicloalquilo, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterocicloalquilo, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino, -O-C1-C12-alquilo, -O-C2-C8-alquenilo, -O-C2-C8-alquinilo, -O-C3-C12-cicloalquilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocicloalquilo, -C(O)-C1-C12-alquilo, -C(O)-C2-C8-alquenilo, -C(O)-C2-C8-alquinilo, -C(O)-C3-C12-cicloalquilo, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -CONH2, -CONH-C1-C12-alquilo, -CONH-C2-

C8-alquenilo, -CONH-C2-C8-alquinilo, -CONH-C3-C12-cicloalquilo, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterocicloalquilo, -OCO2-C1-C12-alquilo, -OCO2-C2-C8-alquenilo, -OCO2-C2-C8-alquinilo, -OCO2-C3-C12-cicloalquilo, -OCO2-arilo, -OCO2-heteroarilo, -OCO2-heterocicloalquilo, -OCONH2, -OCONH-C1-C12-alquilo, -OCONH-C2-C8-alquenilo, -OCONH-C2-C8-alquinilo, -OCONH-C3-C12-cicloalquilo, -OCONH-arilo, -OCONH-heteroarilo, -OCONH-heterocicloalquilo, -NHC(O)-C1-C12-alquilo, -NHC(O)-C2-C8-alquenilo, -NHC(O)-C2-C8-alquinilo, -NHC(O)-C3-C12-cicloalquilo, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterocicloalquilo, -NHCO2-C1-C12-alquilo, -NHCO2-C2-C8-alquenilo, -NHCO2-C2-C8-alquinynl, -NHCO2-C3-C12-cicloalquilo, -NHCO2-arilo, -NHCO2-heteroarilo, -NHCO2-heterocicloalquilo, -NHC(O)NH2, -NHC(O)NH-C1-C12-alquilo, -NHC(O)NH-C2-C8-alquenilo, -NHC(O)NH-C2-C8-alquinilo, -NHC(O)NH-C3-C12-cicloalquilo, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterocicloalquilo, NHC(S)NH2, -NHC(S)NH-C1-C12-alquilo, -NHC(S)NH-C2-C8-alquenilo, -NHC(S)NH-C2-C8-alquinilo, -NHC(S)NH-C3-C12-cicloalquilo, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)NH2, -NHC(NH)NH-C1-C12-alquilo, -NHC(NH)NH-C2-C8-alquenilo, -NHC(NH)NH-C2-C8-alquinilo, -NHC(NH)NH-C3-C12-cicloalquilo, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)-C1-C12-alquilo, -NHC(NH)-C2-C8-alquenilo, -NHC(NH)-C2-C8-alquinilo, -NHC(NH)-C3-C12-cicloalquilo, -NHC(NH)-arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)-heterocicloalquilo, -C(NH)NH-C1-C12-alquilo, -C(NH)NH-C2-C8-alquenilo, -C(NH)NH-C2-C8-alquinilo, -C(NH)NH-C3-C12-cicloalquilo, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterocicloalquilo, -S(O)-C1-C12-alquilo, -S(O)-C2-C8-alquenilo, -S(O)-C2-C8-alquinilo, -S(O)-C3-C12-cicloalquilo, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterocicloalquilo, -SO2NH2, -SO2NH-C1-C12-alquilo, -SO2NH-C2-C8-alquenilo, -SO2NH-C2-C8-alquinilo, -SO2NH-C3-C12-cicloalquilo, -SO2NH-arilo, -SO2NH-heteroarilo, -SO2NH-heterocicloalquilo, -NHSO2-C1-C12-alquilo, -NHSO2-C2-C8-alquenilo, -NHSO2-C2-C8-alquinilo, -NHSO2-C3-C12-cicloalquilo, -NHSO2-arilo, -NHSO2-heteroarilo, -NHSO2-heterocicloalquilo, -CH2NH2, -CH2SO2CH3, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -C3-C12-cicloalquilo, polialcoxialquilo, polialcoxi, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-C1-C12-alquilo, -S-C2-C8-alquenilo, -S-C2-C8-alquinilo, -S-C3-C12-cicloalquilo, -S-arilo, -heteroarilo, -S-heterocicloalquilo, o metiltiometilo. Debe comprenderse que los arilos, heteroarilos, alquilos, y similares pueden estar sustituidos adicionalmente.

Un grupo “alifático” es un grupo no aromático compuesto por cualquier combinación de átomos de carbono, átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, oxígeno, nitrógeno u otros átomos, y opcionalmente contiene una o más unidades de insaturación, por ejemplo, enlaces dobles y/o triples. Los ejemplos de grupos alifáticos son grupos funcionales, tales como, O, OH, NH, NH2, C(O), S(O)2, C(O)O, C(O)NH, OC(O)O, OC(O)NH, OC(O)NH2, S(O)2NH, S(O)2NH2,

NHC(O)NH2, NHC(O)C(O)NH, NHS(O)2NH, NHS(O)2NH2, C(O)NHS(O)2, C(O)NHS(O)2NH o C(O)NHS(O)2NH2, y semejantes, grupos que comprenden uno o más grupos funcionales, hidrocarbonos no aromáticos (opcionalmente sustituidos), y grupos en donde uno o más carbonos de un hidrocarbono no aromático (opcionalmente sustituido) es reemplazado por un grupo funcional. Los átomos de carbono de un grupo alifático opcionalmente pueden estar oxo-sustituidos. El grupo alifático puede ser de cadena lineal, ramificada o cíclica y preferiblemente contiene entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 átomos de carbono, más típicamente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 átomos de carbono. Además de los grupos de hidrocarbono alifáticos, según se usa en la presente, los grupos alifáticos incluyen expresamente, por ejemplo, alcoxialquilos, polialcoxialquilos, tales como, por ejemplo, polialquilenglicoles, poliaminas y poliiminas. Los grupos alifáticos pueden estar opcionalmente sustituidos. Un grupo alifático lineal es un grupo alifático no cíclico. Se comprenderá que cuando se dice que un grupo alifático lineal “contiene” o “incluye” o “comprende” uno o más grupos funcionales especificados, el grupo alifático lineal se puede seleccionar entre uno o más de los grupos funcionales especificados o una combinación de los mismos, o un grupo en donde uno o más carbonos de un hidrocarbono no aromático (opcionalmente sustituido) está reemplazado por un grupo funcional especificado. Un ejemplo de un grupo alifático lineal es un alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido, que fue interrumpido o terminado por un grupo funcional.

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

El término "farmacéuticamente aceptable" se usa como un adjetivo para indicar que el sustantivo modificado es apropiado para su uso como un producto farmacéutico o como parte de un producto farmacéutico.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad total de cada sustancia activa que es suficiente para ofrecer un beneficio significativo para el paciente, por ejemplo, una reducción en la carga viral.

El término “prodroga” se refiere a derivados de los compuestos de la invención que contienen grupos químicamente o metabólicamente clivables y que se convierten, por solvólisis o bajo condiciones fisiológicas, en los compuestos de la invención que son farmacéuticamente activos in vivo. Una prodroga de un compuesto se puede formar de una manera convencional por reacción de un grupo funcional del compuesto (tal como un grupo amino, hidroxilo, carboxilo o fosfato). Las prodrogas a menudo ofrecen ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación demorada en mamíferos (véase, Bundgard, H., Design of Prodrugs, páginas 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Las prodrogas incluyen derivados ácidos bien conocidos por los especialistas del arte, tal como, por ejemplo, ésteres preparados por reacción del compuesto ácido parental con un alcohol adecuado, o amidas preparadas por reacción del compuesto

ácido parental con una amina adecuada. Los ejemplos de prodrogas incluyen, pero en un sentido no limitativo, derivados de acetato, formato, benzoato u otros derivados acilados de grupos funcionales de alcohol y amina en los compuestos de la invención, o ésteres de fosfato de los compuestos de la invención.

El término “solvato” se refiere a la asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de solvente, ya sea orgánica o inorgánica. Esta asociación física a menudo incluye enlaces de hidrógeno. En determinados casos, el solvato permite el aislamiento, por ejemplo, cuando se incorpora una o más moléculas de solvente en la red cristalina del sólido cristalino. Un “solvato” abarca ambos solvatos en fase de solución y aislables. Los ejemplos de solvatos incluyen, pero en un sentido no limitativo, hidratos, etanolatos y metanolatos.

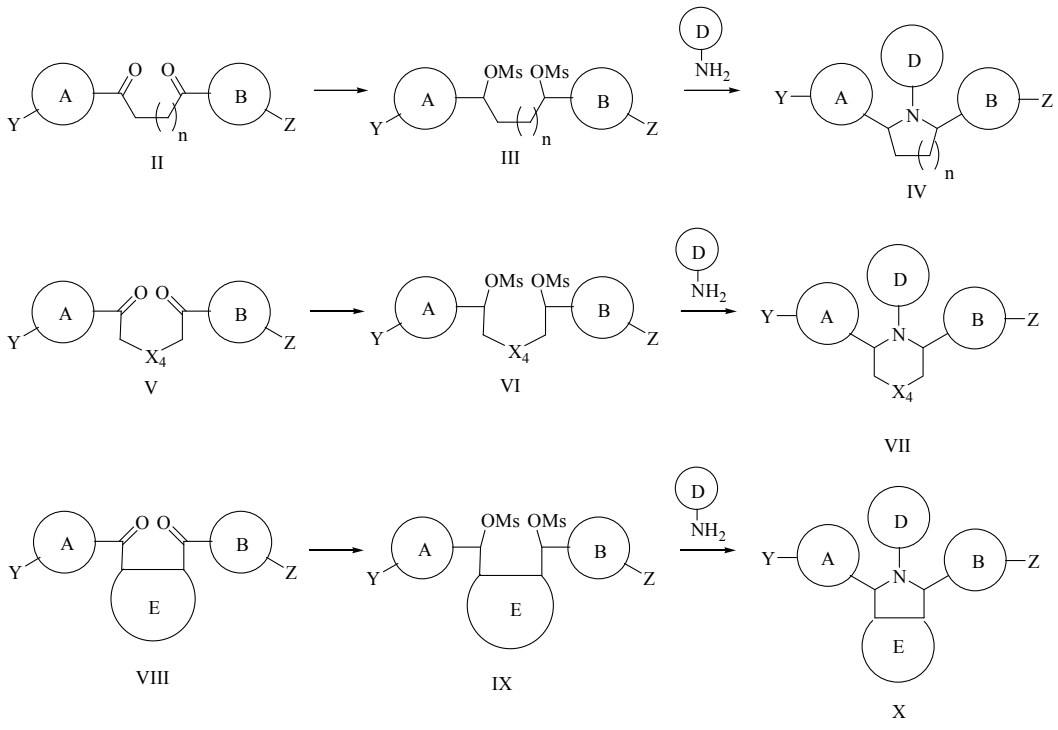
El término “grupo N-protector” o “N-protegido” se refiere a aquellos grupos capaces de proteger un grupo amino contra reacciones indeseables. Los grupos N-protectores usados comúnmente se describen en Greene y Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3a ed., John Wiley & Sons, NY (1999). Los ejemplos no limitativos de grupos N-protectores incluyen grupos acilo tales como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, t-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftalilo o-nitrofenoxiacetilo, benzoílo, 4-clorobenzoílo, 4-bromobenzoílo o 4-nitrobenzoílo; grupos sulfonilo tales como bencensulfonilo o p-toluensulfonilo; grupos sulfenilo tales como fenilsulfenilo (fenil-S-) o trifenilmetilsulfenilo (tritil-S-); grupos sulfinilo tales como p-metilfenilsulfinilo (p-metilfenil-S(O)-) o t-butilsulfinilo (t-Bu-S(O)-); grupos formadores de carbamato tales como benciloxicarbonilo, p-clorobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxicarbonilo, 1-(p-bifenililo)-1-metiletoxicarbonilo, dimetil-3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, benzhidriloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 2,2,2-tricloro-etoxi-carbonilo, fenoxicarbonilo, 4-nitro-fenoxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo o feniltiocarbonilo; grupos alquilo tales como bencilo, p-metoxibencilo, trifenilmetilo o benciloximetilo; p-metoxifenilo; y grupos sililo tal como trimetilsililo. Los grupos N-protectores preferidos incluyen, formilo, acetilo, benzoílo, pivaloílo, t-butilacetilo, fenilsulfonilo, bencilo, t-butiloxicarbonilo (BOC) y benciloxicarbonilo (Cbz).

A continuación se detallan las abreviaturas que se utilizaron en las descripciones de los esquemas, de los intermediarios y de los ejemplos. Ac para acetilo; APCI para ionización química a presión atmosférica; ac o ac. para acuoso; atm para atmósfera; Boc para t-butoxicarbonilo; Bu para butilo; t-Bu o ter-butilo para butilo terciario; Cbz para benciloxicarbonilo;

dba para dibencilidinacetona; DCI para ionización química por desorción; DDQ para 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona; DEPBT para 3-(dietoxifosforiloxi)-1, 2, 3-benzotriazin-4(3H)-ona; DIBAL para hidruro de diisobutilaluminio; DMA para N,N-dimetilacetamida; DME para 1,2-dimetoxietano; DMF para N,N-dimetilformamida; DMSO para dimetilsulfóxido; DMPU para 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona; dppf para 1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno; EDC, EDAC o EDCI para clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida; e.e. para exceso enantiomérico; ELSD para detector de dispersión de luz evaporativa; ESI para ionización por electroatomización; Et para etilo; Et3N para trietilamina; EtOAc para acetato de etilo; EtOH para etanol; Et2O para éter dietílico; eq o equiv para equivalentes; Fmoc para 9-fluorenilmetoxicarbonilo; HATU para hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N’,N’-tetrametiluronio; HOBt para 1-hidroxibenzotriazol; HPLC para cromatografía líquida de alta presión; HOBt para 1-hidroxibenzotriazol; LCMS para cromatografía líquida/espectrometría de masa; mCPBA para ácido m-cloroperoxibenzoico; Me para metilo; MeOH para metanol; OAc para acetato; Ms para metansulfonilo; OTF para triflato o trifluorometansulfonato; PDC para dicromato de piridinio; i-Pr para isopropilo; Ph para fenilo; PPh3 para trifenilfosfina; psi o psig para libras por pulgada cuadrada (gas); PTFE para politetrafluoroetileno; PXPd para [(t-Bu)2PCl]2PdCl2, PyBOP para hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinfosfonio; SEM para 2-(trimetilsilil)etoximetilo; T3P para anhídrido del ácido propanfosfónico; Tf para trifluorosulfonilo; TFA para ácido trifluoroacético; THF para tetrahidrofurano; TLC para cromatografía en capa delgada; Troc para 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo; v/v para volumen/volumen; %peso para por ciento en peso; p/v para peso/volumen; p/p para peso/peso; XantPhos para 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno;

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando una variedad de métodos. A modo de ejemplos no limitativo, los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con el Esquema I a partir de compuestos de la fórmula II (por ejemplo, n = 0 a 8), de la fórmula V (X4 puede ser, por ejemplo, O o NRA, donde RA es como se describió precedentemente y es preferiblemente H o RE como se definió previamente tal como C1-C6alquilo, carbociclo o heterociclo de 3 a 12 miembros, –C(O)RS, –C(O)ORS, –C(O)N(RSRS’), –SO2N(RSRS’), –S(O)2ORS, –S(O)ORS, –S(O)N(RSRS’), o un grupo protector adecuado tal como Boc o Fmoc) o de la fórmula VIII (E puede ser, por ejemplo, carbociclo o heterociclo de 3 a 7 miembros y está sustituido opcionalmente con uno o más RA), en donde A, B, D, Y, Z y RA son como se describieron previamente. Las 1,4-dicetonas II, V y VIII se pueden reducir a los 1,4-dioles usando los métodos descritos más adelante, y los 1,4-dioles racémicos, enantioméricamente enriquecidos o meso resultantes se pueden convertir en los dimesilatos III, VI o IX o, como alternativa, en ditriflatos, ditosilatos o dihaluros mediante los métodos descritos más adelante. Los dimesilatos III, VI y IX, ditriflatos, ditosilatos o dihaluros se pueden hacer

reaccionar con una amina, incluyendo pero en un sentido no taxativo, anilina, 3,5-difluoroanilina, 3,4-difluoroanilina, 4-fluoroanilina, 3-fluoroanilina, 4-trifluorometilanilina, 4-cloroanilina, heteroarilaminas, alquilaminas, cicloalquilaminas, bencilaminas sustituidas o alilamina, bajo las condiciones descritas más adelante para dar los compuestos de la invención. L1 y L2 se pueden introducir fácilmente en las fórmulas II, V y VIII, como podrán apreciar los especialistas en el arte a la luz de la presente invención. Asimismo, se puede usar D-L3-NH2 en lugar de D-NH2, como podrán apreciar los especialistas en el arte.

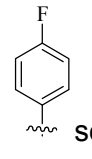


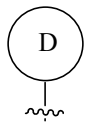
Esquema I

A modo de otro ejemplo no limitativo, los compuestos de la presente invención se pueden preparar comenzando a partir de los compuestos de la fórmula II y de la fórmula III como se muestra en el esquema II. Las 1,4-dicetonas, tal como de la Fórmula IV, se pueden preparar usando métodos conocidos (véase Nevar, et al., Synthesis: 1259-1262 (2000), tal como la reacción de α-bromocetonas, tal como de la Fórmula II, con metil cetonas, tal como de la Fórmula III, en la presencia de un ácido de Lewis adecuado, tales como ZnCl2 o Ti(OiPr)4. Por ejemplo, la reacción de II (1 equivalente) con III (1,5 equivalentes) en la presencia de ZnCl2 (2 equivalentes), dietilamina (1,5 equivalentes) y ter-butanol (1,5 equivalentes) en un solvente, tal como benceno, a temperatura ambiente aproximadamente puede proveer las dicetonas IV. Las 1,4-dicetonas IV se pueden reducir en los 1,4-dioles, tal como V, por la acción de NaBH4, LiAlH4 o DIBAL. Como alternativa, la reducción enantioselectiva de 1,4-dicetonas, tal como de la fórmula IV, se puede efectuar por analogía con los métodos informados (véase Chong, et al., Tetrahedron: Asymmetry 6: 409-418 (1995), Li, et al., Tetrahedron 63: 8046-8053 (2007),

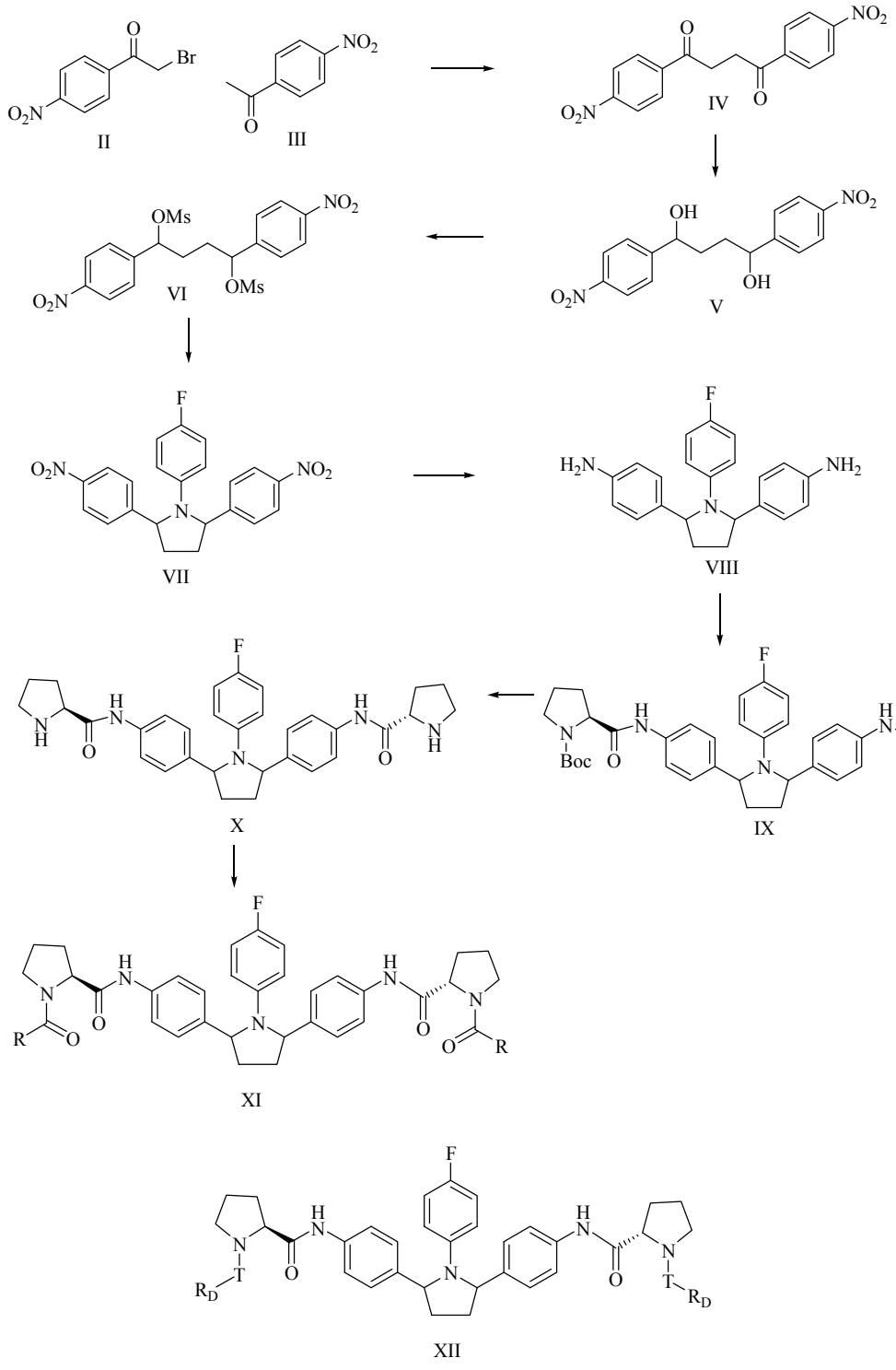
Aldous, et al., Tetrahedron: Asymmetry 11: 2455-2462 (2000), Masui, et al., Synlett: 273-274 (1997), Jing, et al., Adv. Synth. Catal. 347: 1193-1197 (2005), Sato, et al., Synthesis: 1434-1438 (2004)), tal como reducción con (-) o (+)-diisopinocamdeilcloroborano (cloruro-DIP), con borano y un catalizador de oxazaborolidina, o con hidrogenación asimétrica en la presencia de un catalizador de rutenio (II) adecuado, tal como [RuCl2{(R)-BINAP}{(R,R)-DPEN}] (BINAP=2,2'-bis(diarilfosfino)-1,1'-binaftilo; DPEN = 1,2-difeniletilendiamina). Las dicetonas IV (1 equivalente) se pueden reducir con NaBH4 (3 equivalentes) en solventes, tal como tetrahidrofurano, con calentamiento a 50 °C aproximadamente. Las dicetonas IV (1 equivalente) se pueden reducir enantioselectivamente mediante su adición a una mezcla de N,N-dietilanilina borano (aproximadamente 2 equivalentes), trimetilborato (aproximadamente 0,2 equivalentes) y ya sea (S) o (R) α,α-difenil-2-pirrolidinmetanol (aproximadamente 0,17 equivalentes) en un solvente, tal como THF, a temperaturas que varían en un rango entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 30 °C (Synthesis 2507-2510 (2003)). Los 1,4-dioles racémicos, enantioméricamente enriquecidos o meso V resultantes se pueden hacer reaccionar con cloruro de metansulfonilo o anhídrido metansulfónico para proveer el dimesilato de la fórmula VI. Por ejemplo, los dioles V (1 equivalente) se pueden hacer reaccionar con anhídrido metansulfónico (aproximadamente 2,5 equivalentes) en la presencia de una base, tal como diisopropiletilamina (aproximadamente 4 equivalentes), en un solvente tal como tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano a temperaturas que comienzan entre aproximadamente -15 °C y -25 °C y aumentando hasta temperatura ambiente aproximadamente. Como alternativa, la fórmula V se puede convertir en un ditriflato o ditosilato por la acción de cloruro de p-toluensulfonilo o anhídrido tríflico, o en un dihaluro, tal como un dibromuro o dicloruro, por la acción de PPh3 en la presencia de CCl4 o CBr4, o por la acción de SOCl2, POCl3 o PBr3. El dimesilato, ditriflato, ditosilato o dihaluro se puede hacer reaccionar con una amina, tal como 4-fluoroanilina (como se muestra a efectos ilustrativos en el esquema II), con o sin un co-solvente, tal como DMF, a temperatura ambiente hasta 100 ºC, para dar pirrolidinas tal como de la fórmula VII. El dimesilato VI (1 equivalente) (o, como alternativa, el ditriflato, el ditosilato o el dihaluro) se pueden hacer reaccionar con entre 1 y 20 equiv de una amina D-NH2, tal como, por ejemplo, una anilina sustituida en solventes tales como tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano con o sin un co-solvente tal como DMF, a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 100 ºC, para dar pirrolidinas tales como de la Fórmula VII. Cuando se emplean menos equivalentes de amina D-NH2 (es decir, 1-2 equivalentes), se puede agregar una base, tal como diisopropiletilamina, para promover la reacción. En determinados casos, la amina se puede usar en un gran exceso (es decir, como solvente de reacción). Por ejemplo, la reacción de un dimesilato (1 equivalente) con un exceso de anilina

(aproximadamente 6,5 equivalentes) se puede conducir por calentamiento a 65 °C en 2-metiltetrahidrofurano hasta completar la reacción. Se pueden hacer reaccionar numerosas anilinas sustituidas con el dimesilato de la Fórmula VI, incluyendo, pero en un sentido no limitativo, 3-fluoro-4-(piperidin-1-il)anilina, 3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)anilina, 3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)anilina, 3-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)anilina, 4-(4-fenilpiperidin-1-il)anilina, 4-ciclopropilanilina, 4-ciclopropil-2-fluoroanilina, 4-ciclopropil-3,5-difluoroanilina, 4-ciclohexil-3-fluoroanilina, bifenil-4-amina, 4-(piridin-2-il)anilina, 3,5-dicloro-4-(piperidin-1-il)anilina, 4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluoroanilina, 4-(4,4-fluoropiperidin-1-il)-3,5-difluoroanilina, 3-metil-4-(piperidin-1-il)anilina, 2,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)anilina, 4-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluoroanilina, 4-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluoroanilina, 2,3,5-trifluoro-4-(piperidin-1-il)anilina, 3,5-difluoro-4-(4-isopropilpiperidin-1-il)anilina, 3,5-difluoro-4-(4-metilpiperidin-1-il)anilina, 3,5-difluoro-4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)anilina, 4-(4-ter-butilpiperidin-1-il)-3,5-difluoroanilina, 3,5-difluoro-4-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il)anilina, 4-(2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)-3,5-difluoroanilina, 4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)-3,5-difluoroanilina, 4-ter-butilanilina, 4-etoxianilina, 4-fenoxianilina, 1-(4-aminofenil)piperidin-2-ona, 4-(ciclopentiloxi)-3-fluoroanilina, 3-cloro-4-(trifluorometoxi)anilina, 2,5-difluoro-4-(trifluorometil)anilina, 4-(2,2-difluoroetoxi)anilina, 4-cloroanilina, 4-(2-metoxietoxi)anilina, 4-(oxazol-2-il)anilina, 4-(2-fluoropiridin-4-il)anilina, 3,4-difluoroanilina, 4-cloro-3-fluoroanilina, 3-fluoro-4-(metilsulfonil)anilina, 4-(3-azabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)-3,5-difluoroanilina, 4-((3-etiloxetan-3-il)metoxi)anilina, 4-ciclopropil-3,5-difluoroanilina, 4-(1,3-dioxan-5-iloxi)anilina, 3,5-difluoro-4-(octahidroisoindol-2-il)anilina, 4-((1,3-dioxolan-4-il)metoxi)anilina, 4-((3-etiloxetan-3-il)metoxi)-3,5-difluoroanilina, 4-(pentafluorosulfanil)anilina, N1-ter-butil-2-fluorobencen-1,4-diamina, heteroarilaminas, alquilaminas, cicloalquilaminas, bencilaminas sustituidas, alilamina o las anilinas enumeradas o elaboradas usando los Procedimientos generales 1, 1.1 ó 1.2. El dinitro de la fórmula VII se puede reducir en la diamino de la fórmula VIII usando Fe en la presencia de NH4Cl, HCl o ácido acético, o por tratamiento con un agente reductor de hidruro, tal como borohidruro de sodio (con o sin la adición de una sal de un metal de transición, tal como BiCl3, SbCl3, NiCl2, Cu2Cl2 o CoCl2) en un solvente, tal como etanol o THF. Por ejemplo, los compuestos VII (1 equivalente) se pueden reducir a VIII mediante reacción con hierro en polvo (aproximadamente 6 equivalentes) y cloruro de amonio en una mezcla 1:1 de THF y etanol con calentamiento a 60-80 °C aproximadamente. Como alternativa, la Fórmula VII se pueden reducir al producto de la Fórmula VIII por hidrogenación en la presencia de un catalizador adecuado, tales como un catalizador de paladio o platino o níquel Raney. Por ejemplo, la reducción de VII a VIII se puede efectuar por exposición a 30 psig de hidrógeno gaseoso en la presencia de níquel Raney Grace 2800 en un solvente, tal como tetrahidrofurano con agitación. La diamina de la fórmula VIII se puede hacer reaccionar con una prolina ácida adecuadamente protegida (se indica Boc,

aunque puede sustituirse por Cbz, Troc o Fmoc) en la presencia de un reactivo de acoplamiento peptídico, tal como EDAC/HOBT, PyBOP, HATU, T3P o DEBPT, en un solvente tal como THF, DMF, diclorometano, acetato de etilo o DMSO, con o sin la adición de una base de amina, tal como N-metilmorfolina, base de Hunig, piridina, 2,6-lutidina o trietilamina, para dar la fórmula IX. Por ejemplo, la reacción de VIII (1 equivalente) con ácido 1-(ter-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (2,5 equivalentes) y HATU (2,5 equivalentes) en la presencia de diisopropiletilamina (3 equivalentes) en DMSO a temperatura ambiente aproximadamente puede proveer el producto IX. La eliminación de los grupos protectores Boc para dar X se puede efectuar por tratamiento con un ácido, tal como TFA, HCl o ácido fórmico. Por ejemplo, la reacción de IX (1 equivalente) con TFA:CH2Cl2 (1:1) a temperatura ambiente puede proveer los compuestos X. Los compuestos XI se pueden preparar by acoplamiento de la Fórmula X con un ácido de elección usando los reactivos y las condiciones de acoplamiento de péptidos estándar descritos previamente. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar X (1 equivalente) con ácidos (2 equivalentes) tales como, pero en un sentido no limitativo, ácido 2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico, ácido 2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico, ácido 2-ciclohexil-2-(metoxicarbonilamino)acético, ácido 2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético, o los ácidos enumerados bajo el Procedimiento general 19. Como alternativa, se puede hacer reaccionar directamente a la diamina VIII con una prolina apropiadamente N-sustituida en la presencia de un reactivo de acoplamiento de péptidos, tales como EDAC/HOBT, PyBOP, HATU, T3P o DEPBT, en un solvente tal como THF, DMF, diclorometano o DMSO, con o sin la adición de una base de amina tal como N-metilmorfolina, base de Hunig, piridina, 2,6-lutidina o trietilamina, para dar directamente los compuestos XI. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar directamente VIII (1 equivalente) con ácido 1-(2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-carboxílico (aproximadamente 2 equivalentes) y T3P (aproximadamente 2,8 equivalentes) en la presencia de diisopropiletilamina (aproximadamente 5,5 equivalentes) en un solvente, tal como acetato de etilo, a temperaturas entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente temperatura ambiente para proveer XI. La secuencia precedente ilustra la síntesis de compuestos particulares XI de la invención que tienen un grupo prolina sustituido en Y y Z (es decir, R2 y R5 tomados juntos con los átomos a los cuales están unidos, y R9 y R12 tomados juntos con los átomos a los cuales están unidos, forman, cada uno, un heterociclo de 5 miembros). Se comprenderá que se pueden usar procedimientos de síntesis análogos para elaborar los compuestos de la invención, donde Y, Z, R2, R5, R9 y R12 son distintos de lo indicado y descrito en el Esquema II. En cada fórmula del Esquema II  se puede

reemplazar por 

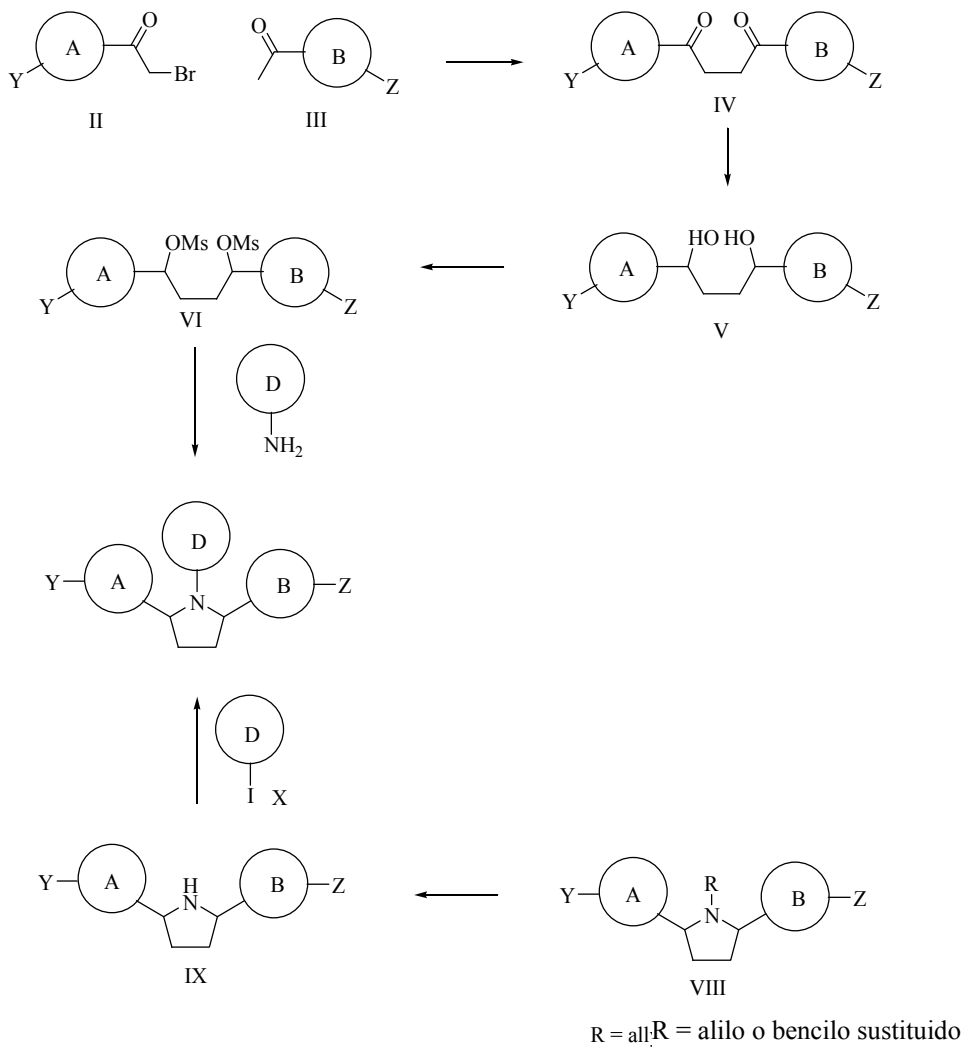
, donde D es como se definió previamente, y dichos compuestos se pueden preparar fácilmente de acuerdo con el proceso descrito en el Esquema II (incluyendo la obtención del compuesto XI directamente a partir del compuesto VIII). Asimismo, los compuestos de la Fórmula XII se pueden preparar a partir de los compuestos de la Fórmula X o directamente a partir de los compuestos de la Fórmula VIII.



Esquema II

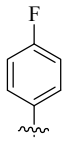
Como aún otro ejemplo no limitativo, los compuestos de la presente invención se pueden preparar comenzando a partir de los compuestos de la fórmula II y de la fórmula III como se muestra en el esquema III, donde A, B, D, Y y Z son como se describieron previamente, usando condiciones similares a las descritas previamente para la preparación de IV en el esquema II. De manera similar, la 1,4-dicetona IV resultante se puede reducir en los 1,4-dioles V usando los

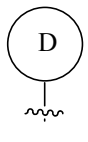
métodos que se describieron previamente para el esquema II. Los 1,4-dioles racémicos, enantioméricamente enriquecidos o meso V resultantes se pueden convertir en el dimesilato VI o, como alternativa, en un ditriflato, ditosilato o dihaluro mediante los métodos que se describieron previamente. El dimesilato VI, ditriflato, ditosilato o dihaluro se puede hacer reaccionar con una amina, incluyendo pero en un sentido no taxativo, anilina, 3,5-difluoroanilina, 3,4-difluoroanilina, 4-fluoroanilina, 3-fluoroanilina, 4-trifluorometilanilina, 4-cloroanilina, heteroarilaminas, alquilaminas, cicloalquilaminas, bencilaminas sustituidas o alilamina, bajo las condiciones descritas previamente para dar los compuestos de la invención. Como alternativa, los compuestos tales como VIII, donde R es un grupo tal como alilo, 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo, se pueden tratar con reactivos de utilidad para la eliminación del grupo R (catalizador de rodio tal como Rh(Ph3P)3Cl para R = alilo, tratamiento con un ácido tal como TFA o HCl para R = 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo, hidrogenólisis con un catalizador de Pd para R = bencilo sustituido) para generar compuestos tales como IX. La amina IX se puede hacer reaccionar con un haluro o triflato de arilo, tal como X (se muestra ioduro a efectos ilustrativos), empleando la reacción de Buchwald-Hartwig en la presencia de un catalizador de paladio (tal como Pd(OAc)2 o Pd2(dba)3) y un ligando de fosfina (tal como trifenilfosfina o XantPhos) y una base (tal como bis(trimetilsilil)amida de sodio, ter-butóxido de potasio o K3PO4) para dar los compuestos de la presente invención. Como alternativa, los compuestos de la presente invención se pueden obtener por reacción de IX con un aldehído o una cetona por aminación reductora en la presencia de un agente reductor de hidruro, tal como borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio (con o sin la adición de un ácido, tal como ácido acético) en un solvente, tal como etanol, tolueno, THF o diclorometano. Como alternativa, la aminación reductora se puede conducir mediante el uso de hidrogenación en la presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de paladio o platino o níquel Raney. Como alternativa, la amina IX puede reaccionar con reactivos electrofílicos, tales como haluros de alquilo, o con electrófilos de arilo (convenientemente haluros y triflatos de arilo y heteroarilo deficientes en electrones) a través de reacciones de sustitución nucleofílica aromática para dar los compuestos de la presente invención.



Esquema III

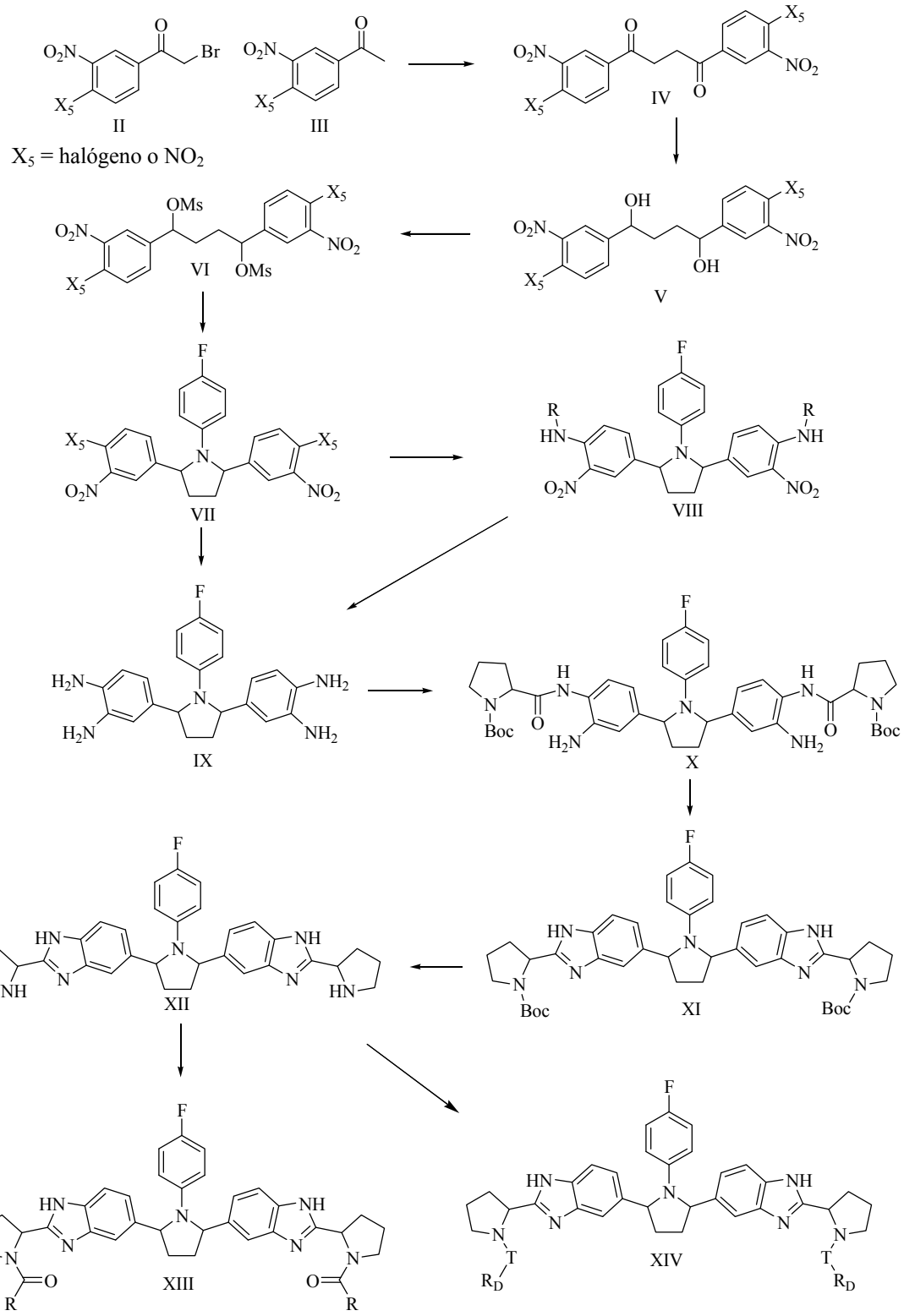
A modo de ejemplo no limitativo adicional, los compuestos de XIII se pueden preparar comenzando a partir de los compuestos de la fórmula II y de la fórmula III como se muestra en el esquema IV, donde X5 en la fórmula II y la fórmula III representa un halógeno (por ejemplo, Cl, Br o F) o un grupo nitro. Además, cada anillo fenilo puede estar sustituido con X13, en donde X13 es X5, H, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi. Las 1,4-dicetonas, tal como IV, se pueden preparar usando los métodos conocidos descritos previamente para la preparación de IV en el Esquema II. Las 1,4-dicetonas IV se pueden reducir en los 1,4-dioles, tal como V, por la acción de NaBH4, LiAlH4 o DIBAL. Como alternativa, se puede conducir una reducción enantioselectiva de 1,4-dicetona, tal como IV, mediante los métodos que se describieron previamente para la preparación de V en el esquema II. Según se describió para el Intermediario 20D, la reducción quiral puede proceder con una menor estereoselectividad con un sustituyente X13 adicional sobre el anillo fenilo. Los 1,4-dioles racémicos, enantioméricamente enriquecidos o meso V resultantes se pueden hacer reaccionar con cloruro de metansulfonilo o anhídrido metansulfónico para proveer el dimesilato VI. Como alternativa V

se puede convertir en un ditriflato o ditosilato mediante los métodos que se describieron previamente para el esquema II. El dimesilato, el ditriflato, el ditosilato o el dihaluro pueden reaccionar, de manera análoga al Esquema II, con una amina D–NH2 incluyendo, pero en un sentido no limitativo, las aminas que se describen o a las cuales se hace referencia en el Esquema II para dar VII. Cuando X5 en la fórmula VII es nitro, los grupos nitro se pueden reducir en el producto de tetramina IX usando Fe en la presencia de NH4Cl, HCl o ácido acético o con un agente reductor de hidruro, tal como borohidruro de sodio (con o sin la adición de una sal de un metal de transición, tal como BiCl3, SbCl3, NiCl2, Cu2Cl2 o CoCl2) en un solvente, tal como etanol o THF. Como alternativa, VII (X5 = nitro) se puede reducir en el producto de la fórmula IX por hidrogenación en la presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de paladio o platino o níquel Raney. Como alternativa, los compuestos VII, donde X5 = halógeno, se pueden hacer reaccionar con amoníaco (R = H) o una amina que lleva un grupo protector adecuado (R = bencilo sustituido, tal como 4-metoxibencilo o 2,4 dimetoxibencilo o R = alilo). Los productos resultantes VIII se pueden tratar con un reactivo de utilidad para la eliminación del grupo protector R (catalizador de rodio tal como Rh(Ph3P)3Cl para R = alilo, tratamiento con un ácido tal como TFA o HCl para R = 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo, hidrogenólisis con un catalizador de Pd para R = bencilo sustituido) para dar el producto IX. La fórmula IX se puede hacer reaccionar con una prolina ácida adecuadamente protegida (se indica Boc, aunque puede sustituirse por Cbz, Troc o Fmoc) en la presencia de un reactivo de acoplamiento peptídico, tal como EDAC/HOBT, PyBOP, HATU, T3P o DEBPT, en un solvente tal como THF, DMF, diclorometano o DMSO, con o sin la adición de una base de amina, tal como N-metilmorfolina, base de Hunig, piridina, 2,6-lutidina o trietilamina, para dar la fórmula X como una mezcla de los productos de amida. Aunque la fórmula X muestra la reacción en un grupo NH2 específico, la reacción puede tener lugar en cualquier NH2. La conversión en el compuesto benzimidazol XI se puede efectuar por calentamiento de X en ácido acético (50-100 ºC). Como alternativa, XI se puede preparar mediante reacción de IX con un aldehído, seguido por tratamiento con un oxidante, tal como Cu(OAc)2 o MnO2 (véase Penning, et al., Bioorg. Med. Chem. 2008, 16, 6965-6975). Después de eliminar los grupos protectores Boc de XI (mediante tratamiento con un ácido, tales como TFA, HCl o ácido fórmico), los compuestos de la presente invención se pueden preparar por acoplamiento de la diamina XII resultante con un ácido de elección usando los reactivos y las condiciones de acoplamiento de péptidos estándar descritos previamente para el Esquema II para dar XIII. En cada Fórmula del Esquema IV 

se puede reemplazar por 

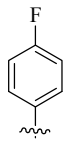
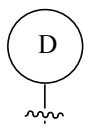
, donde D es como se definió previamente, y

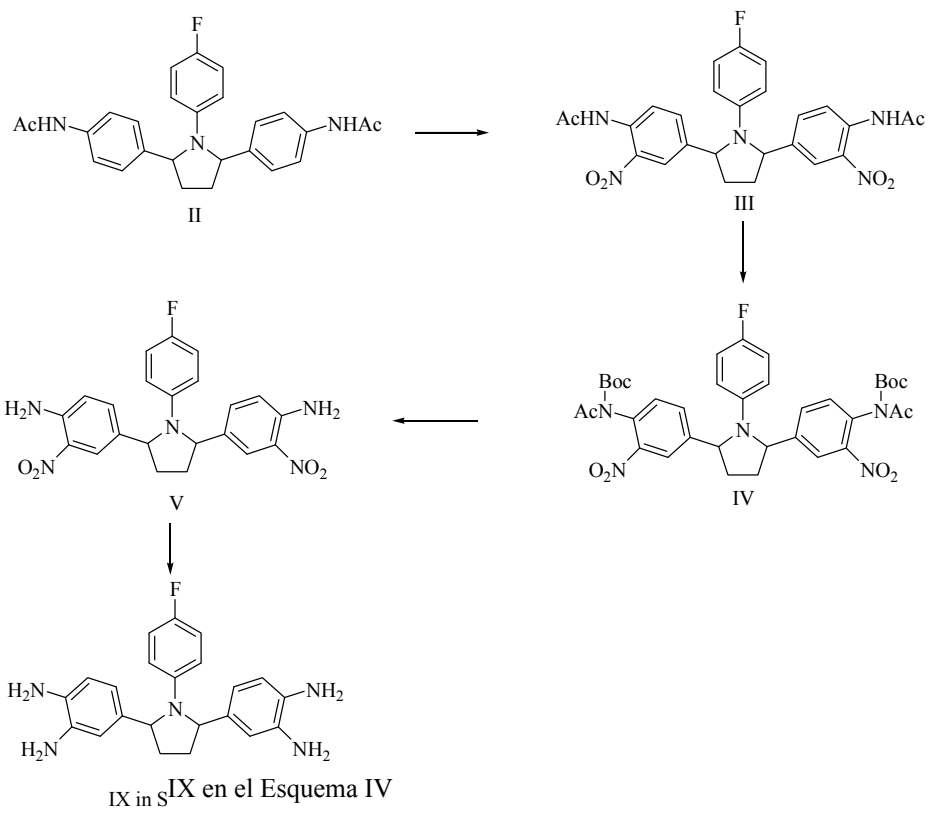
dichos compuestos se pueden preparar fácilmente de acuerdo con el proceso descrito en el Esquema IV. Los compuestos de la Fórmula XIV se pueden preparar de manera similar a partir de los compuestos de la Fórmula XII. Cuando son sometidos a los procesos de síntesis del Esquema IV, los dioles enantioméricamente enriquecidos V pueden producir mezclas que contienen cantidades variables de las pirrolidinas estereoisoméricas cis y trans VII. Las pirrolidinas estereoisoméricas se pueden separar de acuerdo con técnicas de cromatografía estándar. Como alternativa, dichas separaciones se pueden realizar en una etapa posterior del proceso de síntesis incluyendo los pasos de los Esquemas XIII y XIV, o después del paso final.



Esquema IV

Como alternativa IX, en el esquema IV, se puede preparar a partir de un compuesto de la fórmula II como se muestra en el esquema V. El compuesto VIII del esquema II se puede tratar con un agente de acilación, tal como cloruro de acetilo o anhídrido acético, para dar el compuesto II (Esquema V). La nitración del compuesto II para proveer III se puede conducir

usando métodos conocidos, tal como el tratamiento con ácido nítrico o nitrato de potasio en la presencia de un ácido tal como ácido sulfúrico o tratamiento con NO2BF4. La eliminación del grupo protector de acetamida se puede efectuar mediante tratamiento con anhídrido de Boc en la presencia de DMAP para dar IV, seguido por tratamiento sucesivo de IV con hidróxido (tal como NaOH, KOH o LiOH) para eliminar el grupo acetilo y un ácido fuerte, tal como TFA o HCl, para eliminar el grupo protector Boc y proveer V. Los grupos nitro en V se pueden reducir a grupos amino usando los métodos descritos previamente para el Esquema IV y proveer IX. En cada Fórmula del Esquema V  se puede reemplazar por  , donde D es como se definió previamente, y dichos compuestos se pueden preparar fácilmente de acuerdo con el proceso descrito en el Esquema V.

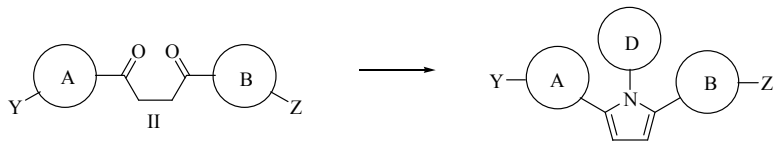


IX en el Esquema IV

Esquema V

Como aún otro ejemplo no limitativo adicional, los compuestos de la presente invención se pueden preparar comenzando a partir de los compuestos de la fórmula II como se muestra en el esquema VI, donde A, B, D, Y y Z son como se describieron previamente. Se puede hacer reaccionar un compuesto 1,4-dicetona de la fórmula II (preparada como se describió en el esquema III) con una amina incluyendo, pero en un sentido no taxativo, anilina, 3,5-difluoroanilina, 3,4-difluoroanilina, 4-fluoroanilina, 3-fluoroanilina, 4-trifluorometilanilina, 4-

cloroanilina, heteroarilaminas, alquilaminas cicloalquilaminas, bencilaminas sustituidas o alilamina, bajo condiciones catalizadas con ácido, tal como ácido acético, TFA, ácido fórmico o HCl, para dar los compuestos de la invención.



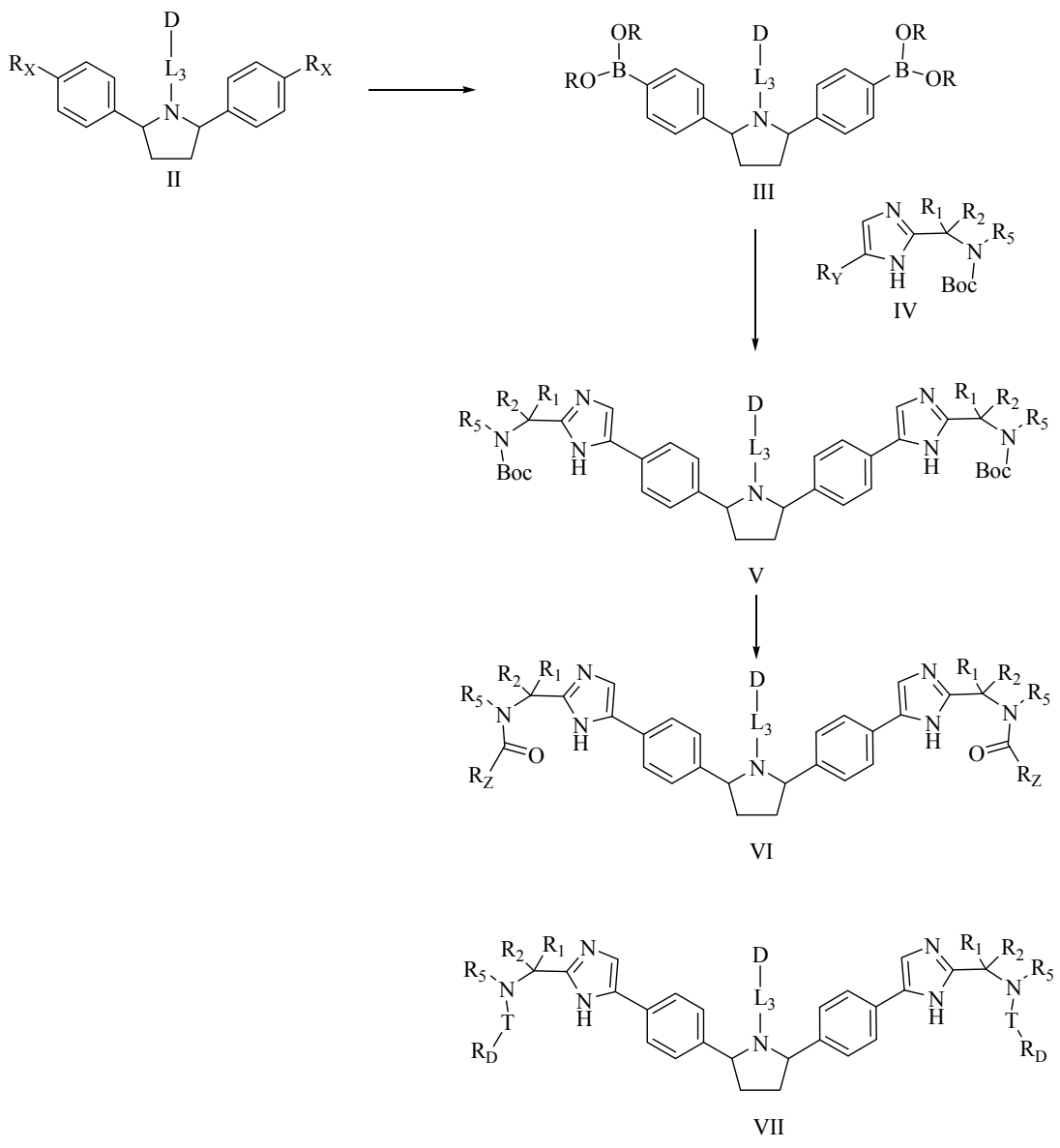
Esquema VI

A modo de ejemplo no limitativo adicional, los compuestos de la presente invención se pueden preparar a partir de un compuesto de la fórmula II como se muestra en el esquema VII. Un compuesto de la Fórmula II, donde RX es un halógeno, tal como bromo, cloro o iodo, o un triflato o un nonaflato se puede convertir en un ácido o éster borónico tal como de la Fórmula III, usando una química análoga a la del Esquema II para preparar VII (en el Esquema II); por ejemplo, comenzando con 1-(4-bromofenil)etanona y 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona. Un compuesto de la fórmula II, donde RX es un halógeno, tal como bromo, cloro o iodo, o un triflato o un nonaflato, se puede convertir en un ácido o éster borónico, tal como la fórmula III, (por ejemplo, un éster de pinacolato cíclico) donde R es hidrógeno, metilo, etilo o un éster de pinacolato cíclico. Por ejemplo, se puede transformar un compuesto de la Fórmula II en un compuesto de III mediante tratamiento con pinacol-borano en la presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, tris(dibencilidinacetona)paladio (0), y un ligando tal como, por ejemplo, tri-t-butilfosfina, en solventes tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano o tolueno a temperaturas que varían en un rango entre temperatura ambiente y aproximadamente 130°C. Como alternativa, el compuesto II se puede hacer reaccionar con bis(pinacolato)diboro en la presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, Combiphos-Pd6 (CombiPhos Catalysts, Inc. (NJ, EE.UU.), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) aducto de diclorometano o acetato de paladio en la presencia de un ligando tal como, por ejemplo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos), y una base tal como, por ejemplo, acetato de potasio en solventes tales como, por ejemplo, tolueno, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido a temperaturas entre aproximadamente 60 y aproximadamente 130°C para dar el compuesto III. Como alternativa, se puede hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un reactivo de organolitio, tal como n-BuLi, sec-BuLi o t-BuLi, seguido por reacción con borato de trimetilo o borato de trietilo, para dar un compuesto de la fórmula III.

Un compuesto de la fórmula III en el esquema VII se puede acoplar a un compuesto de la fórmula IV, donde RY es un halógeno, tal como bromo, cloro o iodo, bajo condiciones de reacción de Suzuki para proveer un compuesto de la fórmula V. Dichas condiciones incluyen, por ejemplo, el uso de un catalizador de paladio tal como, por ejemplo, tris(dibencilidinacetona)paladio (0), acetato de paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II),

tetrakis(trifenilfosfina)paladio o aducto de diclorometano y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II); una base tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, fosfato de potasio, t-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio o fluoruro de cesio; y un solvente tal como, por ejemplo, tolueno, etanol, agua o tetrahidrofurano, o mezclas de los mismos, calentados en un rango de temperaturas entre aproximadamente 40 y aproximadamente 130 °C.

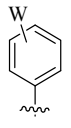
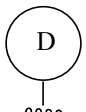
La eliminación de los grupos protectores Boc de V se puede efectuar por tratamiento con un ácido, tal como TFA, HCl o ácido fórmico. Determinados compuestos de la presente invención, tal como VI, se pueden preparar por acoplamiento de los compuestos de amino resultantes con un ácido de elección usando los reactivos de acoplamiento de péptidos estándar, tales como EDAC/HOBT, PyBOP, HATU o DEBPT, en un solvente tal como THF, DMF, diclorometano o DMSO, con o sin la adición de una base de amina tal como N-metilmorfolina, base de Hunig, piridina, 2,6-lutidina o trietilamina. Cada RZ es, de manera independiente, –LY'–M'–RD (por ejemplo, –LY–N(RB'')C(O)–LS–RE), y D, L3, R1, R2, R5 , LY, RB'', LS, RE , LY', M' y RD son como se definieron previamente. Como alternativa, la funcionalidad de T-RD se puede introducir de manera similar después de la eliminación de los grupos protectores Boc en V para dar los compuestos de la Fórmula VII.

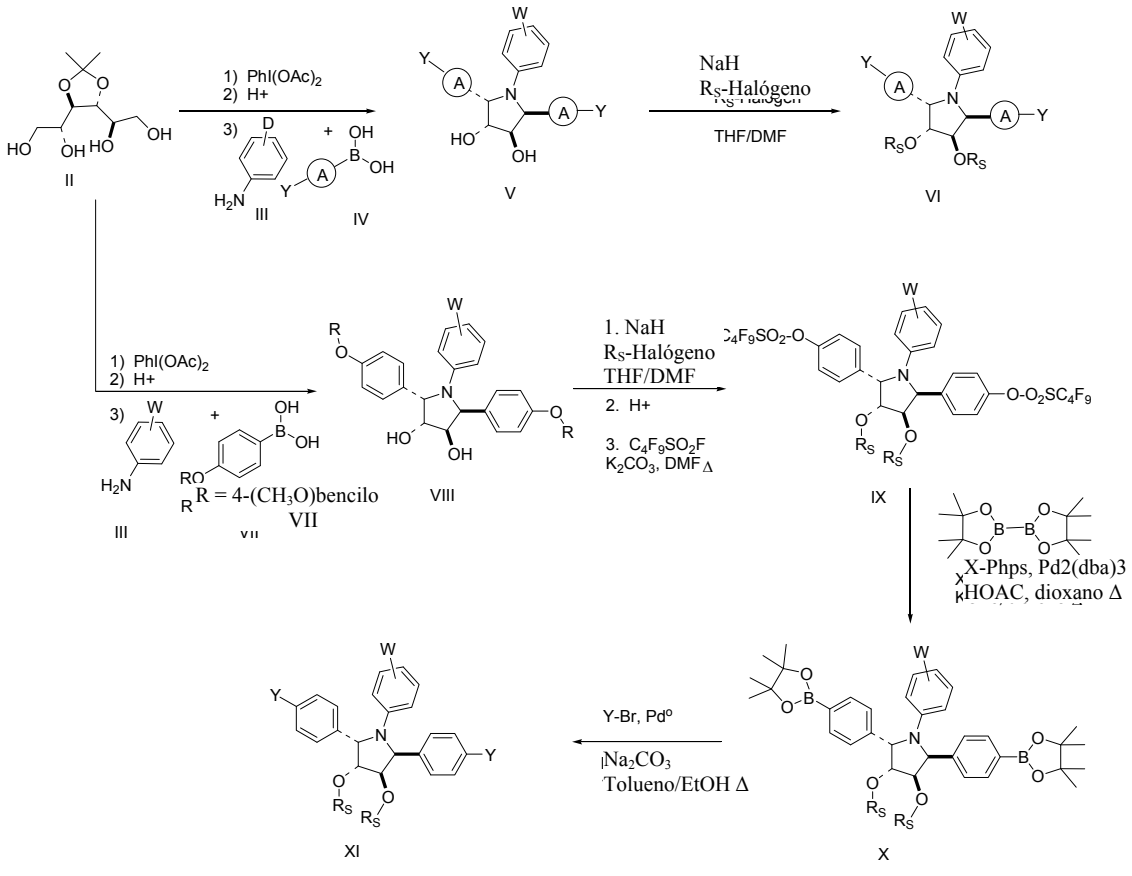


Esquema VII

A modo de otro ejemplo no limitativo, los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con el esquema VIII comenzando a partir del compuesto de la fórmula II, clivando inicialmente el diol a modo oxidativo seguido por una subsiguiente hidrólisis ácida de la acetonida. Este intermediario dialdehído es tratado luego con un boronato de arilo o ácido arilborónico (compuesto IV, donde A e Y son como se describieron previamente, o el compuesto VII) y anilina III (donde W es RM o J, y RM y J son como se definieron previamente) dando como resultado la formación de la fórmula V o de la fórmula VIII, respectivamente. La fórmula V se puede derivatizar por desprotonación de los grupos hidroxilo con una base fuerte, tal como hidruro de sodio, butillitio o hidruro de potasio, seguido por alquilación con RS-halógeno. Como alternativa, la fórmula VIII se puede desprotonar con una base fuerte (por ejemplo, hidruro de sodio) y alquilar con RS-halógeno, seguido por hidrólisis ácida de los grupos

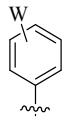
protectores de fenol. La sulfonilación de los fenoles con fluoruro de nonafluorobutilsulfonilo en la presencia de un agente neutralizante, tal como carbonato de potasio, en un solvente aprótico polar, tal como DMF, seguido por calentamiento, provee un compuesto de la fórmula IX. El boronato de la fórmula X es producido por calentamiento de la fórmula IX con bis(pinacolato)diboro en la presencia de X-phos y un catalizador de paladio, tal como Pd2(dba)3, y una base tal como acetato de potasio en un solvente orgánico, tal como dioxano. La fórmula X se derivativa además en un producto final por calentamiento de un heteroarilhaluro convenientemente sustituido en la presencia de un catalizador de paladio, tal como PdCl2(dppf), en la presencia de una base, tal como carbonato de sodio en una mezcla de tolueno y etanol.

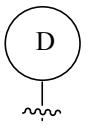
RS es como se definió previamente. En cada Fórmula del Esquema VIII  se puede reemplazar por  , donde D es como se definió previamente, y dichos compuestos se pueden preparar fácilmente de acuerdo con el proceso descrito en el Esquema VIII.



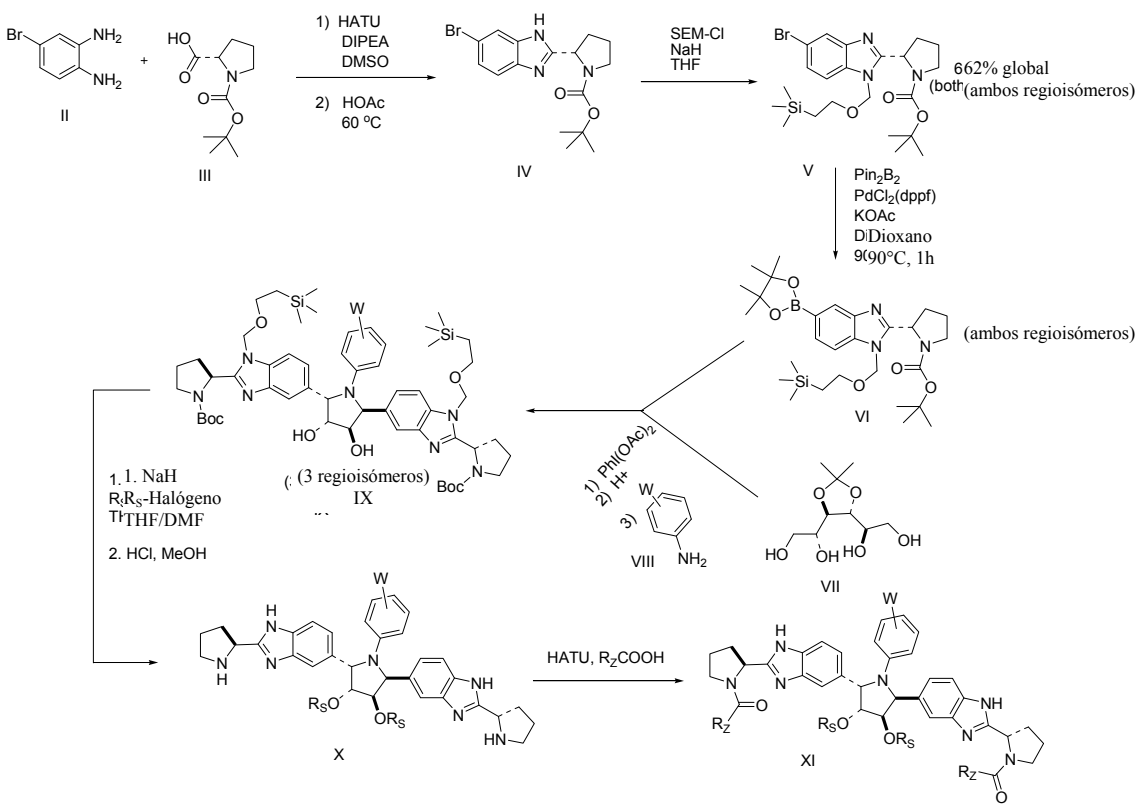
Esquema VIII

Como aún otro ejemplo no limitativo, los compuestos de la presente invención se pueden

preparar de acuerdo con el esquema IX comenzando a partir de los compuestos de la fórmula II y de la fórmula III. El ácido carboxílico de la fórmula III es activado para el acoplamiento usando reactivos tales como isobutilcloroformato, DCC, EDAC o HATU en la presencia de una base orgánica, tal como diisopropiletilamina. Con la activación, se agrega la dianilina de la fórmula II a la reacción, con el aislamiento de un intermediario amida, que se calienta en ácido acético, preferiblemente a 60 oC, para dar el compuesto de la fórmula IV. El benzimidazol de la fórmula IV es tratado con SEM-Cl en la presencia de una base en un solvente aprótico, tal como THF, dando como resultado dos regioisómeros de benzimidazol protegidos V. Los ésteres boronato VI se producen por calentamiento de la fórmula V con bis(pinacolato)diboro en la presencia de un catalizador de paladio, tal como PdCl2(dppf), X-Phos, y una base tal como acetato de potasio en un solvente orgánico, tal como dioxano. El calentamiento permite obtener ambos regioisómeros del benzimidazol VI. El diol VII es clivado de manera oxidativa seguido por una subsiguiente hidrólisis ácida de la acetonida. Este intermediario de dialdehído es tratado luego con un boronato de arilo VI y la anilina VIII (donde W es RM o J, y RM y J son como se definieron previamente) dando como resultado la formación de los regioisómeros 3-benzimidazol de la fórmula IX. La fórmula X se produce por desprotonación de los grupos hidroxilo con una base fuerte, tal como hidruro de sodio, butillitio o hidruro de potasio, seguido por alquilación con RS-halógeno, seguido por hidrólisis ácida de la pirrolidina y grupos protectores de benzimidazol, preferiblemente mediante tratamiento con un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico en un solvente de alcohol, tal como metanol. El ácido carboxílico RZ-COOH es activado para el acoplamiento usando reactivos tales como isobutilcloroformiato, DCC, EDAC o HATU en la presencia de una base orgánica, tal como diisopropiletilamina. Con la activación, la Fórmula X se agrega a la reacción, con el aislamiento de la Fórmula XI. En cada Fórmula del Esquema IX 

se puede reemplazar por 

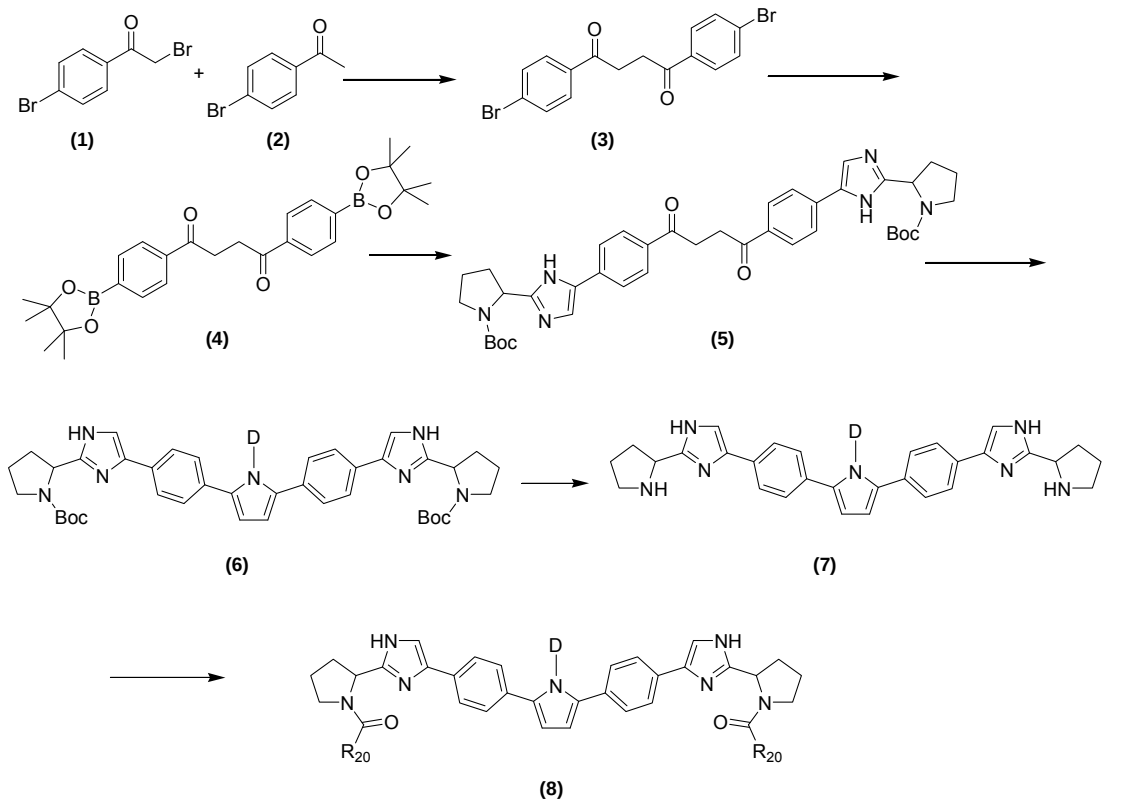
, donde D es como se definió previamente, y dichos compuestos se pueden preparar fácilmente de acuerdo con el proceso descrito en el Esquema IX.



Esquema IX

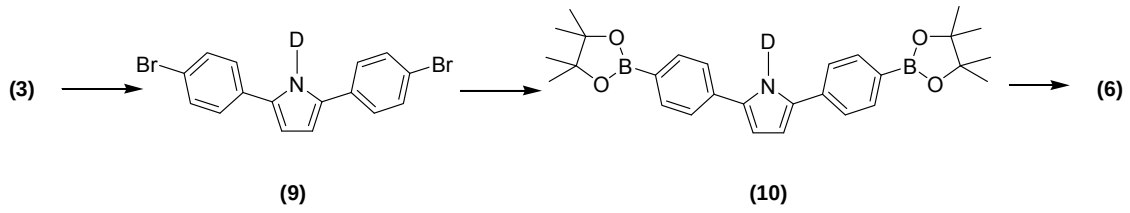
Determinados compuestos de la invención de la fórmula general (8), donde R20 es –LS'–M'–LS''–RD y D es como se describió previamente, se pueden preparar de acuerdo con los métodos del esquema X. La bromoalquilcetona (1) se puede hacer reaccionar con una arilalquilcetona (2) usando las condiciones mediadas por un ácido de Lewis, descritas previamente en el esquema II, para dar la diarildicetona (3). La dicetona (3) se puede convertir en el bisboronato (4) por reacción con bis(pinacolato)diborano en la presencia de una base, tal como acetato de potasio, un catalizador, tal como PdCl2(dppf)-CH2Cl2, en un solvente, tal como DMSO, dimetoxietano o dioxanos, con calentamiento a una temperatura de 60-100 °C. El bisboronato (4) se puede convertir en el intermediario (5) por reacción de Suzuki usando, de manera análoga, las condiciones de Suzuki que se describieron en el esquema VII. El intermediario (5) se puede convertir en (6) por reacción con una amina D–NH2 bajo condiciones análogas a las descritas en el esquema VI. Por ejemplo, la reacción de (5) con D–NH2 en la presencia de un ácido tal como, pero en un sentido no taxativo, TFA, en un solvente tal como, pero en un sentido no taxativo, tolueno y con calentamiento hasta 110 °C puede proporcionar los intermediarios de la estructura general (6). Los compuestos (6) se pueden convertir en los compuestos de las fórmulas generales (7) y luego (8) usando, de manera análoga, los métodos que se describen en el esquema VII. Como alternativa, la funcionalidad de T-RD se puede introducir de manera similar en los compuestos de la Fórmula (7) para dar los compuestos de la

Fórmula (X-1).



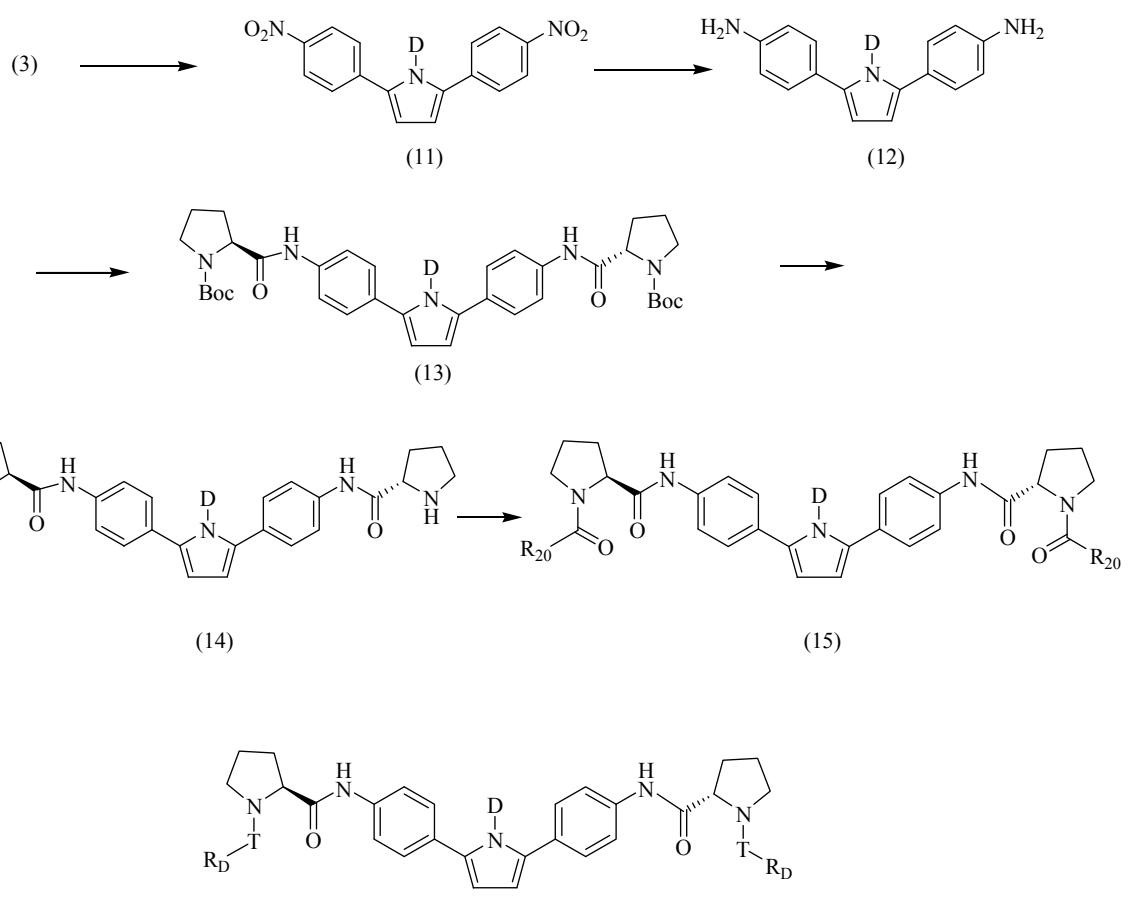
Esquema X

Los intermediarios (6) también se pueden preparar usando la ruta representada en el esquema XI. El intermediario (3) se puede hacer reaccionar con una amina D–NH2 usando, de manera análoga, las condiciones que se describen en los esquemas VI y X para proveer los intermediarios (9), que se pueden convertir en (10) usando, de manera análoga, las condiciones que se describieron previamente en el esquema X; y, a su vez, (10) se puede convertir en los compuestos (6) usando las condiciones de la reacción de Suzuki que se describen en el esquema VII.



Esquema XI

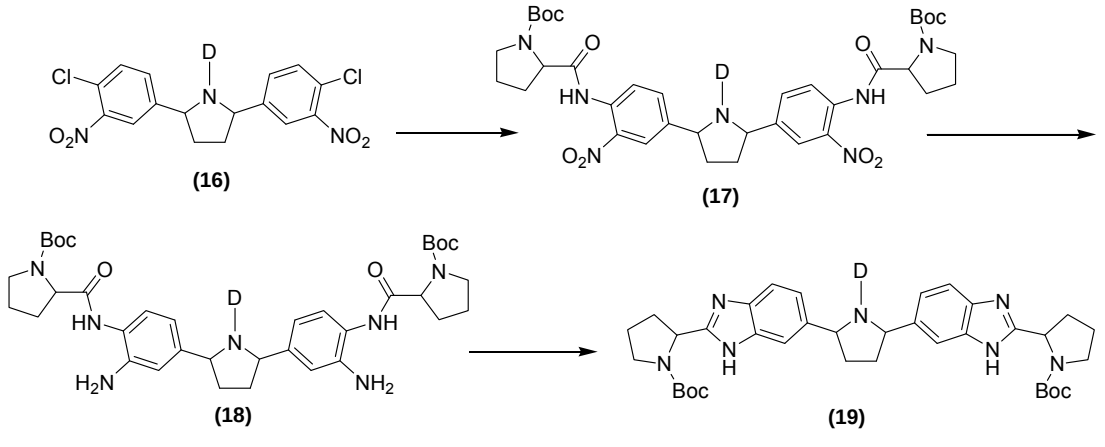
A modo de otro ejemplo no limitativo, los compuestos de la invención de la fórmula general (15), donde R20 es –LS'–M'–LS''–RD y D es como se describió previamente, se pueden preparar como se muestra en el esquema XII. Se puede hacer reaccionar un compuesto 1,4-dicetona (3) con una amina D-NH2, bajo condiciones catalizadas por ácidos, tales como ácido acético, TFA, ácido fórmico o HCl, para dar los compuestos (11). Por ejemplo, se puede hacer reaccionar una dicetona (3) (1 equivalente) con una anilina (1,2 equivalentes) y TFA (2 equivalentes) en un solvente, tal como tolueno, con calentamiento hasta una temperatura entre 80 y 120 °C aproximadamente para proveer los compuestos (11). Como alternativa, se puede hacer reaccionar una dicetona (3) con una anilina (aproximadamente 10 equivalentes) con calentamiento en ácido acético hasta 70 °C aproximadamente para proveer los compuestos (11). Las aminas que se pueden hacer reaccionar de acuerdo con la descripción precedente incluyen, pero en un sentido no limitativo, las aminas que se describen o a las cuales se hace referencia en el Esquema II como adecuadas para la reacción con el intermediario (5). Los compuestos de la Fórmula (11) se pueden convertir en los compuestos de la Fórmula (12) por reducción con hierro en la presencia de cloruro de amonio. Por ejemplo, la reacción de los compuestos (11) (1 equivalente) con hierro en polvo (aproximadamente 6 equivalentes) en la presencia de cloruro de amonio (aproximadamente 3 equivalentes) en una mezcla de solventes de etanol:THF:agua (1:1:0,25) a reflujo puede proveer los compuestos (12). La conversión de (11) en (12) también puede efectuarse mediante otros métodos descritos previamente en el Esquema II para convertir VII a VIII, por ejemplo por hidrogenación catalítica. Los compuestos (12) (1 equivalente) se pueden convertir en los compuestos (13) usando la condición de acoplamiento de péptidos descrita para la conversión de VIII en IX en el Esquema II, por ejemplo usando EDAC/HOBt (2 equivalentes) y un ácido apropiado en solventes, tal como DMF, a temperatura ambiente aproximadamente. Los compuestos (13) se pueden convertir en los compuestos (14) usando TFA/CH2Cl2 como se describió previamente para la conversión de IX en X en el Esquema II. Los compuestos (14) se pueden convertir en los compuestos (15) usando procedimientos análogos a los del Esquema II para convertir X en XI, tal como el procedimiento de acoplamiento, para convertir (12) en (13). Como alternativa, la funcionalidad de T-RD se puede introducir de manera similar en los compuestos de la Fórmula (14) para dar los compuestos de la Fórmula (XII-1).



(XII-1)

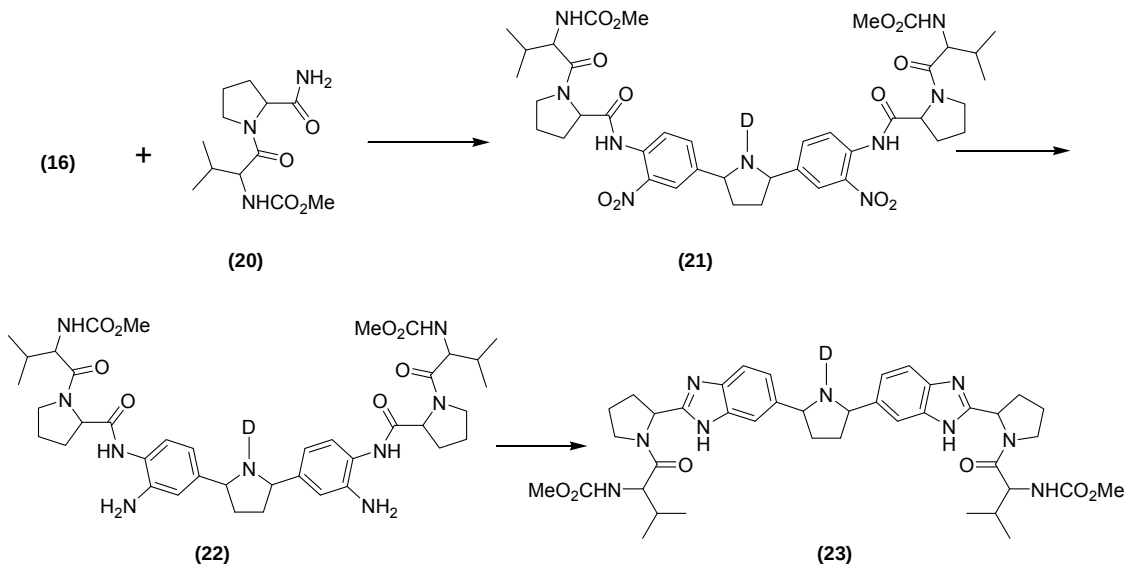
Esquema XII

Los compuestos de la fórmula general (19), donde D es como se describió previamente, se pueden preparar de acuerdo con los métodos del esquema XIII. Los compuestos de la fórmula general (16) se pueden convertir en los compuestos de la fórmula general (17) usando una reacción de Buchwald con 2-carbamoilpirrolidina-1-carboxilato de ter-butilo. Esta reacción de Buchwald se puede conducir en la presencia de una base (por ejemplo, carbonato de cesio), un catalizador de paladio (por ejemplo, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)), un ligando de fosfina (por ejemplo, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno) en un solvente tal como dioxano con calentamiento hasta 80-120 °C aproximadamente. El intermediario (17) se puede reducir en (18) y ciclar en (19) usando, de manera análoga, las condiciones que se describe en general en el esquema IV. Los compuestos (19) se pueden hacer reaccionar además como se ilustra en el esquema IV para proveer los compuestos de la invención. Cada anillo fenilo en las estructuras anteriores puede sustituirse por X13, en donde X13 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi. Las mezclas de pirrolidinas cis y trans estereoisoméricas en el Esquema XIII se pueden separar en los isómeros cis y trans usando técnicas cromatográficas estándar.



Esquema XIII

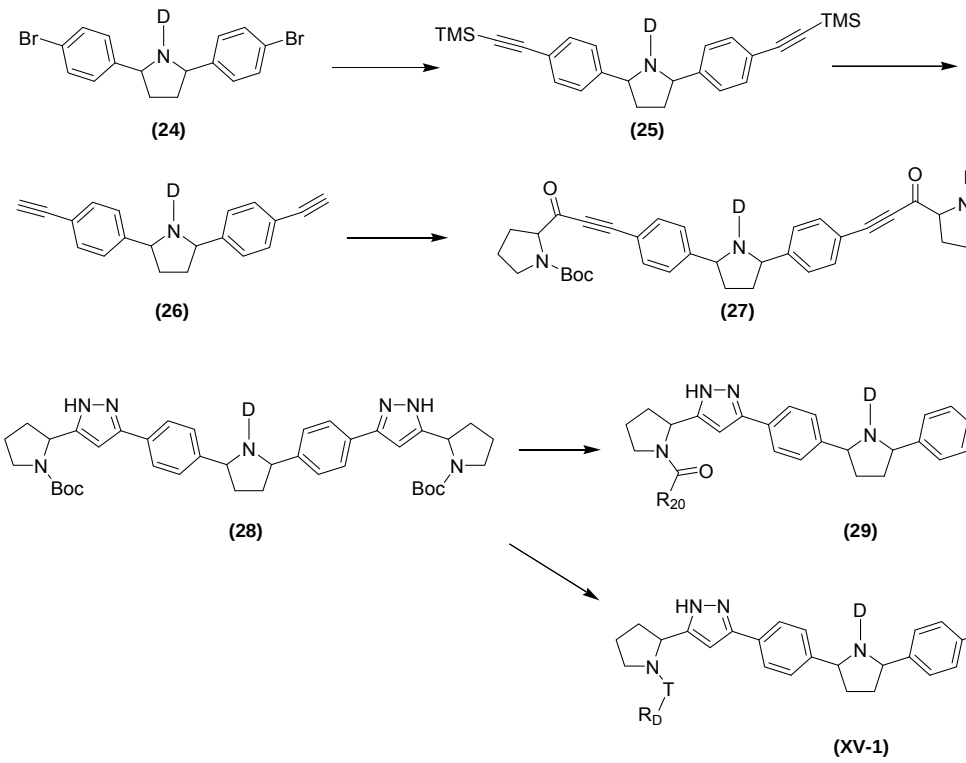
Determinados compuestos de la invención de la fórmula general (23), donde D es como se describió previamente, se pueden preparar de acuerdo con los métodos del esquema XIV. Los compuestos (16) se pueden hacer reaccionar con los compuesto (20) usando una reacción de Buchwald como se describe en general en el esquema XIII para proveer los compuestos (21). Los compuestos (21) se pueden reducir en los compuestos (22) y ciclar en (23) usando, de manera análoga, las condiciones que se describen en general en los esquemas precedentes.



Esquema XIV

Determinados compuestos de la invención de la fórmula general (29), donde R20 es –LS'–M'–LS''–RD y D es como se describió previamente, se pueden preparar de acuerdo con los métodos del esquema XV. Los compuestos de la fórmula (24) se pueden convertir en los compuestos de la fórmula (25) (reacción de Sonogashira) por reacción con trimetilsililacetileno, un catalizador de paladio (por ejemplo, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)), un catalizador de cobre (por ejemplo, ioduro de cobre(I)) y una base (por ejemplo, trietilamina), en donde también

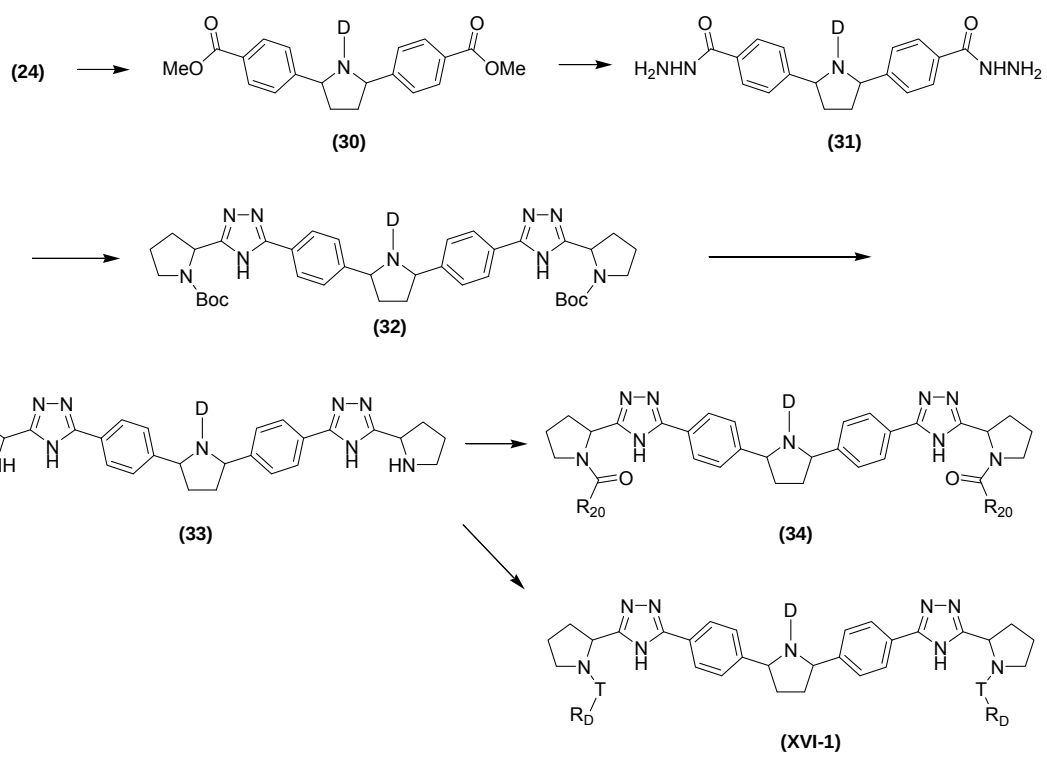
se puede usar una base de amina como solvente. Los compuestos (25) se pueden desililar en los compuestos (26) por reacción con una fuente de fluoruro (por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio) en un solvente tal como THF. Los compuestos (26) se pueden convertir en los compuestos (27) por formación del dianión de (26) con n-butillitio y subsiguiente reacción con una amida de Weinreb (por ejemplo, N-(ter-butoxicarbonil)-L-prolin-N'-metoxi-N'-metilamida). Esta reacción se puede conducir en un solvente apropiado tal como THF o dimetoxietano. Los compuestos (27) se pueden convertir en los compuestos (28) por reacción con hidrazina en un solvente tal como etanol. Los compuestos (28) se pueden convertir en los compuestos (29) usando los métodos que se describieron en general en los esquemas precedentes. Como alternativa, la funcionalidad de T-RD se puede introducir de manera similar en los compuestos de la Fórmula (28) para dar los compuestos de la Fórmula (XV-1).



Esquema XV

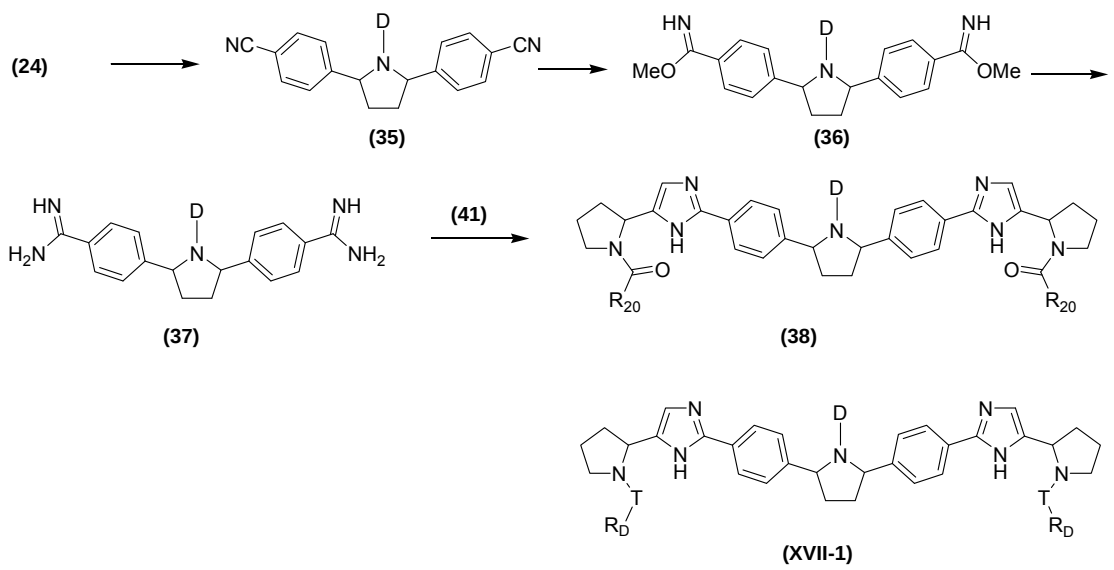
Determinados compuestos de la invención de la fórmula general (34), donde R20 es –LS'–M'–LS''–RD y D es como se describió previamente, se pueden preparar de acuerdo con los métodos del esquema XVI. Los compuestos (24) se pueden convertir en los compuestos (30) por reacción de (24) con CO(g) bajo presión (60 psi aproximadamente) en la presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, PdCl2(dppf)) en metanol como solvente y con calentamiento hasta alrededor de 100 °C. Los compuestos (30) se pueden convertir en los compuestos (31) por reacción con hidrazina en un solvente, tal como metanol, con calentamiento hasta aproximadamente 60-80 °C. Los compuestos (31) se pueden convertir en

los compuestos (32) por reacción con N-Boc-2-ciano-pirrolidina en la presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio) en un solvente, tal como butanol, y con calentamiento hasta alrededor de 150 °C con irradiación en un reactor de microondas. Los compuestos (32) se pueden desproteger en los compuestos (33) y acilar en (34) usando, de manera análoga, las condiciones que se describen en general en los esquemas precedentes. Como alternativa, la funcionalidad de T-RD se puede introducir de manera similar en los compuestos de la Fórmula (33) para dar los compuestos de la Fórmula (XVI-1).



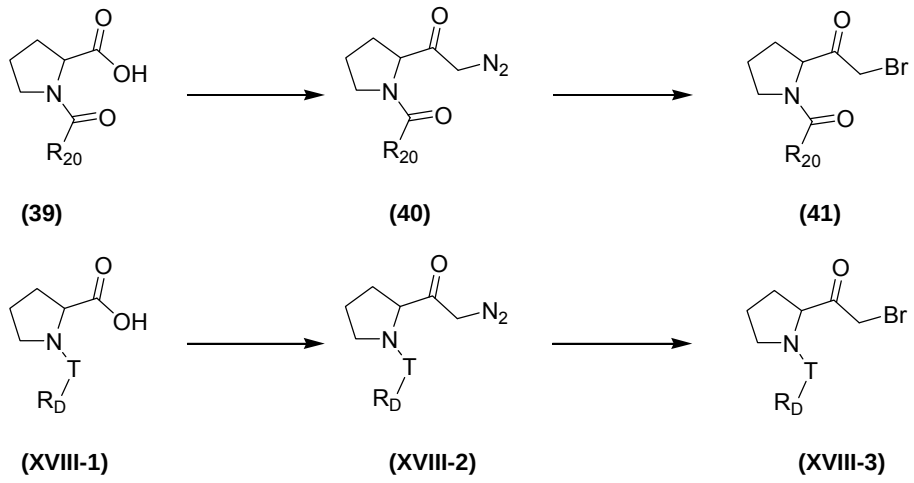
Esquema XVI

Determinados compuestos de la invención de la fórmula general (38), donde R20 es –LS'–M'–LS''–RD y D es como se describió previamente, se pueden preparar de acuerdo con los métodos del esquema XVII. Los compuestos de la fórmula (24) se pueden convertir en los compuestos (35) por reacción con CuCN en un solvente, tal como DMF, y con calentamiento hasta aproximadamente 160 °C con irradiación de microondas. Los compuestos (35) se pueden convertir en los compuestos (36) por reacción con HCl(g) en metanol anhidro a 0 °C con calentamiento hasta temperatura ambiente. Los compuestos (36) se pueden convertir en los compuestos (37) por reacción con NH3(g) en metanol anhidro a 0 °C con calentamiento hasta temperatura ambiente. Los compuestos (37) se pueden convertir en los compuestos (38) por reacción con (41) en THF en la presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio). Como alternativa, la funcionalidad de T-RD se puede introducir de manera similar en los compuestos de la Fórmula (33) para dar los compuestos de la Fórmula (XVII-1).



Esquema XVII

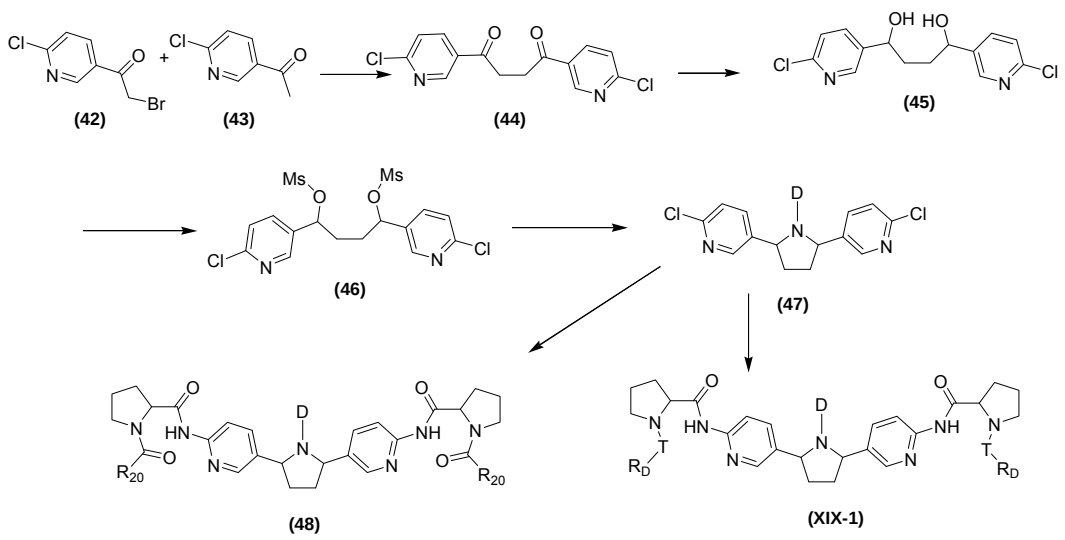
Los compuestos de la fórmula (41), donde R20 es –LS'–M'–LS''–RD, se pueden preparar usando los métodos del esquema XVIII. Los compuestos (39) se pueden convertir en los compuestos (40) por reacción sucesiva de (39) con isobutilcloroformiato en THF a 0 °C seguido por diazometano. Los compuestos (40) se pueden convertir en los compuestos (41) por reacción con HBr en ácido acético. De manera similar, los compuestos de la Fórmula (XVIII-1) se pueden convertir en los compuestos de la Fórmula (XVIII-2) y luego (XVIII-3), en donde T-RD son como se definieron previamente.



Esquema XVIII

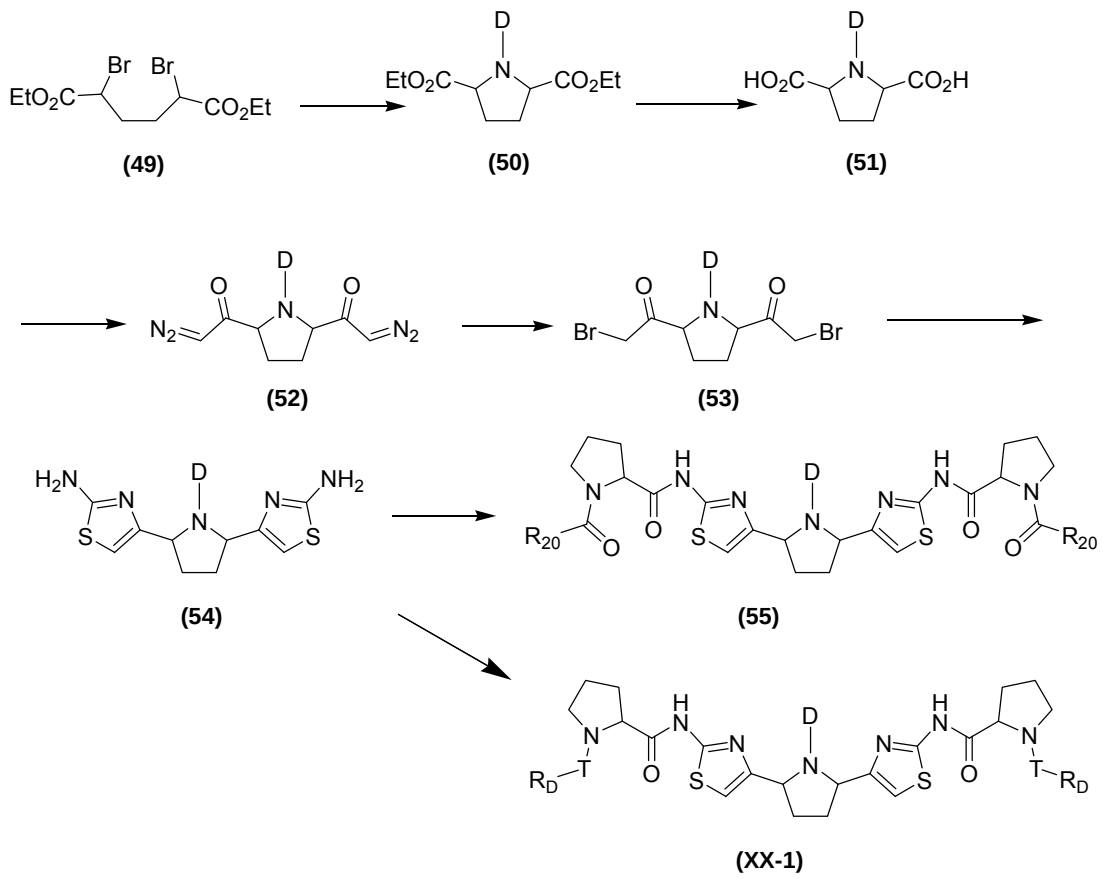
Determinados compuestos de la invención de la fórmula general (48), donde R20 es –LS'–M'–LS''–RD y D es como se describió previamente, se pueden preparar de acuerdo con los métodos del esquema XIX. El compuesto (42) se puede hacer reaccionar con el compuesto (43) usando, de manera análoga, las condiciones mediadas por ácido de Lewis que se describieron previamente en el esquema II para proveer el compuesto (44). El compuesto (44)

se puede convertir sucesivamente en el diol (45), el mesilato (46) y el intermediario cíclico (47) usando, de manera análoga, las condiciones del esquema II. Los compuestos (47) se pueden convertir en los compuestos (48) por reacción con (20) bajo condiciones de Buchwald, tales como las indicadas en el esquema XIV y que se describen en el esquema XIII. Como alternativa, la funcionalidad de T-RD, en donde T y RD son como se definieron previamente, se puede introducir de manera similar en los compuestos de la Fórmula (47) para dar los compuestos de la Fórmula (XIX-1).



Esquema XIX

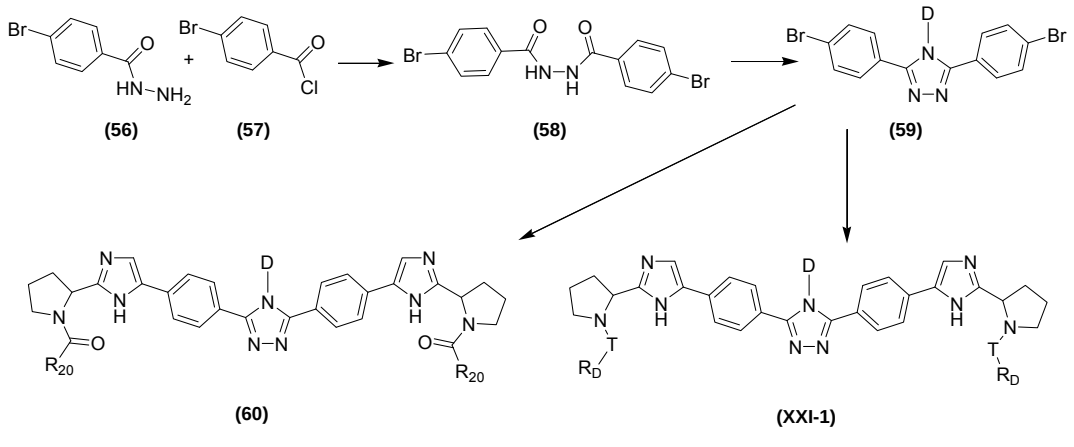
Determinados compuestos de la invención de la fórmula general (55), donde R20 es –LS'–M'–LS''–RD y D es como se describió previamente, se pueden preparar de acuerdo con los métodos del esquema XX. Se puede hacer reaccionar meso-2,5-dibromoadipato de dietilo (49) con una amina D–NH2 en un solvente, tal como THF, dioxano o dimetoxietano, con calentamiento a una temperatura de 50-100 °C para dar los compuestos (50). Los compuestos (50) se pueden convertir en (51) por hidrólisis alcalina con una base (por ejemplo, NaOH, KOH) en un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol) y una mezcla agua como solvente. Los compuestos (51) se pueden convertir en (52) por reacción primero con cloruro de oxalilo y tratamiento del intermediario de cloruro ácido con diazometano a 0 °C. Los compuestos (52) se pueden convertir en (53) por reacción con HBr acuoso. Los compuestos (53) se pueden convertir en los compuestos (54) por reacción con tiourea en etanol o un solvente similar. Los compuestos (54) se pueden convertir en los compuestos (55) usando, de manera análoga, las condiciones que se describieron previamente en el esquema II. De manera similar, la funcionalidad de T-RD, en donde T y RD son como se definieron previamente, se puede introducir en los compuestos de la Fórmula (54) para dar los compuestos de la Fórmula (XX-1).



(49) (50) (51) (52) (53) (54) (55) (XX-1)

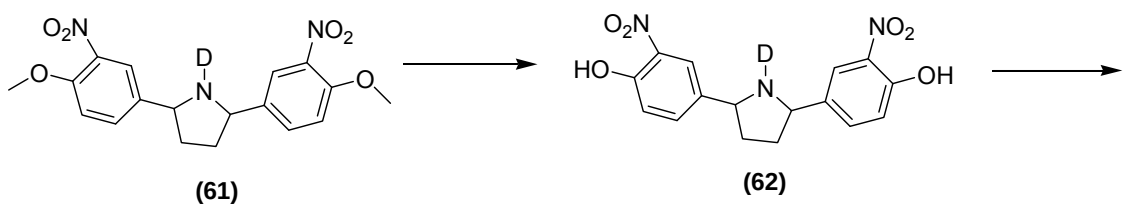
Esquema XX

Determinados compuestos de la invención de la fórmula general (60), donde R20 es –LS'–M'–LS''–RD y D es como se describió previamente, se pueden preparar de acuerdo con los métodos del esquema XXI. El compuesto (56) se puede hacer reaccionar con el compuesto (57) en piridina con calentamiento hasta aproximadamente 135 °C para formar el compuesto (58). El compuesto (58) se pueden convertir en los compuestos (59) por reacción de una amina D-NH2 con POCl3 seguido por adición de (58) y calentamiento a aproximadamente 200 °C en 1,2-diclorobenceno. Los compuestos (59) se pueden convertir en los compuestos (60) usando, de manera análoga, las condiciones que se describieron previamente en el esquema VII. De manera similar, la funcionalidad de T-RD, en donde T y RD son como se definieron previamente, se puede introducir en los compuestos de la Fórmula (59) para dar los compuestos de la Fórmula (XXI-1).



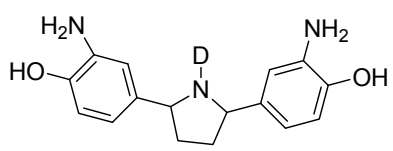
Esquema XXI

Determinados compuestos de la invención de la fórmula general (66), donde R20 es –LS'–M'–LS''–RD y D son como se describieron previamente, se pueden preparar de acuerdo con los métodos del esquema XXII. Los compuestos de la fórmula general (61) se pueden hacer reaccionar con tribromuro de boro en diclorometano a 0 °C para dar los compuestos (62), que pueden someterse luego a condiciones de hidrogenación usando óxido de platino(II) para dar los compuestos (63). El acoplamiento entre los compuestos (63) y los derivados prolina (64) se puede llevar a cabo usando las condiciones de acoplamiento estándar que se describieron previamente para dar los compuestos (65), que se pueden convertir en (66) por la acción de dietilazodicarboxilato y trifenilfosfina en THF.



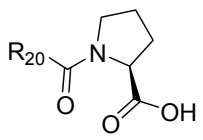
(61)

(62)

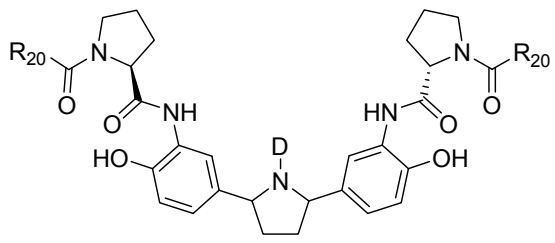


(63)

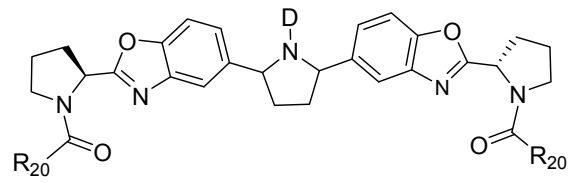
+



(64)



(65)

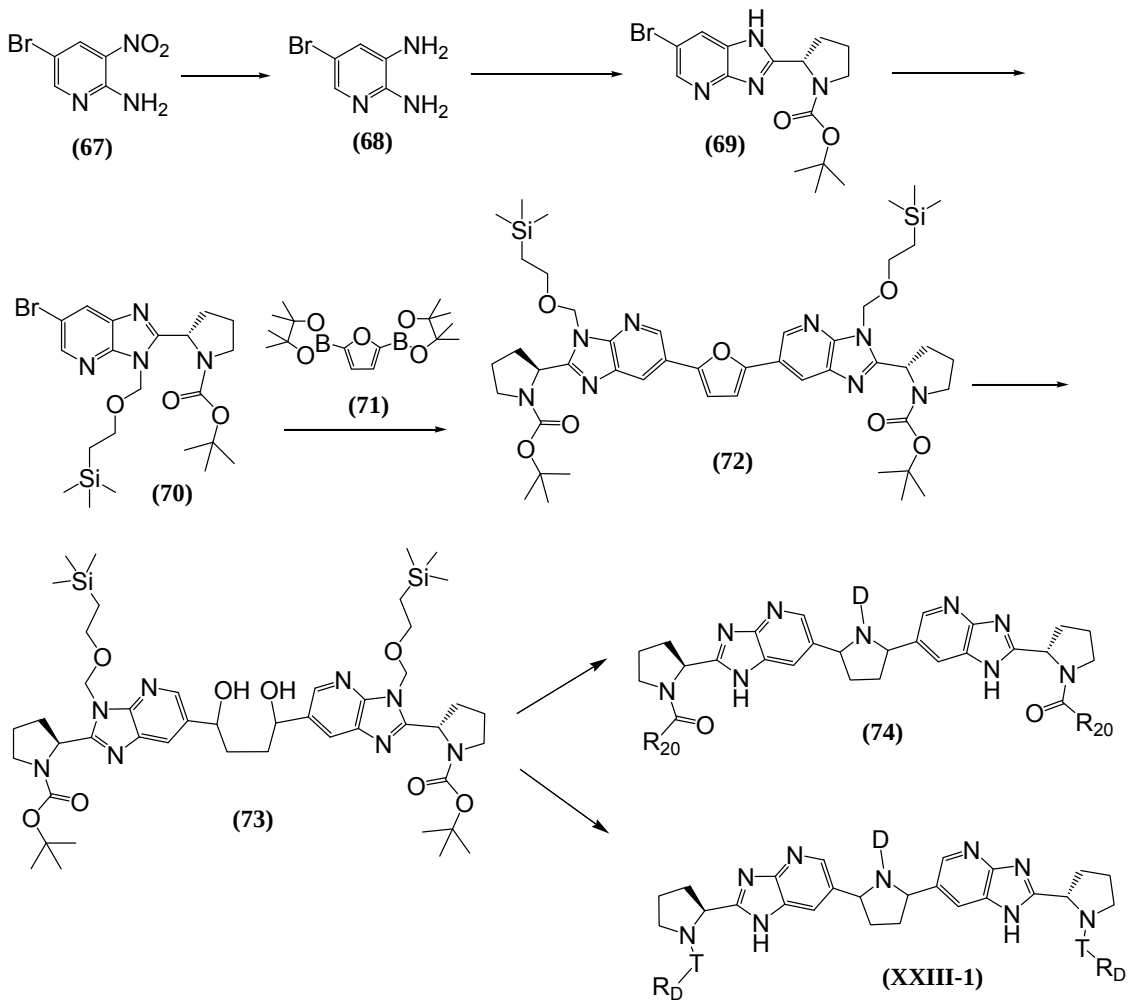


(66)

Esquema XXII

Determinados compuestos de la invención de la fórmula general (74), donde R20 es –LS'–M'–LS''–RD y D es como se describió previamente, se pueden preparar de acuerdo con los métodos del esquema XXIII. El compuesto (67) se puede convertir en (68) por reducción del grupo nitro usando cloruro de estaño(II) en etanol. El compuesto (69) se puede obtener a partir de (68) mediante acoplamiento de péptidos con Boc-prolina, seguido por calentamiento de la amida resultante en ácido acético a 80 °C. El compuesto (69) se puede hacer reaccionar con SEM-Cl y diisopropiletilamina en diclorometano para dar (70), que se puede acoplar con (71) usando un catalizador de paladio, tal como PXPd, usando una base, tal como fluoruro de cesio en un solvente, tal como N,N-dimetilformamida a 100 °C para dar (72). El compuesto (72) se puede convertir en (73) por reacción con Selectfluor en una mezcla de THF y agua, seguido por hidrogenación usando Pt sobre carbón 3% en acetato de etilo y luego reducción usando borohidruro de sodio en metanol. El compuesto (73) se puede hacer reaccionar con cloruro de metansulfonilo y trietilamina en diclorometano a -10 °C, seguido por adición de una amina (H2N-D) para dar un intermediario que se puede convertir en (74) por desprotección usando HCl 4 N

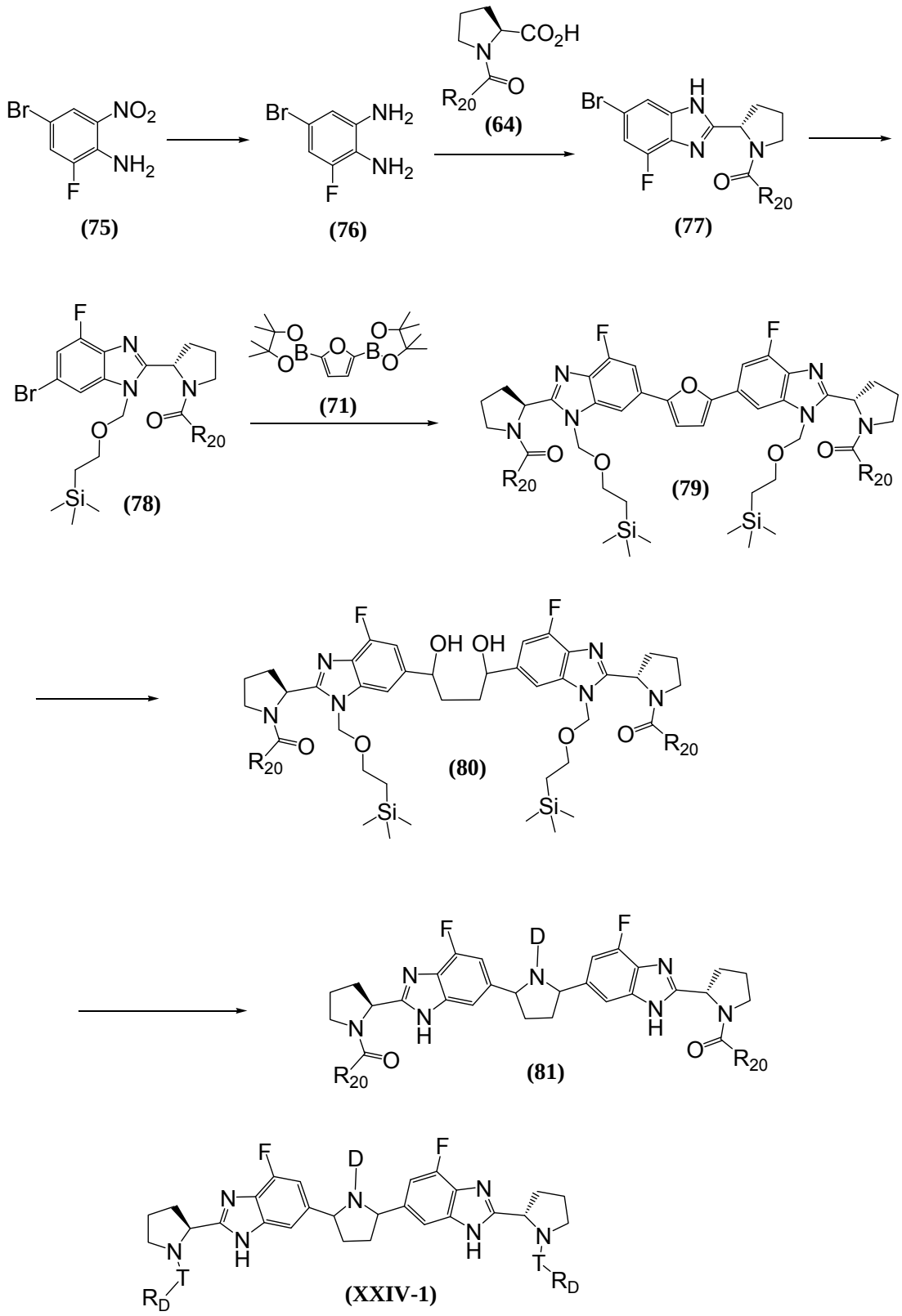
en 1,4-dioxano y luego acoplamiento con R20CO2H usando los procedimientos de acoplamiento de péptidos que se describieron previamente. De manera similar, la funcionalidad de T-RD, en donde T y RD son como se definieron previamente, se puede introducir en los compuestos de la Fórmula (73) para dar los compuestos de la Fórmula (XXIII-1).



Esquema XXIII

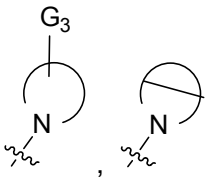
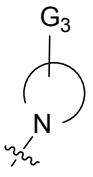
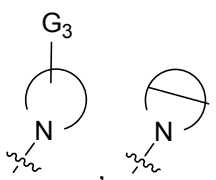
Determinados compuestos de la invención de la fórmula general (81), donde R20 es –LS'–M'–LS''–RD y D es como se describió previamente, se pueden preparar de acuerdo con los métodos del esquema XXIV. El compuesto (75) se puede convertir en (76) usando SnCl2 en etanol. Además, el anillo fenilo del compuesto (75) puede sustituirse con X13 en cualquier posición sustituido por hidrógeno o flúor, en donde X13 es H, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi, y dichos compuestos se utilizan en la subsiguiente secuencia. El acoplamiento de (76) con (64) usando los procedimientos de acoplamiento de péptidos que se describieron previamente para dar una amida que se puede calentar en ácido acético a 100 °C para dar (77). El compuesto (77) se puede hacer reaccionar con SEM-Cl y diisopropiletilamina en diclorometano para dar (78). A efectos de una ilustración conveniente, los SEM grupos

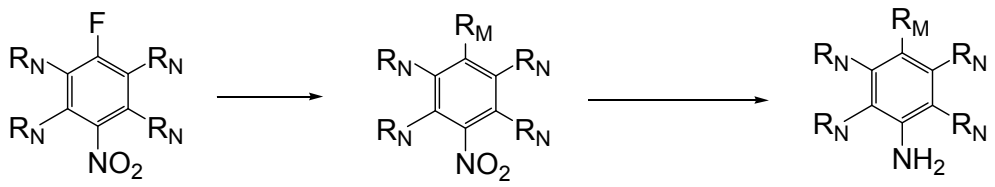
protectores SEM sobre los benzimidazoles se muestran unidos a nitrógenos particulares del benzimidazol. Las posiciones de substitución reales de los grupos SEM pueden ser en cualquier nitrógeno (es decir, (78) puede ser una mezcla de regioisómeros). En los subsiguientes compuestos (79) a (80), la isomería de posición del grupo SEM da como resultado mezclas de regioisómeros SEM que pueden ser separables o no. En la práctica, los regioisómeros SEM pueden pasar como mezclas. El compuesto (78) se puede hacer reaccionar con (71) como se describió previamente para dar (79). El compuesto (79) se puede convertir en (80) usando Selectfluor® en una mezcla de THF y agua, seguido por hidrogenación con Pt sobre carbón en acetato de etilo y reducción con borohidruro de sodio en metanol o condiciones de reducción quiral con (S) o (R) α,α-difenil-2-pirrolidinmetanol, dietilanilina borano y trimetilborano. El compuesto (80) se puede convertir en los compuestos (81) por mesilación con cloruro de metansulfonilo y trietilamina a temperaturas menores que 0 °C, seguido por reacción con una amina primaria H2N-D y desprotección usando HCl 4 N en 1,4-dioxano. De manera similar, la funcionalidad de T-RD, en donde T y RD son como se definieron previamente, se puede introducir en los compuestos de la Fórmula (77) para dar compuestos de la Fórmula (XXIV-1) al final de la secuencia de síntesis.



Esquema XXIV

Determinadas aminas, D–NH2, están representadas en los esquemas precedentes por la fórmula (84), y se pueden preparar de acuerdo con el método general que se muestra en el esquema XXV, en donde RN es como se definió previamente (por ejemplo, halógeno, alquilo,

haloalquilo) y RM es –N(RSRS') (por ejemplo, –NEt2), heterociclilo (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo,  etc.), en donde G3 es como se definió previamente,  es un heterociclo que contiene nitrógeno sustituido con G3, y  es un heterociclo bicíclico, con puente, que contiene nitrógeno) o –ORS (por ejemplo, –O–t-butilo, –O–isopropilo, etc.). Los fluoronitrobencenos (82) se pueden hacer reaccionar con una amina apropiada en la presencia de fosfato de potasio dibásico en un solvente, tal como DMSO, opcionalmente con calentamiento para dar los intermediarios (83), en donde RM es –N(RSRS') (por ejemplo, –NEt2) o heterociclilo (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo,  , etc.). Los fluoronitrobencenos (82) también se pueden hacer reaccionar con alcóxidos de metales alcalinos (por ejemplo, ter-butóxido de potasio) para dar los intermediarios (83), en donde RM es –ORS (por ejemplo, –O–t-butil, –O–isopropilo, etc.). Los intermediarios (83) se pueden convertir en (84) usando condiciones bien conocidas de reducción de grupos nitro. Por ejemplo, (83) se puede convertir en (84) por hidrogenación catalítica usando paladio sobre carbón. Como alternativa, (83) se puede convertir en (84) por reacción con hierro/cloruro de amonio en THF/metanol/agua como solvente. Otras condiciones para conducir la reducción de nitro incluyen las que se describieron en los esquemas precedentes y los que son conocidos en general por el especialista en el arte.

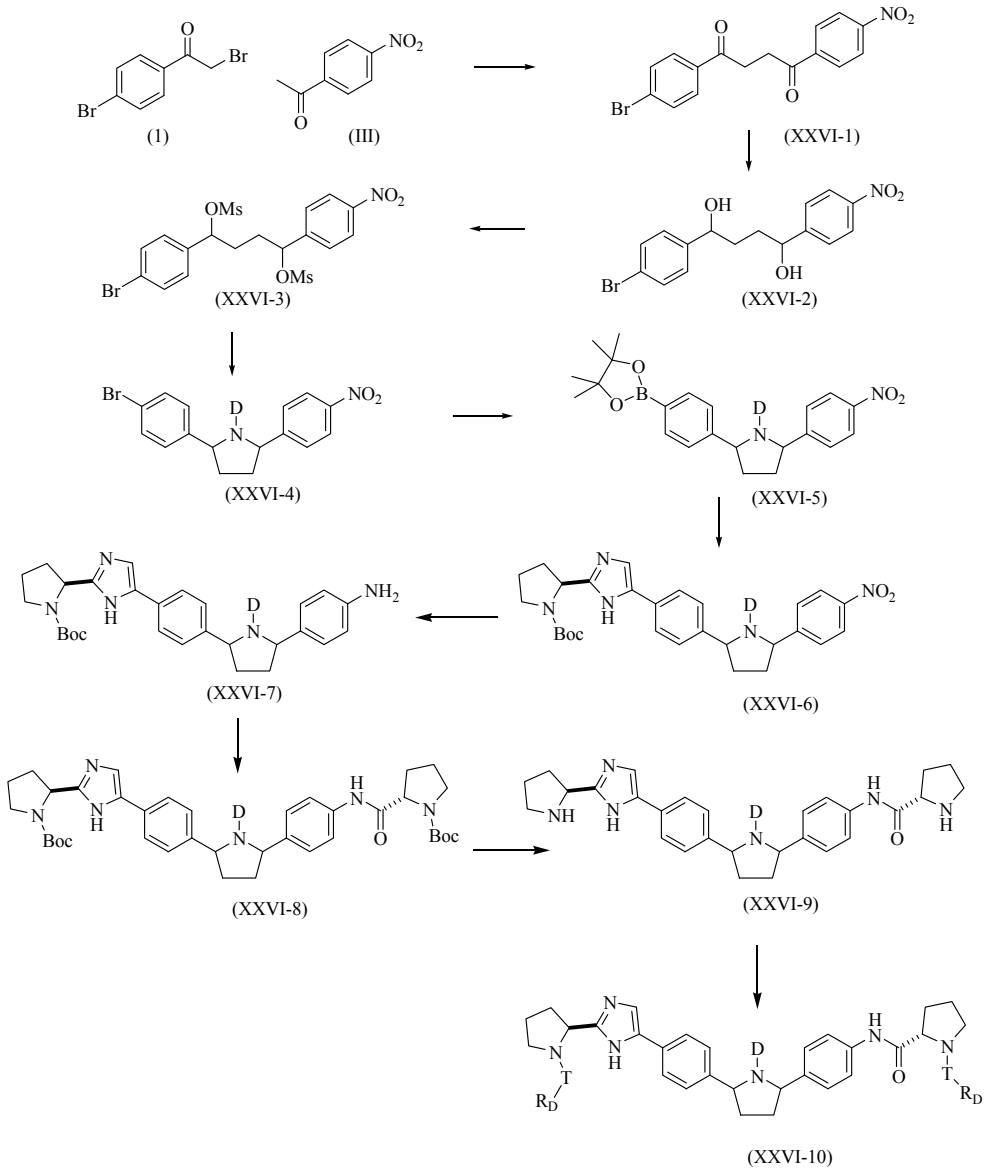


(82) **(83)** **(84)**

Esquema XXV

Determinados compuestos de la presente invención (XXVI-10) se pueden preparar como se muestra en general en el Esquema XXVI, donde D, T y RD son como se describió previamente. La reacción de los compuestos (1) con los compuestos (III), usando las condiciones que se describen en general en el Esquema II para la preparación de los compuestos (IV), puede proveer los compuestos dicetona (XXVI-1). Los compuestos (XXVI-1)

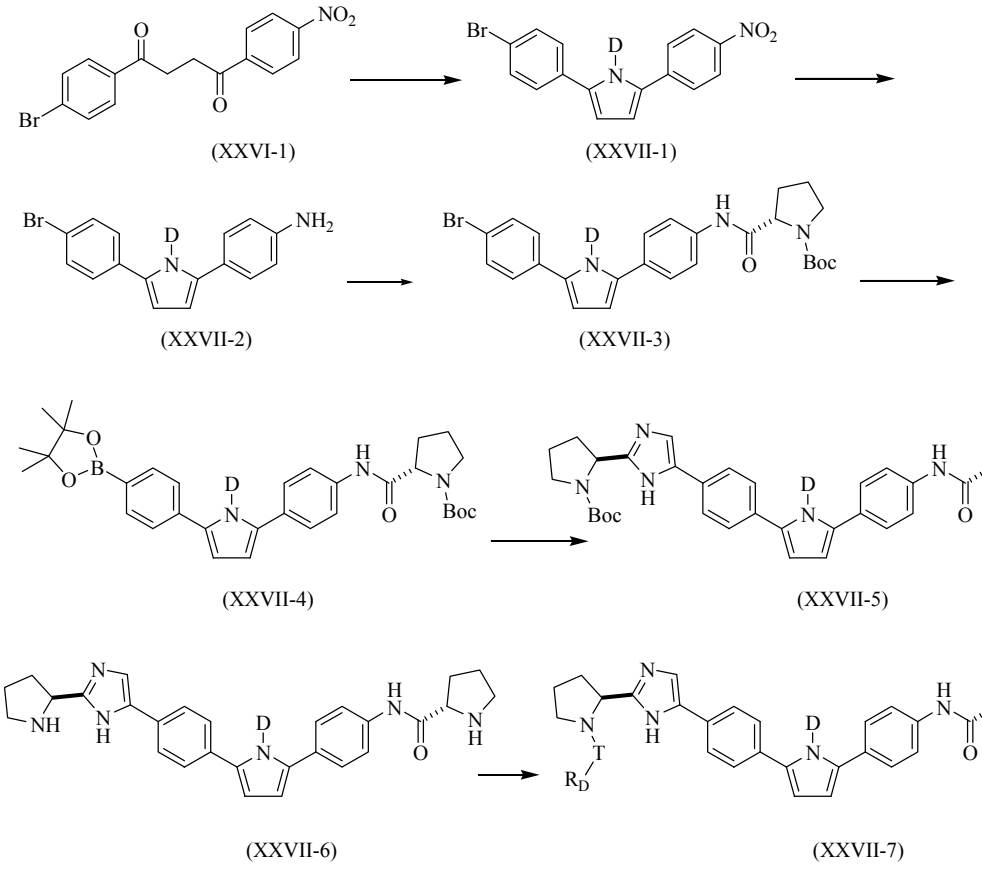
se pueden convertir en los compuestos (XXVI-2) usando las condiciones generales del Esquema II para la conversión de (IV) en (V). Los compuestos (XXVI-2) se pueden convertir en los compuestos (XXVI-3) usando las condiciones generales del Esquema II para la conversión de (V) en (VI). Los compuestos (XXVI-3) se pueden convertir en los compuestos (XXVI-4) usando las condiciones generales del Esquema II para la conversión de (VI) en (VII). Los compuestos de la Fórmula (XXVI-4) se pueden convertir en los compuestos (XXVI-5) usando las condiciones generales del Esquema VII para la conversión de (II) en (III). Los compuestos (XXVI-5) se pueden convertir en los compuestos (XXVI-6) usando las condiciones generales del Esquema VII para la conversión de (III) en (IV). Los compuestos (XXVI-6) se pueden convertir en los compuestos (XXVI-7) usando las condiciones generales del Esquema II para la conversión de (VII) en (VIII). Por ejemplo, los compuestos (XXVI-6) (1 equivalente) se pueden reducir con hidrógeno gaseoso (1 atm) en la presencia de PtO2 (aproximadamente 0,2 equivalentes) en un solvente tal como etanol:THF (1:1). Los compuestos (XXVI-7) se pueden convertir en los compuestos (XXVI-8) usando los métodos que se describen en general en el Esquema II para la conversión de (VIII) en (IX). Por ejemplo, la reacción de (XXVI-7) (1 equivalente) con ácido 1-(ter-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (1,5 a 3 equivalentes) y HATU (aproximadamente 1,6 equivalentes) en la presencia de diisopropiletilamina (3 equivalentes) en DMSO a temperatura ambiente aproximadamente puede proveer los compuestos (XXVI-8). Los compuestos (XXVI-8) se pueden convertir en los compuestos (XXVI-9) usando los métodos que se describen en general en el Esquema II para la conversión de (IX) en (X). Por ejemplo, la reacción de (XXVI-8) (1 equivalente) con HCl en dioxano a temperatura ambiente aproximadamente puede proveer los compuestos (XXVI-9). Los compuestos (XXVI-9) se pueden convertir en los compuestos (XXVI-10) mediante reacción con un ácido apropiado usando los métodos que se describen en general en el Esquema II para la conversión de (X) en (XI). Por ejemplo, la reacción de (XXVI-9) (1 equivalente) con ácido 2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (aproximadamente 2 a 3 equivalentes), HATU (aproximadamente 2,5 a 3,5 equivalentes) y diisopropiletilamina (aproximadamente 10 equivalentes) en un solvente tal como DMSO puede proveer los productos (XXVI-10).



Esquema XXVI

Determinados compuestos de la presente invención (XXVII-7) se pueden preparar como se muestra en general en el Esquema XXVII, donde D, T y RD son como se describió previamente. Los compuestos (XXVI-1) se pueden convertir en los compuestos (XXVII-1) usando las condiciones generales del Esquema XII para la conversión de (3) en (11). Los compuestos (XXVII-1) se pueden convertir en los compuestos (XXVII-2) por reducción usando las condiciones que se describieron en general previamente en el esquema II. Por ejemplo, se puede reducir (XXVII-1) (1 equivalente) con hierro en polvo (aproximadamente 6 equivalentes) y cloruro de amonio (aproximadamente 3 equivalentes) en etanol:THF:agua (1:1:0,25) con calentamiento hasta la temperatura de reflujo para proveer (XXVII-2). Los compuestos (XXVII-2) se pueden convertir en los compuestos (XXVII-3) usando las condiciones descritas previamente para la conversión de VIII en IX en el Esquema II, (12) en (13) en el Esquema XII o

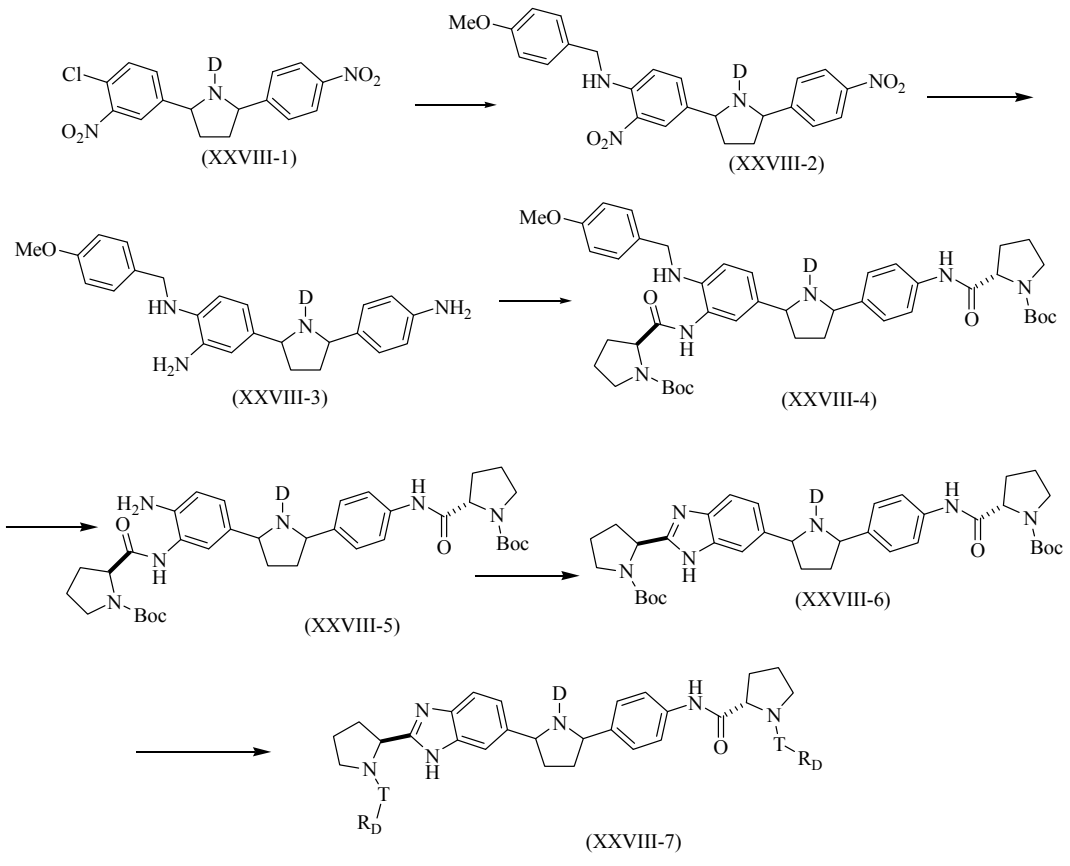
bien, (XXVI-7) en (XXVI-8) en el Esquema XXVI. Los compuestos (XXVII-3) se pueden convertir sucesivamente en los compuestos (XXVII-4) y (XXVII-5) usando los métodos y las condiciones que se describen en general en el Esquema VII para la conversión de (II) en (III) en (V). Los compuestos (XXVII-5) se pueden convertir sucesivamente en los compuestos (XXVII-6) y (XXVII-7) usando los métodos y las condiciones que se describen previamente de manera general, por ejemplo usando los métodos para convertir (IX) en (X) en (XI) en el Esquema II.



Esquema XXVII

Determinados compuestos de la invención de la fórmula general (XXVIII-7), donde D, T y RD son como se describió previamente, se pueden preparar de acuerdo con la secuencia del Esquema XXVIII. Los compuestos (XXVIII-1) se pueden preparar a partir de 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanona, 1-(4-cloro-3-nitrofenil)etanona y una amina D–NH2 de acuerdo con los métodos descritos previamente para preparar los compuestos (VII) en el Esquema II, (XXVI-4) en el Esquema XXVI y (VII) en el Esquema IV. Los compuestos (XXVIII-1) (1 equivalente) se pueden convertir en los compuestos (XXVIII-2) mediante reacción con 4-metoxibencilamina pura (aproximadamente 4-6 equivalentes) con calentamiento hasta 140-150 °C aproximadamente. Los compuestos (XXVIII-2) se pueden convertir en los compuestos (XXVIII-3) mediante reducción de acuerdo con las condiciones que se describen en general en el Esquema II para preparar los compuestos (VIII). Por ejemplo, la reacción de (XXVIII-2) (1

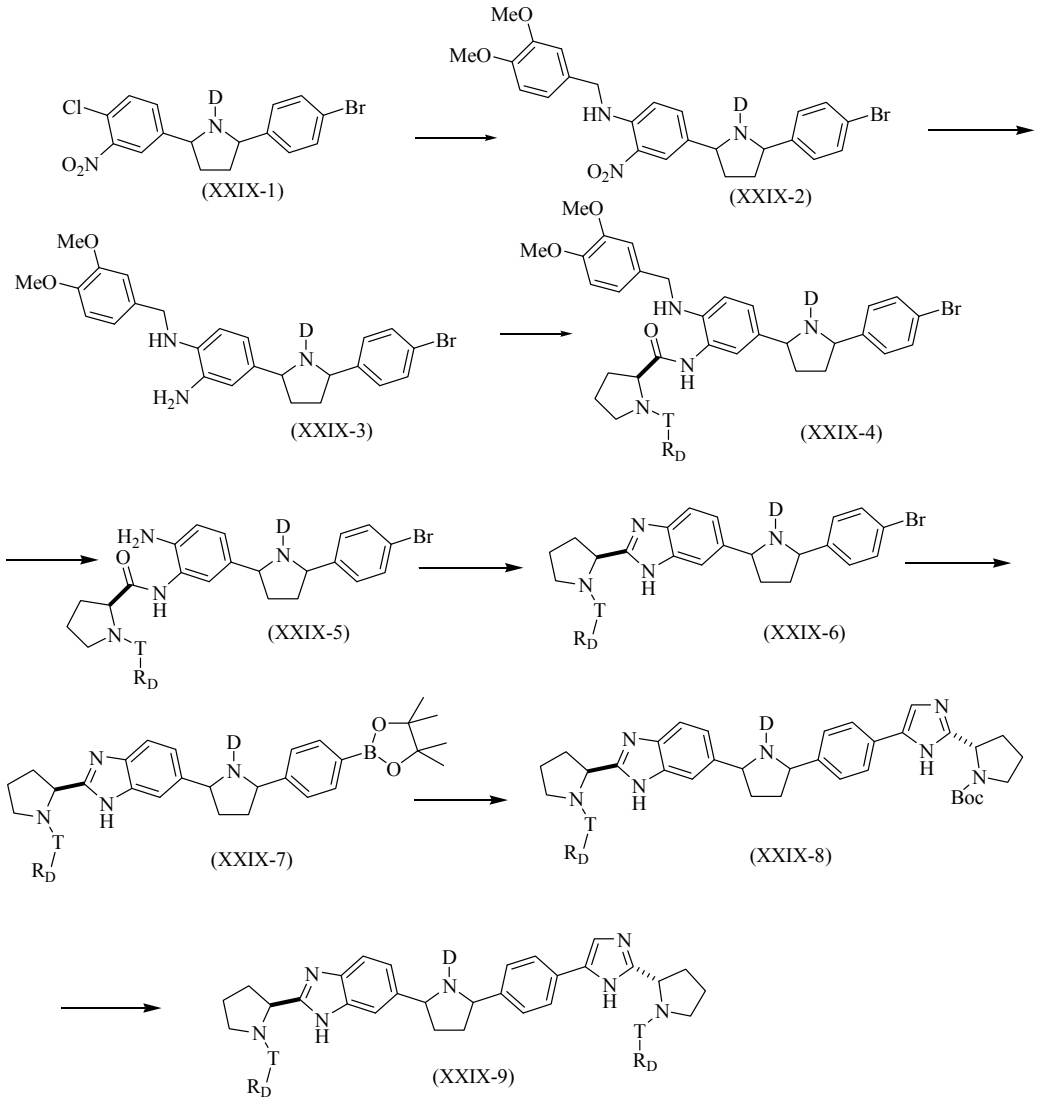
equivalente) con PtO2 (aproximadamente 0,4-0,5 equivalentes) en un solvente tal como etanol:THF (1:1) bajo atmósfera de hidrógeno (1-4 atm) puede proveer los compuestos (XXVIII-3). Los compuestos (XXVIII-3) se pueden convertir en los compuestos (XXVIII-4) de acuerdo con las condiciones que se describen en general en el Esquema II para preparar los compuestos (IX). Por ejemplo, la reacción de (XXVIII-3) (1 equivalente) con ácido 1-(ter-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (aproximadamente 2-3 equivalentes), HATU (aproximadamente 2-3 equivalentes) y diisopropiletilamina (aproximadamente 3 equivalentes) en un solvente tal como DMSO a temperatura ambiente puede proveer los compuestos (XXVIII-4). Los compuestos (XXVIII-4) (1 equivalente) se pueden convertir en los compuestos (XXVIII-5) mediante reacción con DDQ (aproximadamente 1,2 equivalentes) en una mezcla de solventes de CH2Cl2:agua (20:1) a temperatura ambiente. Los compuestos (XXVIII-5) se pueden convertir en los compuestos (XXVIII-6) de acuerdo con los métodos generales descritos en el Esquema IV para preparar los compuestos (XI) (por ejemplo, calentamiento en ácido acético hasta 60-70 °C aproximadamente). Los compuestos (XXVIII-6) se pueden convertir además en los compuestos (XXVIII-7) usando los métodos de desprotección y acoplamiento estándar a los cuales se hizo referencia en el Esquema IV para preparar los compuestos (XIII) o (XIV).



Esquema XXVIII

Determinados compuestos de la invención (XXIX-9), donde D, T y RD son como se describió previamente, se pueden preparar de acuerdo con la secuencia del Esquema XXIX. Los compuestos (XXIX-1) se pueden preparar a partir de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona, 1-(4-cloro-3-nitrofenil)etanona y una amina D–NH2 de acuerdo con los métodos descritos previamente para preparar los compuestos (VII) en el Esquema II, (XXVI-4) en el Esquema XXVI y (VII) en el Esquema IV. Los compuestos (XXIX-1) (1 equivalente) se pueden convertir en los compuestos (XXIX-2) mediante reacción con 3,4-dimetoxibencilamina pura (aproximadamente 10 equivalentes) con calentamiento hasta aproximadamente 140-150 °C. Los compuestos (XXIX-2) se pueden convertir en los compuestos (XXIX-3) mediante reducción de acuerdo con las condiciones que se describen en general en el Esquema II para preparar los compuestos (VIII). Por ejemplo, la reacción de (XXIX-2) (1 equivalente) con PtO2 (aproximadamente 0,1 equivalente) en un solvente tal como etanol:THF:EtOAc (1:1) bajo atmósfera de hidrógeno (por ejemplo, 1 atm) puede proveer los compuestos (XXIX-3). Los compuestos (XXIX-3) se pueden convertir en los compuestos (XXIX-4) de acuerdo con las condiciones que se describen en general en el Esquema II para preparar los compuestos (IX). Por ejemplo, la reacción de (XXIX-3) (1 equivalente) con una prolina sustituida como ácido (S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-carboxílico (aproximadamente 1,2-1,5 equivalentes), HOBt (aproximadamente 1,2-1,5 equivalentes), EDAC (aproximadamente 1,2-1,5 equivalentes) y N-metilmorfolina (aproximadamente 5-6 equivalentes) en un solvente tal como DMF a temperatura ambiente puede proveer los compuestos (XXIX-4). Los compuestos (XXIX-4) se pueden desproteger para dar los compuestos (XXIX-5) mediante reacción con un exceso de TFA en solventes, tal como cloruro de metileno, a temperatura ambiente aproximadamente. Los compuestos (XXIX-5) se pueden convertir en los compuestos (XXVIX-6) de acuerdo con los métodos generales descritos en el Esquema IV para preparar los compuestos (XI) (por ejemplo, calentamiento en ácido acético hasta 60-80 °C aproximadamente). Los compuestos (XXIX-6) se pueden convertir en los compuestos (XXIX-7) de acuerdo con las condiciones generales del Esquema VII para preparar los compuestos (III). Por ejemplo, la reacción de (XXIX-6) (1 equivalente) con PdCl2(dppf) (aproximadamente 0,1 equivalente), acetato de potasio (aproximadamente 3-5 equivalentes) y bis(pinacolato)diboro (aproximadamente 3 equivalentes) en un solvente, tal como tolueno, con calentamiento a 80-100 °C puede proveer los compuestos (XXIX-7). Los compuestos (XXIX-7) se pueden convertir en los compuestos (XXIX-8) de acuerdo con las condiciones generales del Esquema VII para preparar los compuestos (V). Por ejemplo, la reacción de los compuestos (XXIX-7) (1 equivalente) con el Intermediario 1D (aproximadamente 2 equivalentes), carbonato de sodio 1 M (aproximadamente 3 equivalentes), y PdCl2(dppf) (aproximadamente 0,1 equivalente) en un solvente tal como tolueno a 80-100 °C

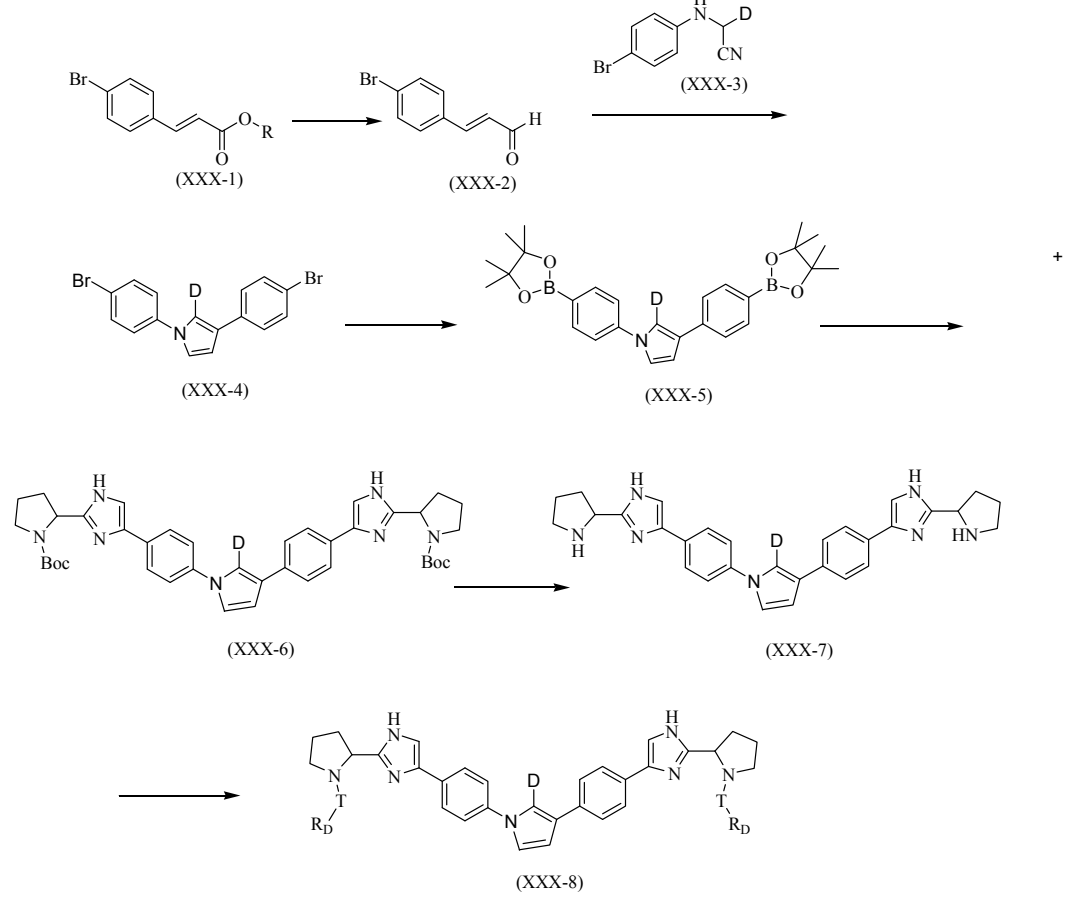
aproximadamente puede proveer los compuestos (XXIX-8). Los compuestos (XXIX-8) se pueden convertir además en los compuestos (XXIX-9) usando los métodos de desprotección (por ejemplo, HCl/dioxano) y acoplamiento (por ejemplo, ácido carboxílico, HOBt, EDAC y N-metilmorfolina) estándar a los cuales se hizo referencia en el Esquema IV para preparar los compuestos (XIV).



Esquema XXIX

Determinados compuestos de la presente invención (XXX-8) se pueden preparar como se muestra en el Esquema XXX. Se puede hacer reaccionar un éster (XXX-1) con un agente reductor adecuado, tal como DIBAL-H, en un solvente tal como THF, diclorometano o éter dietílico, para obtener el correspondiente alcohol y luego oxidar en el aldehído (XXX-2) empleando un agente oxidante adecuado tal como PDC en un solvente tal como diclorometano, THF o éter dietílico. Se puede preparar un pirrol de la Fórmula (XXX-4) haciendo reaccionar (XXX-3) (obtenido a partir de una anilina, un aldehído y KCN usando la reacción de Strecker) junto con un aldehído (XXX-2) con una base tal como hidróxido de potasio en un solvente tal

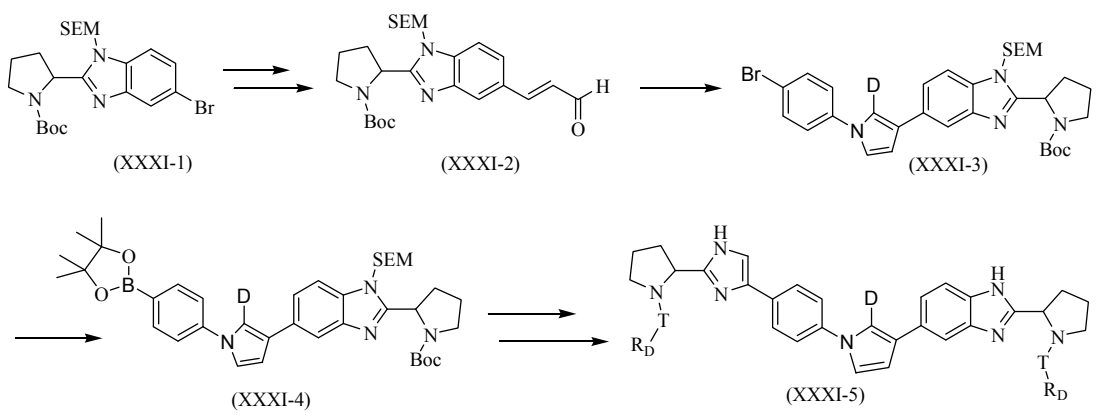
como etanol (Synlett, 2003, páginas 1427-1430). Los átomos de bromo en los compuestos pirrol (XXX-4) se pueden convertir en un compuesto bis-borano (XXX-5) usando de catálisis con paladio como se describió previamente en el Esquema VII. Los compuestos pirrol (XXX-5) se pueden hacer reaccionar con bromoimidazoles como el Intermediario 1D usando las condiciones de la reacción de Suzuki para dar el fenilimidazol (XXX-6). Existe una variedad de condiciones de reacción que son bien conocidas por los especialistas en el arte por su eficacia en la reacción de Suzuki. En particular, la reacción para producir (XXX-6) se puede conducir con el catalizador Pd(dppf)Cl2 y carbonato de potasio en una mezcla de tolueno y agua y con calentamiento hasta 100 °C aproximadamente. La eliminación de los grupos protectores Boc para dar (XXX-7) se puede efectuar mediante tratamiento con un ácido, tal como TFA, HCl o ácido fórmico. Determinados compuestos de la presente invención (XXX-8), en donde T, RD y D son como se describió previamente, se pueden preparar mediante acoplamiento de (XXX-7) con un ácido de elección usando los reactivos y las condiciones de acoplamiento de péptidos estándar descritos previamente.



Esquema XXX

La presente invención también contempla los Esquemas XXXI-XXXIII para obtener un compuesto de la invención. Por ejemplo, los compuestos de la invención (XXXI-5) se pueden

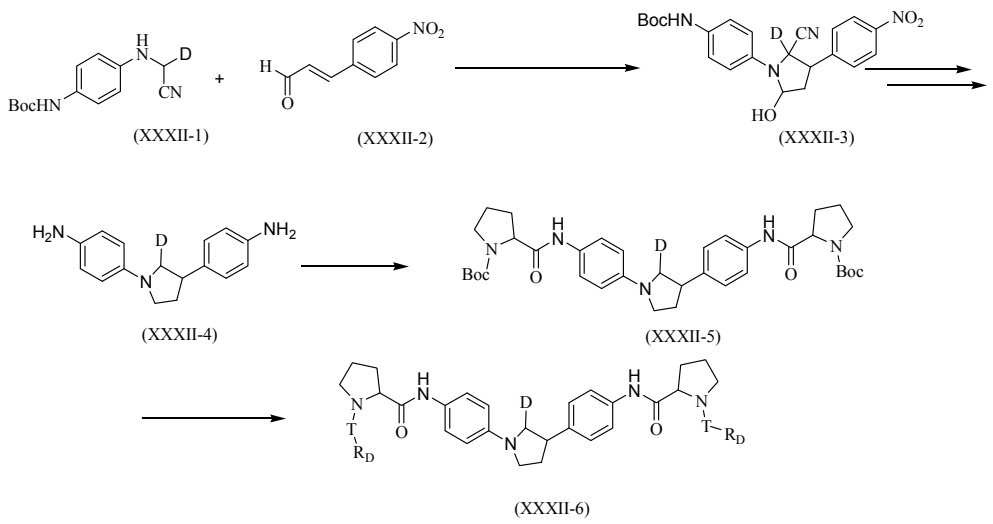
preparar usando la secuencia de pasos indicados en general en el Esquema XXXI. Esta secuencia es semejante a la del Esquema XXX. Se puede convertir un compuesto (XXXI-1) en un compuesto (XXXI-2) mediante una reacción de Heck sucesiva con etilacrilato seguido por reducción en un aldehído (XXXI-2). Un aldehído como (XXXI-2) se puede hacer reaccionar con un compuesto (XXX-3) de manera análoga a las condiciones de Esquema XXX para proveer los compuestos (XXXI-3). A su vez, los compuestos (XXXI-3) se pueden convertir en los compuestos boronato (XXXI-4) usando la condición que se describió previamente en general en el Esquema VII. Los compuestos (XXXI-4) se pueden convertir en los compuestos (XXXI-5) sobre varios pasos incluyendo la reacción Suzuki, desprotección y acoplamiento como se describió en general en los Esquemas precedentes.



Esquema XXXI

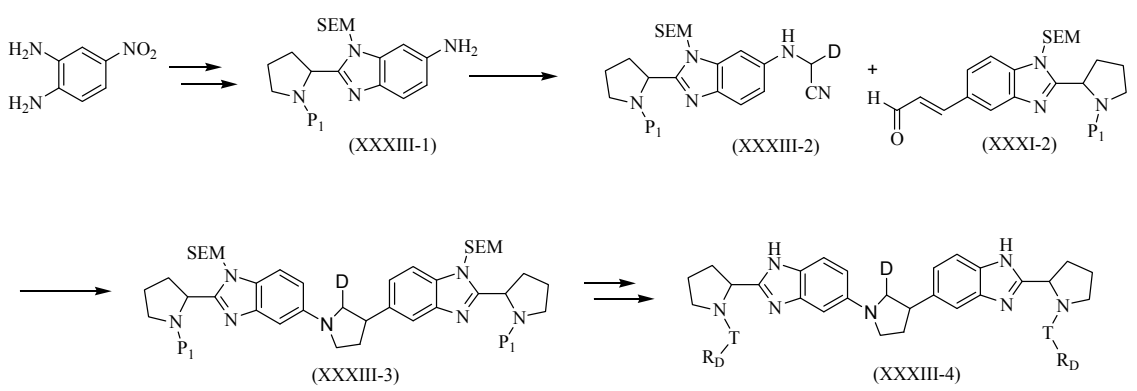
Según se describió en Meyer et al., Synthesis, 2005, páginas 945-956 y Meyer et al Synlett, 2003, páginas 1427-1430, se pueden hacer reaccionar α-aminonitrilos sustituidos con compuestos carbonilo α,β-insaturados para proveer hidroxi-cianopirrolidinas sustituidas. De una manera análoga, se puede hacer reaccionar un compuesto (XXXII-1) con un aldehído α,β-insaturado (XXXII-2) para dar una pirrolidina (XXXII-3). Los grupos hidroxi y ciano de compuestos tales como (XXXII-3) se pueden separar por reducción usando reactivos tales como NaBH3CN o NaBH3CN con FeSO4 como se describe en Synthesis, 2005, páginas 945-956. El grupo nitro de los compuestos tales como (XXXII-3) se puede reducir usando condiciones estándar, tales como hidrogenación catalítica o reducción con hierro polvo y cloruro de amonio. Las típicas condiciones de reducción del nitro se describen en otra parte en la presente. El grupo Boc de los compuestos tales como (XXXII-3) se pueden eliminar usando condiciones estándar tales como con TFA/CH2Cl2 o HCl en dioxano. Los compuestos tales como (XXXII-4) se pueden hacer reaccionar con una prolina N-protegida apropiada bajo condiciones estándar como se describe en otra parte en la presente para dar los compuestos (XXXII-5). Los compuestos tales como (XXXII-5) se pueden desproteger y acoplar con un ácido de elección como se describe en la presente para dar los compuestos (XXXII-6), en donde T,

RD, y D son como se describe en la presente.



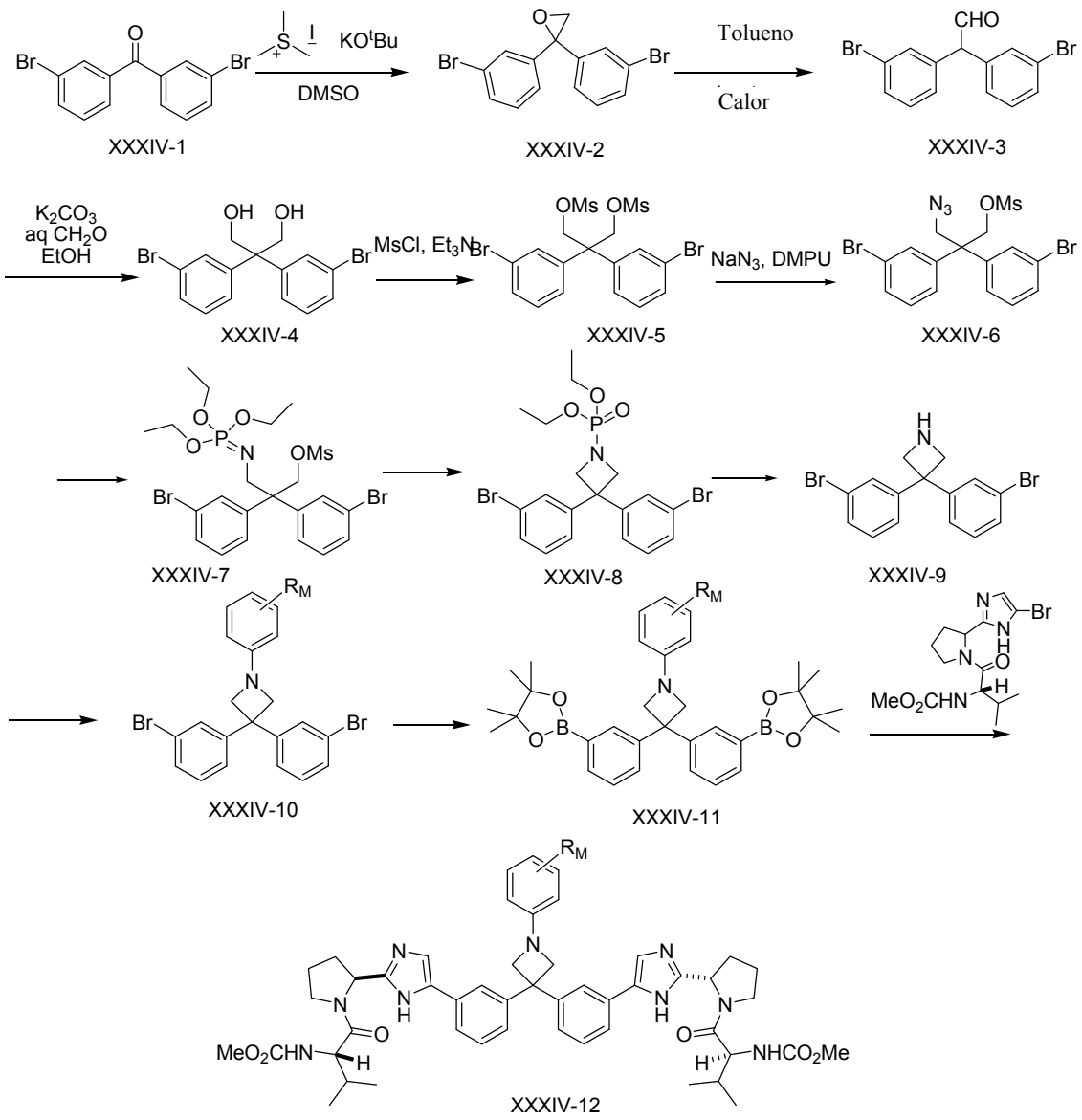
Esquema XXXII

Se pueden preparar otros compuestos de la invención como se describe en general en el Esquema XXXIII. Los compuestos tales como (XXXIII-1) se pueden preparar a partir de 4-nitro-o-fenilendiamina por acilación con una prolina protegida (véase Tetrahedron 2003, páginas 2701-2712), ciclación (véase Tet. Lett. 2003, 5807-5810), protección con SEM y reducción de nitro. Los compuestos tales como (XXXIII-1) se pueden convertir en el producto de Strecker (XXXIII-2) mediante una reacción con un aldehído D–CHO y KCN de manera análoga con el proceso al cual se hizo referencia en el Esquema XXX. Los compuestos tales como (XXXIII-2) se pueden condensar con compuestos tales como (XXXI-2) seguido por reducción para dar compuestos tales como (XXXIII-3) (véase por ejemplo Meyer et al., Synthesis, 2005, páginas 945-956 y Meyer et al Synlett, 2003, páginas 1427-1430). Los compuestos tales como (XXXIII-3) se pueden desproteger usando condiciones estándar para la eliminación de los grupos Boc y SEM (véase el Procedimiento general 23) y el compuesto amino resultante se puede hacer reaccionar con un ácido apropiado bajo condiciones convencionales de formación de enlaces amida para dar los compuestos (XXXIII-4), en donde T, RD y D son como se describe en la presente.



Esquema XXXIII

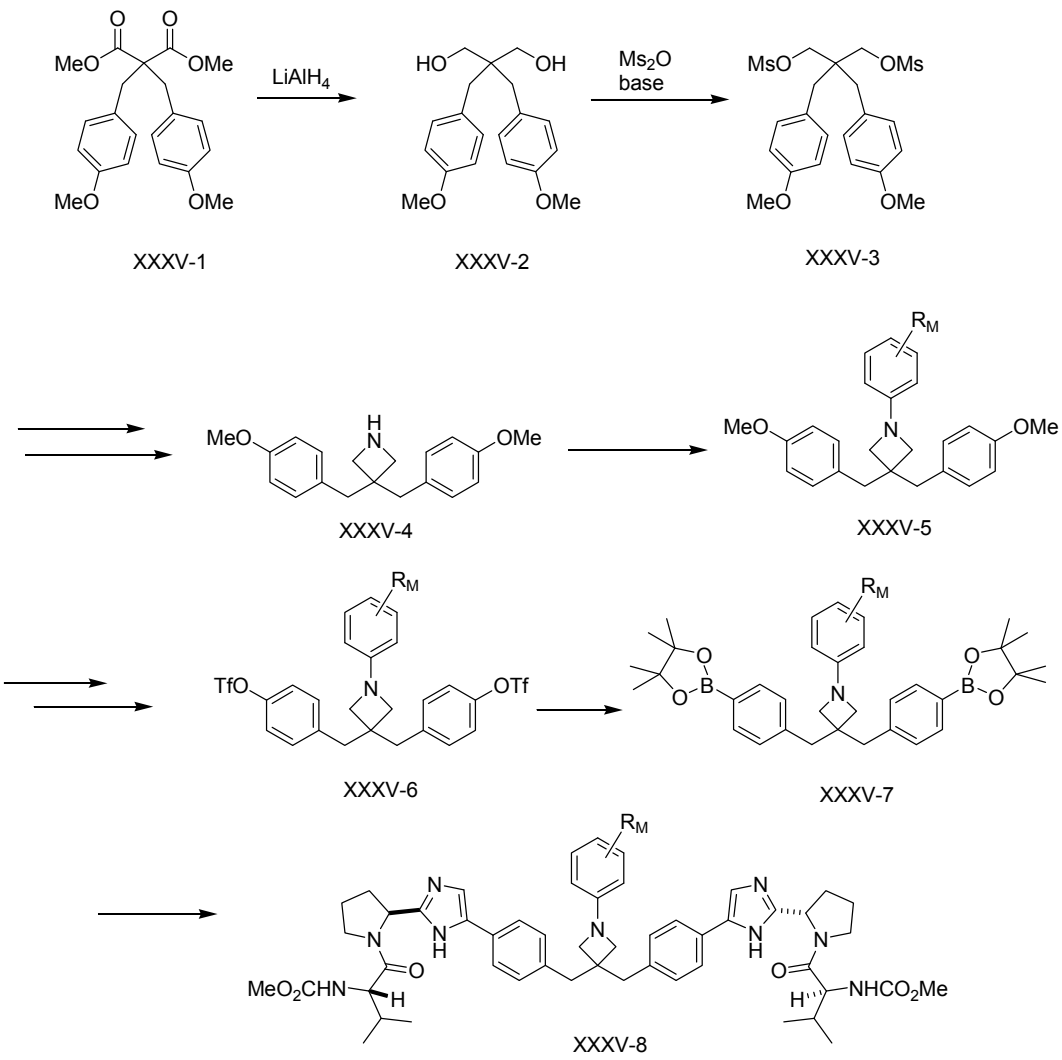
Determinados compuestos de la invención también se pueden preparar usando los métodos que se muestran en general en el Esquema XXXIV. La cetona XXXIV-1 (Referencia: US20090076076; página 19, [0146]) se puede homologar en dos pasos al aldehído XXXIV-3. En el primer paso, la cetona se puede hacer reaccionar con metiluro de dimetilsulfonio en dimetilsulfóxido para producir el epóxido XXXIV-2. El epóxido se puede reordenar en el aldehído mediante tratamiento con un ácido tal como ácido p-toluensulfónico con calentamiento en tolueno a temperaturas entre aproximadamente 80-110 °C (Referencias: J. Am. Chem. Soc. (1965) 1353, 1358; J. Org. Chem. (1972) 4075, 4076, 4077; Bioorg. Med. Chem. Lett. (2009) 5684, 5686). El aldehído XXXIV-3 se puede convertir en el diol XXXIV-4 con carbonato de potasio y formaldehído en etanol como se describe en general en J. Am. Chem. Soc, 1951, 73, página 5171 y US5095153, Ejemplo 3a. El diol se puede convertir en el bimesilato XXXIV-5 mediante reacción con un exceso de cloruro de metansulfonilo y trietilamina en diclorometano a una temperatura entre 0 °C y temperatura ambiente. El bimesilato se puede convertir en la azida XXXIV-6 mediante reacción con azida sódica (aproximadamente 1 equivalente) en DMPU y calentamiento hasta aproximadamente 110 °C. La azida se puede convertir en el fosforimidato XXXIV-7 mediante reacción con trietilfosfito recién destilado (aproximadamente 1 equivalente) en tolueno/tetrahidrofurano anhidro a temperatura ambiente. El fosforimidato se puede convertir en el azetidin-fosfonato XXXIV-8 mediante calentamiento en o-xileno hasta aproximadamente 150 °C. El azetidin-fosfonato se puede convertir en la azetidina XXXIV-9 mediante reacción con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente. La azetidina se puede hacer reaccionar con un haluro de arilo apropiado (por ejemplo, ioduro) usando la reacción de Buchwald para generar una N-arilazetidina XXXIV-10. Las condiciones apropiadas incluyen reacción con un ioduro de arilo (aproximadamente 2 equivalentes), Pd2(dba)3 (aproximadamente 0,025 equivalentes), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos; aproximadamente 0,1 equivalentes) y ter-butóxido de sodio (aproximadamente 1,2 equivalentes) con calentamiento en un solvente tal como dioxano a 80-100 °C, opcionalmente con irradiación de microondas. EL bibromuro se puede convertir en el bisboronato XXXIV-11 mediante reacción con bis(pinacolato)diborano, acetato de potasio y PdCl2(dppf) en un solvente tal como DME, dioxano o DMSO, con calentamiento hasta aproximadamente 85 °C. El bisboronato se puede convertir en los compuestos de la invención XXXIV-12 mediante reacción con un haluro apropiado (es decir, la reacción de Suzuki) tal como (S)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2ilcarbamato de metilo.



Esquema XXXIV

Determinados compuestos de la invención también se pueden preparar usando los métodos que se muestran en general en el Esquema XXXV. Los compuestos tales como XXXV-1 se pueden preparar usando métodos conocidos mediante alquilación de un éster malonato con un haluro de bencilo. El compuesto XXXV-1 se puede convertir en el compuesto XXXV-2 por reducción con hidruro de litio y aluminio. El compuesto XXXV-2 se puede convertir en el compuesto XXXV-3 mediante reacción con Ms2O y una base tal como diisopropiletilamina. El compuesto XXXV-3 se puede convertir en el compuesto XXXV-4 usando métodos análogos a los usados para convertir XXXIV-5 en XXXIV-9 (véase el Esquema XXXIV). De manera similar, el compuesto XXXV-4 se puede convertir en el compuesto XXXV-5 usando una reacción de Buchwald análoga a la del Esquema XXXIV. A su vez, los compuestos XXXV-5 se pueden convertir en XXXV-6 por desmetilación (por ejemplo, con BBr3) y formación de triflato con Tf2O.

Los compuestos XXXV-6 se pueden convertir en los compuestos XXXV-7 por analogía con la conversión de XXXIV-10 en XXXIV-11. Finalmente, los compuestos XXXV-7 se pueden convertir en los compuestos XXXV-8 usando el acoplamiento de Suzuki del Esquema XXXIV.



En los esquemas precedentes (Esquemas I-XXXV), se muestran compuestos en donde un anillo aromático (por ejemplo, fenilo) está sustituido con grupos con una regioquímica particular (por ejemplo, para). En los esquemas precedentes, un material de partida o un intermediario con una sustitución en para provee un producto final con una sustitución en para. El especialista en el arte comprenderá que, en los esquemas precedentes, una substitución de un material de partida o de un intermediario con una regioquímica diferente (por ejemplo, meta) proporcionaría un producto final con una regioquímica diferente. Por ejemplo, el reemplazo de un material de partida o de un intermediario sustituido en para en los esquemas precedentes con un material de partida o un intermediario sustituido en meta proporcionaría a un producto sustituido en meta.

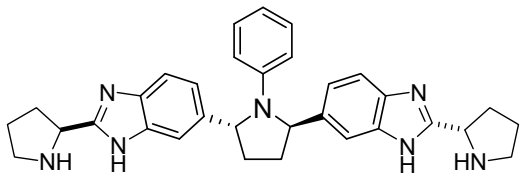
Si un grupo descrito en la presente (por ejemplo, -NH2 o –OH) no es compatible con los métodos de síntesis, dicho grupo puede ser protegido con un grupo protector adecuado que sea

estable para las condiciones de reacción usadas en los métodos. El grupo protector se puede remover en un momento adecuado durante la secuencia de reacción para proveer un compuesto intermediario o blanco deseado. Los grupos protectores y los métodos adecuados para proteger o desproteger grupos son bien conocidos en el arte, y se pueden consultar ejemplos de los mismos en Greene y Wuts, supra. Las condiciones de reacción y los tiempos de reacción óptimos para cada paso individual pueden variar dependiendo de los reactivos que se empleen en particular y de los sustituyentes presentes en los reactivos que se utilicen. Un especialista en el arte puede seleccionar fácilmente los solventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción en base a la presente invención.

Otros compuestos de la invención se pueden preparar de manera similar según los esquemas descritos precedentemente, así como usando los procedimientos que se describirán en los siguientes Intermediarios, Procedimientos generales y Ejemplos, como podrán apreciar los especialistas en el arte. Se comprenderá que las formas de realización y los esquemas descritos precedentemente y los siguientes Intermediarios, Procedimientos generales y Ejemplos solamente se ofrecen a efectos ilustrativos, no en un sentido limitativo. Los diversos cambios y modificaciones que se pueden efectuar dentro del alcance de la presente invención resultarán evidentes para los especialistas en la técnica a partir de la presente descripción.

Los ejemplos de compuestos indicados más adelante se nombraron usando ACD Name versión 12 (ACD Name v12). Otros compuestos se nombraron usando ChemDraw versión 9.0 (v9), a menos que se indique de otra manera, es decir, que se nombraron usando ACD Name v12. Ambos programas de nombramiento pueden proporcionar un nombre químico que depende de la estructura tautomérica elegida para nombrar los compuestos. Las estructuras se pueden mostrar o nombrar como cualquier tautómero químicamente distinto.

Por ejemplo, la estructura tautomérica:

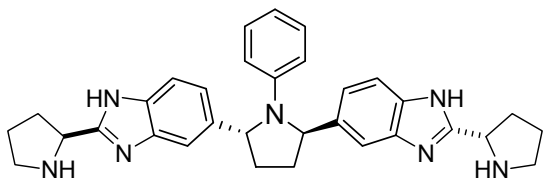


recibe los siguientes nombres:

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-fenilpirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol) (Chemdraw v9);

6,6'-[(2R,5R)-1-fenilpirrolidin-2,5-diil]bis{2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol} (ACD Name v12).

La estructura tautomérica:

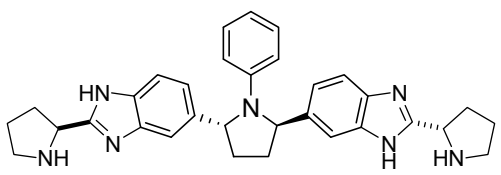


recibe los siguientes nombres:

(S)-5,5'-((2R,5R)-1-fenilpirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol) (Chemdraw v9);

5,5'-[(2R,5R)-1-fenilpirrolidin-2,5-diil]bis{2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol} (ACD Name v12).

La estructura tautomérica:



recibe los siguientes nombres:

(S)-5,5'-((2R,5R)-1-fenilpirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol) (Chemdraw v9);

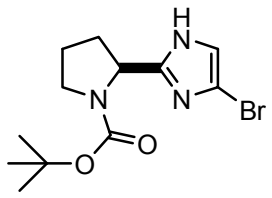
5-[(2R,5R)-1-fenil-5-{2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol (ACD Name v12).

Determinados compuestos en los siguientes ejemplos se pueden purificar usando HPLC de fase reversa. La purificación se puede conducir usando una columna de fase reversa C18 o C8. Los compuestos se pueden eluir usando un gradiente de 10-100% aproximadamente de acetonitrilo en TFA acuoso 0,1%; aproximadamente 60-100% de metanol en acetato de amonio acuoso 10 mM; o aproximadamente 10-95% de metanol en acetato de amonio acuoso 10 mM. Para las purificaciones realizadas con TFA, el producto así obtenido se puede encontrar en la forma de una sal de TFA. Los compuestos se pueden caracterizar como la sal de TFA o como la base libre después de la neutralización, la extracción y el aislamiento.

Determinados compuestos en los siguientes ejemplos se pueden purificar usando cromatografía sobre gel de sílice en fase normal incluyendo la tradicional cromatografía flash o un sistema de purificación automático (por ejemplo, Isco Combi-Flash, Analogix Intelliflash) usando columnas de gel de sílice pre-empaquetadas (columnas de gel de sílice de 55 ó 35 µm, Isco gold) Los compuestos también se pueden purificar mediante TLC-prep.

Los solventes típicos para la cromatografía sobre gel de sílice incluyen: acetato de etilo en hexanos, dietiléter en hexanos, THF en hexanos, acetato de etilo en cloruro de metileno, metanol en cloruro de metileno, metanol en cloruro de metileno con NH4OH, acetona en hexanos y cloruro de metileno en hexanos.

Síntesis de Intermediarios



Intermediario 1

(S)- 2-(4-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

Intermediario 1A

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

A un recipiente de tres bocas de 500 mL secado al horno purgado con nitrógeno se agregó cloruro de oxalilo (5,32 mL, 60,8 mmol) y diclorometano anhidro (125 mL), y la solución se enfrió a -78 °C. Una solución de DMSO anhidro (7,30 mL, 103 mmol) en diclorometano anhidro (25 mL) se agregó por goteo desde un embudo de adición de presión constante a lo largo de un período de 20 minutos. Una solución de (S)- 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (9,41 g, 46,8 mmol) en diclorometano anhidro (50 mL) se agregó por goteo desde un embudo de adición de presión constante a lo largo de un período de 20 minutos, y luego la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se agregó trietilamina (32,6 mL, 234 mmol) por goteo mediante una jeringa a lo largo de un período de 5 minutos y la mezcla espesa blanca se agitó en un baño de agua-hielo durante 30 minutos. La reacción se detuvo con ácido cítrico acuoso 10% (p/v) (30 mL). La mezcla se particionó en un embudo de separación entre Et2O (550 mL) y ácido cítrico acuoso 10% (p/v). Las capas se separaron, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró, y se concentró para dar un aceite amarillo (9,4 g), que se usó directamente en la siguiente reacción.

Intermediario 1B

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

El producto del Intermediario 1A (20 g, 100 mmol) se disolvió en metanol (50,2 mL) y se agregó hidróxido de amonio (50,2 mL). A esta solución se agregó glioxal (40% en agua; 24,08 mL, 211 mmol), por goteo, a lo largo de 10 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con 50 mL de agua, y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na2SO4) y se concentró hasta dar un sólido color tostado. El sólido se trató con éter y se concentró. El sólido luego se trituró con éter dietílico:hexanos 2:1 (150 mL) para dar 17 g de sólido, que se usó directamente en la siguiente reacción. 1HRMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,14/1,40 (s, 9H), 1,81-2,12 (m, 4H), 3,32-3,33 (m, 1H), 3,35-3,50 (m, 1H), 4,72-4,81 (m, 1H), 6,84 (s, 1 H), 11,68 (s, 1 H).

Intermediario 1C

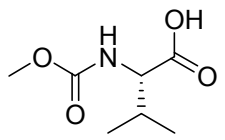
(S)- 2-(4,5-dibromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

Se agregó N-bromosuccinimida (108 mmol) a una solución fría (0 ºC) del producto del Intermediario 1B (12,05 g, 50,8 mmol) en diclorometano (200 mL). La mezcla se agitó en baño de hielo durante 2 horas y luego se concentró, se disolvió en acetato de etilo (250 mL), se lavó con agua (3×150 mL) y salmuera (1×100 mL), se secó (MgSO4), y se concentró hasta dar un residuo muy oscuro. El residuo se mezcló y se concentró a partir de diclorometano/hexanos (1:1) para dar un sólido marrón (~19 g). El sólido se trituró con éter (~100 mL) y se filtró para aislar un sólido color tostado (13,23 g, 65% de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 1,49 (s, 9 H), 1,86 - 2,17 (m, 3 H), 2,80 - 2,95 (m, 1 H), 3,30 - 3,44 (m, 2 H), 4,85 (dd, J=7,54, 2,55 Hz, 1 H), 10,82 (s, 1 H); MS (DCI+) m/z 394/396/398 (M+H)+.

Intermediario 1D

(S)- 2-(4-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

El producto del Intermediario 1C (6,25 g, 15,82 mmol) se disolvió en dioxano (200 mL) y agua (200 mL) en un balón de 1 L equipado con un condensador y tapón de vidrio. Una solución de sulfito de sodio (22,38 g, 174 mmol) en agua (200 mL) se agregó, y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se eliminaron el dioxano y parte del agua por evaporación por rotación. El residuo se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró, y se concentró por evaporación por rotación, coevaporando con hexanos/diclorometano (2:1 100 mL) para dar una espuma color beige (4,38 g). La espuma se disolvió en diclorometano (2 mL), se agregaron hexanos (2 mL), y la solución resultante se aplicó a una columna, y se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos 30% a 80% para dar el compuesto del título como un sólido blanco (3,48 g). 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 1,48 (s, 9 H), 1,83 - 2,33 (m, 3 H), 2,79 - 3,02 (m, 1 H), 3,37 (dd, J=7,10, 5,37 Hz, 2 H), 4,88 (dd, J=7,59, 2,49 Hz, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 10,70 (s ancho, 1 H); MS (ESI+) m/z 316/318 (M+H)+.

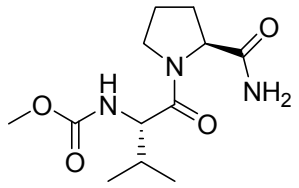


Intermediario 2

Ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico

A ácido (S)-2-amino-3-metilbutanoico (57 g, 487 mmol) disuelto en dioxano (277 mL) se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (803 mL, 1606 mmol) y luego se agregó por goteo cloroformato de metilo (75 mL, 973 mmol) durante 1 hora lo que causó el calentamiento de la solución. Luego de la adición, la mezcla se calentó a 60 ºC durante 22 horas, luego se enfrió y se extrajo con diclorometano (400 mL). La fase acuosa resultante se enfrió en un baño

de hielo, y luego ácido clorhídrico 12 N se agregó por goteo hasta que el pH alcanzó 2. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 2 horas, y luego el sólido resultante se recogió mediante filtración al vacío, y se secó en un horno de vacío para dar 80g (94%) del compuesto del título como un sólido incoloro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,50 (bs, 1H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,84 (dd, J = 8,6, 6,0 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 6H).



Intermediario 3

(S)-1-((S)-2-carbamoilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

Intermediario 3A

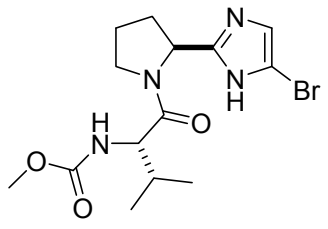
sal clorhidrato de (S)-pirrolidin-2-carboxamida

A (S)- 2-carbamoilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (29,8 g, 139 mmol) se agregó una solución de HCl 4 N en dioxano (209 mL, 836 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla luego se concentró y se trituró con éter dietílico y luego se filtró al vacío y se secó bajo vacío para dar 21,6 g (104%) del producto del título como un sólido incoloro.

Intermediario 3B

(S)-1-((S)-2-carbamoilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

Se disolvieron el Intermediario 3A (21,6 g, 144 mmol), el Intermediario 2 (29,1 g, 166 mmol), hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (27,6 g, 180 mmol), clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (34,6 g, 180 mmol) y 4-metilmorfolina (63,5 mL, 578 mmol) en diclorometano (960 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución resultante luego se concentró hasta un residuo, luego se agregó agua y la solución se extrajo con una solución de isopropanol en cloroformo 25% (2×2000 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, y luego el extracto orgánico se secó sobre MgSO4, luego se concentró hasta un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-10% metanol en diclorometano para dar 25 g (64%) del compuesto del título como un sólido incoloro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,28 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,24 (dd, J = 8,1, 4,4 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 8,6 Hz, 3H).



Intermediario 4

(S)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

Intermediario 4A

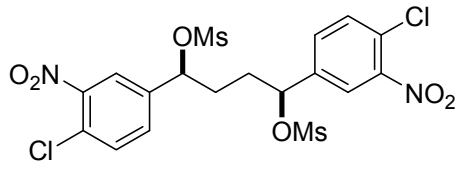
clorhidrato de (S)-5-bromo-2-(pirrolidin-2-il)-1H-imidazol

Una mezcla del Intermediario 1D (5,0g, 15,8 mmol) en HCl 4 M/Dioxano (40 mL) se dejó agitar durante una hora. La mezcla se concentró para dar 3,99 g (100%) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 217 (M+H)+.

Intermediario 4B

(S)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

Una mezcla del Intermediario 4A (3,99g, 15,8 mmol), el Intermediario 2 (2,77 g, 15,8 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (3,63 g, 19,0 mmol), hidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (2,90 g, 19,0 mmol) y N-metilmorfolina (12,2 mL, 111,0 mmol) en DMF (150 mL) se dejó en agitación durante la noche. La mezcla se diluyó con H2O y se extrajo con EtOAc (3×300 mL). La fase orgánica se lavó con H2O y salmuera. La fase orgánica luego se secó (MgSO4), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 75% EtOAc en hexanos) dio 5,2 g (88%) del compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,79 (dd, J=6,67, 3,63 Hz, 6 H), 1,84 - 1,96 (m, 3 H), 2,02 - 2,14 (m, 2 H), 3,51 (s, 3 H), 3,66 - 3,80 (m, 2 H), 3,96 - 4,03 (m, 1 H), 4,91 - 4,99 (m, 1 H), 7,06 (d, J=1,52 Hz, 1 H), 7,26 (d, J=8,46 Hz, 1 H), 12,01 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 373 (M+H)+.



Intermediario 5

dimetansulfonato de (1S,4S)-1,4-bis(4-cloro-3-nitrofenil)butan-1,4-diilo

Intermediario 5A

2-bromo-1-(4-cloro-3-nitrofenil)etanona

Método A:

A un recipiente equipado con una barra de agitación magnética y bajo una atmósfera de N_2 se agregó 4'-cloro-3'-nitroacetofenona (10,0 g, 50,1 mmol) y THF (100 mL). A esta mezcla en agitación se agregó en porciones tribromuro de feniltrimetilamonio (19,78 g, 52,6 mmol) a lo

largo de un período de 15 minutos. La mezcla resultante luego se agitó monitoreando cada hora por LCMS. Después de 3 horas, la mezcla se filtró y los sólidos resultantes se lavaron con EtOAc. La solución orgánica luego se concentró, se agregaron H_2O y $NaHCO_3$ acuoso 10%, y la mezcla se lavó con EtOAc (2×300 mL). Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo material luego se sometió a purificación por cristalización. El residuo se disolvió en EtOAc (100 mL) y lentamente se agregaron hexanos hasta que la mezcla se tornó turbia. Después de dejarse en reposo durante algunas horas, se recogió 2-bromo-1-(4-cloro-3-nitrofenil)etanona (9,81 g, 70%) como un producto sólido blancuzco. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 5,00 (s, 2 H) 7,98 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 8,24 (dd, J=8,54, 2,14 Hz, 1 H) 8,61 (d, J=1,98 Hz, 1 H).

Método B:

En un balón de 500 mL se agregó 1-(4-cloro-3-nitrofenil)etanona (11,98 g, 60 mmol) en benceno (75 mL) para dar una suspensión blanca. Se agregó bromo (9,59 g, 60,0 mmol) por goteo a lo largo de 5 minutos para dar una solución color rojo intenso. La mezcla se agitó durante 1 hora para dar una solución amarilla que se concentró al vacío para dar un sólido amarillo. Se recristalizó desde hexano/acetato de etilo 9:1 para dar 2-bromo-1-(4-cloro-3-nitrofenil)etanona como agujas amarillas.

Intermediario 5B

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

Se agregó cloruro de zinc (II) (14,68 g, 108 mmol) a tolueno (81 mL) seguido por dietilamina (8,35 mL, 81 mmol) y tert-butanol (7,73 mL, 81 mmol). La solución heterogénea resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. Luego se agregaron el Intermediario 5A (15,0 g, 53,9 mmol) y 4'-cloro-3'-nitroacetofenona (16,13 g, 81 mmol) a la solución en una porción, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 42 horas. La reacción luego se neutralizó con ácido sulfúrico acuoso 5% (500 mL) y se agitó enérgicamente para inducir la formación de sólido. El sólido resultante se recogió mediante filtración al vacío, luego se lavó con tolueno, agua, y metanol en forma sucesiva. Luego el sólido se agregó a una solución de acetato de etilo caliente y la solución heterogénea resultante se agitó durante 30 minutos. El sólido luego se recogió y se secó durante la noche en un horno de vacío para dar 16,6 g (78%) del compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 8,27 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,48 (s, 4H).

Intermediario 5C

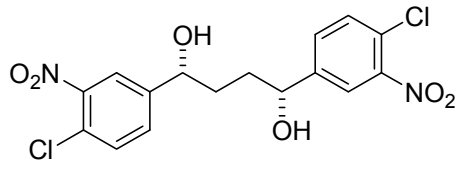
(1S,4S)-1,4-bis(4-cloro-3-nitrofenil)butan-1,4-diol

Se disolvió (R)-(+)-α,α-Difenil-2-pirrolidinmetanol (1,08g, 4,28mmol) en 70 mL de THF a temperatura ambiente en un recipiente seco bajo nitrógeno y se agregó borato de trimetilo (650 uL, 5,54 mmol) por goteo. La solución resultante se agitó durante 1 hora. La solución se enfrió en un baño de frío hasta ~ 10 ºC y el borano de N,N-dietilanilina (9,18 mL, 51,6 mmol) se agregó por goteo con algo de burbujeo. Luego de 15 minutos, esta solución se transfirió a un embudo de adición y se agregó por goteo a 1,4-bis(4-cloro-3-nitrofenil)butan-1,4-diona (Intermediario 5B) (10,0g, 25,2 mmol) suspendida en 200 mL de THF y se enfrió a ~ 10 ºC. Se observó burbujeo. Luego de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se agregaron 30 mL de metanol por goteo hasta detenerse el burbujeo, luego la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtró para eliminar las trazas de material de partida insoluble sin reaccionar. El material filtrado se concentró, se volcó sobre HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para dar el compuesto del título (9,9 g, 99%) como un sólido ceroso amarillo. Chiral HPLC e.e. >99,9% (RR diol was undetectable). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,94 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 2H), 4,65 (m, 2H), 1,62 (m, 4H).

Intermediario 5D

Dimetansulfonato de (1S,4S)-1,4-bis(4-cloro-3-nitrofenil)butan-1,4-diilo

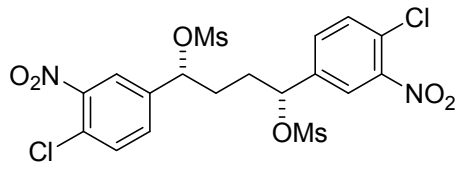
En un balón de 1 L que contenía el Intermediario 5C (20,0 g, 49,9 mmol) se agregaron 310 mL de diclorometano con agitación y enfriamiento en un baño de hielo. A la suspensión se agregó trietilamina (20,84 mL, 150 mmol) y luego de 10 minutos de agitación en el baño de hielo, se agregó una solución de cloruro de metansulfonilo (8,5 mL, 110 mmol) en diclorometano (10 mL) por goteo a la reacción. Luego de completarse la adición, el recipiente se retiró del baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la reacción se agregó agua (400 mL) con agitación vigorosa durante 20 minutos. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó cuidadosamente con agua diclorometano y éter dietílico. El sólido se secó durante la noche en un horno de secado al vacío a 60 ºC para dar un sólido blanco (20,49 g, 73,7% de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 1,81 - 1,91 (m, 2 H) 2,06 (m, 2 H) 3,18 (s, 6 H) 5,73 - 5,84 (m, 2 H) 7,71 - 7,77 (m, 2 H) 7,80 - 7,85 (m, 2 H) 8,13 (d, J=1,74 Hz, 2 H).



Intermediario 5,1

(1R,4R)-1,4-bis(4-cloro-3-nitrofenil)butan-1,4-diol

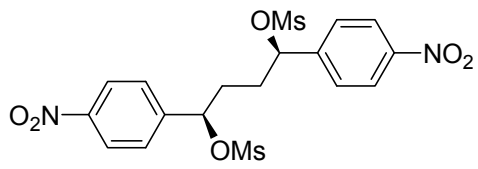
(1R,4R)-1,4-bis(4-cloro-3-nitrofenil)butan-1,4-diol puede prepararse usando (S)-(-)-α,α-difenil-2-pirrolidinmetanol y el método del Intermediario 5C.



Intermediario 5,2

dimetansulfonato de (1R,4R)-1,4-bis(4-cloro-3-nitrofenil)butan-1,4-diilo

Puede transformarse dimetansulfonato de (1R,4R)-1,4-bis(4-cloro-3-nitrofenil)butan-1,4-diol en (1R,4R)-1,4-bis(4-cloro-3-nitrofenil)butan-1,4-diilo como se describe bajo el Intermediario 5D.



Intermediario 6

dimetansulfonato de (1R,4R)-1,4-bis(4-nitrofenil)butan-1,4-diilo

Intermediario 6A

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

Se agitó cloruro de zinc(II) anhidro (2,73 g, 20,00 mmol) en benceno seco (15 mL) mientras se abregaba dietilamina (1,558 mL, 15,00 mmol) y t-butanol (1,435 mL, 15,00 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos para dar una solución turbia. A esta mezcla se agregó 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanona (2,44 g, 10,00 mmol) y 1-(4-nitrofenil)etanona (2,477 g, 15,00 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se volcó sobre agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na2SO4, se filtró y se concentró. El residuo resultante se trituró con diclorometano para dar un sólido anaranjado que se recogió mediante filtración y se secó para dar el compuesto del título (2,0 g, 61% de rendimiento).

Intermediario 6B

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

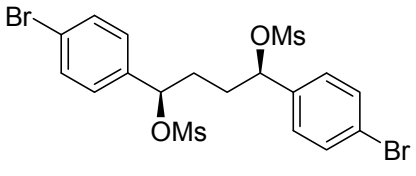
A (S)-(-)-α,α-difenil-2-pirrolidinmetanol (2,71 g, 10,70 mmol) se agregó THF (80 mL) a 23 °C. La suspensión fina se trató con borato de trimetilo (1,44 g, 13,86 mmol) durante 30 segundos, y la solución resultante se mezcló a 23 °C durante 1 hora. La solución se enfrió a 16-19 °C, y se agregó borano de N,N-dietilanilina (21,45 g, 132 mmol) por goteo mediante una jeringa a lo largo de 3-5 minutos (precaución: evolución vigorosa de H2), mientras se mantenía la temperatura interna a 16-19 °C. Luego de 15 minutos, la evolución de H2 había cesado. En

un recipiente separado se agregó el producto del Ejemplo 6A (22,04 g, 95 % en peso, 63,8 mmol), seguido por THF (80 mL), para formar una suspensión anaranjada. Luego de enfriar la suspensión a 11 °C, la solución de borano se transfirió mediante cánulas a la suspensión de diona a lo largo de 3-5 minutos. Durante este período, la temperatura interna de la suspensión se elevó a 16 °C. Luego de completarse la adición, la reacción se mantuvo a 20-27 °C durante otras 2,5 horas. Una vez completa la reacción, la mezcla se enfrió a 5 °C y se agregó metanol (16,7 g, 521 mmol) por goteo a lo largo de 5-10 minutos, manteniendo una temperatura interna <20 °C (nota: evolución vigorosa de H2). Después de haber cesado la reacción exotérmica (aprox. 10 minutos), la temperatura se ajustó a 23 °C, y la reacción se mezcló hasta la disolución completa de los sólidos. Se agregaron acetato de etilo (300 mL) y HCl 1 M (120 mL), y las fases se separaron. La fase orgánica luego se lavó en forma sucesiva con HCl 1 M (2×120 mL), H2O (65 mL), y NaCl acuoso 10% (65 mL). Los materiales orgánicos se secaron sobre MgSO4, se filtró, y se concentró al vacío. La cristalización del producto ocurrió durante la concentración. La suspensión se calentó a 50 °C, y se agregó heptano (250 mL) a lo largo de 15 minutos. La suspensión luego se mezcló a 23 °C durante 30 minutos y se filtró. La almohadilla húmeda se lavó con heptano:acetato de etilo 3:1 (75 mL), y los sólidos cristalinos anaranjados se secaron a 45 °C durante 24 horas para dar el compuesto del título (15,35 g, 99,3% ee, 61% de rendimiento), que estaba contaminado con 11% del isómero meso (contra isómero dl).

Intermediario 6C

Dimetansulfonato de (1R,4R)-1,4-bis(4-nitrofenil)butan-1,4-diilo

El producto del Intermediario 6B (5,01 g, 13,39 mmol) se combinó con 2-metiltetrahidrofurano (70 mL) y se enfrió a -5 °C, y se agregó N,N-diisopropiletilamina (6,81 g, 52,7 mmol) durante 30 segundos. Por separado, se preparó una solución de anhídrido metansulfónico (6,01 g, 34,5 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (30 mL) y se agregó a la suspensión de diol a lo largo de 3 minutos, manteniendo la temperatura interna entre -15 °C y -25 °C. Después de mezclar durante 5 minutos a -15 °C, el baño de frío se retiró y la reacción se dejó calentar lentamente a 23 °C y se mezcló durante 30 minutos. Una vez completa la reacción, la suspensión cruda se usó directamente sin purificación o aislación.



Intermediario 7

Dimetansulfonato de ((1R,4R)-1,4-bis(4-bromofenil)butan-1,4-diilo

Intermediario 7A

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

A una solución de cloruro de zinc(II) (19,62 g, 144 mmol) en benceno (108 mL) se agregaron dietilamina (11,16 mL, 108 mmol) y 2-metilpropan-2-ol (10,32 mL, 108 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregaron 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (20,0 g, (72 mmol) y 1-(4-bromofenil)etanona (21,48 g, 108 mmol) en una porción, y la mezcla se agitó durante la noche (18 horas). La mezcla de reacción se detuvo con H2SO4 5% (500 mL) y se agitó enérgicamente para inducir precipitation del producto, el cual se recogió mediante filtración al vacío y se lavó con benceno, agua, metanol, y luego diclorometano, en forma sucesiva. El producto se secó bajo vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (11,15 g, 39,1% de rendimiento).

Intermediario 7B

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

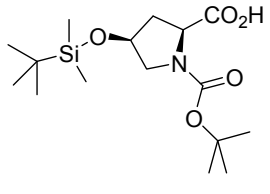
A (S)-(-)-α,α-difenil-2-pirrolidinmetanol (3,81 g, 15,04 mmol) se agregó THF (140 mL) a 23 °C. La suspensión fina se trató con borato de trimetilo (2,189 mL, 19,63 mmol) para formar una solución transparente. Luego de agitar durante 1,5 horas, la solución se enfrió a 10-15 °C, y se agregó borano de N,N-dietilanilina (33,1 mL, 186 mmol) durante 5-10 minutos a través de una jeringa. Se observó una reacción levemente exotérmica y evolución de H2. En un recipiente separado se cargó el Intermediario 7A (35,045 g, 88 mmol), seguido por THF (140 mL), para formar una suspensión. La suspensión se enfrió a 10 °C. La solución de borano enfriada se transfirió mediante cánulas a la suspensión de diona a lo largo de aproximadamente 5 minutos, manteniendo la temperatura interna <25 °C. Una vez completa la transferencia, la suspensión se mantuvo a 15 °C durante 5 minutos y luego la temperatura se mantuvo a 23 °C durante 3 horas. Una vez completa la reacción, la solución se enfrió a 5 °C, y se agregó metanol (31,6 mL, 780 mmol) lentamente para mantener a temperatura <20 °C (nota: evolución vigorosa de hidrógeno). La solución turbia se mezcló durante otra hora con el fin de asegurar la neutralización completa. La solución turbia se diluyó con EtOAc (500 mL) y HCl 1 M (220 mL). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó en forma sucesiva con HCl 1 M (2×220 mL), H_2O (110 mL), y NaCl acuoso 25% (110 mL). La capa orgánica se concentró al vacío; y luego el residuo se disolvió en EtOAc, se filtró, se concentró y se cristalizó desde EtOAc/hexano para dar el compuesto del título (16,92 g; 100% ee; 47% de rendimiento aislado).

Intermediario 7C

Dimetansulfonato de (1R,4R)-1,4-bis(4-bromofenil)butan-1,4-diilo

Al Intermediario 7B (0,60 g, 1,500 mmol) en CH2Cl2 anhidro (15 mL) a 0 ºC se agregó Et3N (0,627 mL, 4,50 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 10 minutos hasta obtenerse una solución homogénea. A la solución enfriada se agregó cloruro de metansulfonilo

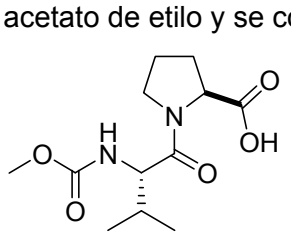
(0,292 mL, 3,75 mmol) por goteo, y la mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 1,5 horas hasta completarse la reacción según se determinó mediante TLC (EtOAc:hexanos 1:1). El solvente se eliminó al vacío para dar un sólido, que se secó al vacío.



Intermediario 8

Ácido (2S,4S)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-(tert-butildimetilsililoxi)pirrolidin-2-carboxílico

Se combinaron ácido (2S,4S)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (5,31 g, 22,96 mmol) e imidazol (7,82 g, 115 mmol) en diclorometano (106 mL) y dimetilformamida (22 mL) a temperatura ambiente y se agregó tert-butilclorodimetilsilano (7,61 g, 50,5 mmol) en porciones. La mezcla se agitó durante 18 horas y luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo y se concentró para dar el compuesto del título.



Intermediario 9

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

Se cargaron el Intermediario 2 (150 g, 856 mmol), hidrato de HOBt (138 g, 899 mmol) y DMF (1500 mL) en un recipiente. La mezcla se agitó durante 15 minutos para dar una solución transparente. Se cargó clorhidrato de EDC (172 g, 899 mmol) y se mezcló durante 20 minutos. La mezcla se enfrió a 13 ºC y se cargó clorhidrato de benciléster de (L)-prolina (207 g, 856 mmol). Luego se cargó trietilamina (109 g, 1079 mmol) en 30 minutos. La suspensión resultante se mezcló a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 15 ºC y se cargaron 1500 mL de NaHCO3 6,7% en 1,5 horas, y luego se agregaron 1200 mL de agua a lo largo de 60 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego se filtró y se lavó con una mezcla de agua/DMF (1:2, 250 mL) y luego con agua (1500 mL). La almohadilla húmeda se secó a 55 ºC durante 24 horas para dar 282 g de producto (S)- 1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-carboxilato de bencilo como un sólido blanco (90%).

Se cargaron (S)- 1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-carboxilato de bencilo (40 g) y Pd/Alumina 5% en un reactor Parr seguido por THF (160 mL). El reactor se selló y se purgó con nitrógeno (6×20 psig) seguido por una purga de hidrógeno (6×30 psig). El reactor se presurizó a 30 psig con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante

aproximadamente 15 horas. La suspensión resultante se filtró a través de un filtro GF/F y se concentró hasta aproximadamente 135 g. Se agregó heptano (120 mL), y la solución se agitó hasta haberse formado los sólidos. Después de otras 2–3 horas, se agregó más heptano (240 mL) por goteo, la suspensión se agitó durante aproximadamente 1 hora, luego se filtró. Los sólidos se secaron para dar el compuesto del título ácido (S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-carboxílico.

Intermediario 10

clorhidrato de 4-ciclohexil-3-fluoroanilina

Intermediario 10A

3-Fluoro-4-yodoanilina

A una suspensión de 3-fluoroanilina (1,0 mL, 1,16 g, 10,39 mmol) y bicarbonato de sodio sólido (1,75 g, 20,79 mmol) en metanol-diclorometano 1:1 (20 mL) a 0 ºC se agregó una solución de dicloroiodato de benciltrimetilamonio (3,62 g, 10,39 mmol) en diclorometano (15 mL) a lo largo de 30 minutos. La mezcla luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se detuvo mediante la adición de agua y la capa orgánica se extrajo con agua (2×). El secado (Na_2SO_4) y la concentración al vacío dieron un aceite, que se cromatografió sobre un cartucho de gel de sílice de 100 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos 10-100%. Se obtuvo el compuesto del título (2,20 g, 89%) como un sólido rosado. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) □ ppm 7,41 (dd, J = 8,3, 7,3 Hz, 1 H), 6,42 (dd, J = 9,9, 2,5 Hz, 1 H), 6,27 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1 H), 3,81 (s, 2 H); MS +ESI m/z (abundancia relativa) 238 (100, M+H).

Intermediario 10B

4-(Ciclohexen-1-il)-3-fluoroanilina

El procedimiento para preparar el compuesto del título se describe en el Procedimiento General 1.2A.

Intermediario 10C

clorhidrato de 4-ciclohexil-3-fluoroanilina

Una solución de 4-(ciclohexen-1-il)-3-fluoroanilina (Procedimiento General 1.2A) (1,16 g, 6,07 mmol) en etanol (30 mL) se trató con paladio sobre carbono 10% (300 mg) y luego se hidrogenó a una atmósfera durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de tierras diatomeas y se concentró a aproximadamente un cuarto del volumen y se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 10 mL). La mezcla luego se concentró parcialmente al vacío a aproximadamente un cuarto del volumen y se diluyó con éter (aprox. 100 mL) y los sólidos se recogieron mediante filtración. Después del secado en un horno de vacío a 50 ºC durante 3 horas, se obtuvo el compuesto del título (1,13 g, 81%) como un sólido gris claro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 7,35 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 9,4 Hz, 2 H), 2,76 (dd, J = 15,6,

6,9 Hz, 1 H), 1,74 (m, 5 H), 1,40 (m, 4 H), 1,21 (m, 1 H). MS (DCI+) m/z (abundancia relativa) 194 (100, M+H), 211 (67, M+NH4).

Intermediario 11A

N-(4-bromo-5-fluoro-2-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

A un recipiente que contenía anhídrido trifluoroacético (10,0 mL, 70,5 mmol) a 0 ºC se agregó 4-bromo-3-fluoroanilina (2,0,g, 10,5 mmol) y la agitación se continuó durante 30 minutos (Charifson, P.S.; et al. J. Med. Chem. 2008, 51, 5243-5263). Se agregó nitrato de potasio (1,3 g, 12,6 mmol) y la solución se dejó calentar a 25 ˚C. La solución se concentró, el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO3 10%, salmuera, se secó (Na2SO4), y se filtró. El material filtrado se concentró para dar el compuesto del título (3,5 g, 10,5 mmol, 100%).

Intermediario 11B

4-bromo-5-fluoro-2-nitroanilina

A N-(4-bromo-5-fluoro-2-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (3,5 g, 10,5 mmol) se agregó CH3OH (30mL) seguido por K2CO3 1,0 M (10,5mL, 10,5 mmol), y la solución se agitó durante 30 minutos (Charifson, P.S.; et al. J. Med. Chem. 2008, 51, 5243-5263). La solución se diluyó con H2O y se agitó durante 1 hora. El sólido anaranjado resultante se recogió mediante filtración y se secó en un horno de vacío para dar el compuesto del título (2,1,g, 8,8 mmol, 84%).

Intermediario 11C

4-bromo-5-fluorobencen-1,2-diamina

A una solución de 4-bromo-5-fluoro-2-nitroanilina (1,0 g, 4,3 mmol) en THF (9,0mL), EtOH (9,0 mL) y H2O (3 mL) se agregó polvo de hierro (1,2 g, 21,3 mmol) y cloruro de amonio (0,34 g, 6,4 mmol), y la mezcla se calentó a 95 ºC durante 4 horas. La mezcla enfriada se diluyó con EtOH, se filtró a través de tierras diatomeas hasta no pasar más color a través del filtro, y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con H2O, salmuera, se secó (Na2SO4), se filtró y se concentró. Se agregó hexano y el sólido resultante se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título (710 mg, 3,5 mmol, 81%).

Intermediario 12

4-bromo-3-clorobencen-1,2-diamina

Intermediario 12A

4-bromo-3-cloro-2-nitroanilina

Se disolvió 3-cloro-2-nitroanilina (5,00 g, 29,0 mmol) en ácido acético glacial (258 mL). Se agregó N-bromosuccinimida (5,06 g, 28,4 mmol) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se volcó sobre agua para dar un precipitado que se filtró, se enjuagó con agua y se secó a peso constante para dar el

compuesto del título (4,78 g, 67%). 1H RMN (400 MHz, CDCL3) δ ppm 7,46 (d, J = 9,0, 1H), 6,64 (d, J = 9,0, 1H), 4,74 (s, 2H).

Intermediario 12B

4-bromo-3-clorobencen-1,2-diamina

Se disolvió 4-bromo-3-cloro-2-nitroanilina (4,78 g, 19,01 mmol) en etanol (112 mL). Se agregó cloruro de estaño (II) (14,42 g, 76 mmol), y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se volcó sobre agua, y se ajustó a pH 5 con solución saturada de bicarbonato de sodio. El sólido resultante se filtró y se enjuagó bien con acetato de etilo. El material filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na2SO4, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de solventes de EtOAc en hexano 0-50% para dar el compuesto del título (3,32 g, 79%). 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 6,94 (d, 1H), 6,51 (d, J = 7,0, 1H), 3,87 (s ancho, 2H), 3,46 (s ancho, 2H).

Intermediario 13

4-bromo-3-metilbencen-1,2-diamina

Intermediario 13A

N-(3-bromo-2-metil-6-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

A una solución de 3-bromo-2-metilanilina (1,0 g, 5,37 mmol) en CH2Cl2 (4,0 mL) a 0 ºC se agregó anhídrido trifluoroacético (2,0 mL, 14,2 mmol). La mezcla se agitó a 0 oC durante 30 minutos, y se agregó nitrato de potasio sólido (0,679 g, 6,72 mmol). El baño de frío se retiró, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis por LCMS mostró la formación de un único producto. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se particionó entre agua y CH2Cl2 (2×). Las capas orgánicas se combinaron y se secó sobre Na2SO4. El agente de secado se retiró por filtración y el producto crudo se purificó mediante cristalización desde EtOH acuoso para dar el compuesto del título (1,3 g, 74%).

Intermediario 13B

3-bromo-2-metil-6-nitroanilina

Una solución de N-(3-bromo-2-metil-6-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (1,3 g, 3,97 mmol) en CH3OH (30 mL) se trató con carbonato de potasio (1,099 g, 7,95 mmol), y la mezcla se agitó a 50 ºC durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se volcó sobre agua, se agregó HCl acuoso 1N para ajustar el pH a 6, y la mezcla se extrajo con CH2Cl2 (3×). Los extractos combinados se secaron sobre Na2SO4, y el agente de secado se retiró por filtración y el solvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,57 g, 62%).

Intermediario 13C

4-bromo-3-metilbencen-1,2-diamina

A una solución de 3-bromo-2-metil-6-nitroanilina (0,45 g, 1,95 mmol) en EtOH (6 mL) se agregó cloruro de estaño (II) (1,48 g, 7,8 mmol), y la solución resultante se agitó a 70 ºC durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se volcó sobre agua, y se agregó NaOH acuoso 1 N para alcanzar un pH>7. La mezcla resultante se extrajo con CH2Cl2 (2×), y los extractos combinados se secaron sobre Na2SO4. El agente de secado se retiró por filtración y el solvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título como un aceite (0,34 g, 88%).

Intermediario 14

5-bromo-3-fluorobencen-1,2-diamina

A una solución de 4-bromo-2-fluoro-6-nitroanilina (0,5 g, 2,1 mmol) en THF (4,6 mL), EtOH (4,6 mL) y H2O (1,5 mL) se agregó polvo de hierro (0,6 g, 10,6 mmol) y cloruro de amonio (0,17 g, 3,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 95 ºC durante 22 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierras diatomeas. El sólido se lavó con EtOH hasta no pasar más color a través del filtro. El material filtrado se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con H2O y salmuera, se secó sobre Na2SO4, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (0,43 g, 99%) como un sólido ceroso marrón.

Intermediario 15

4-bromo-3-fluorobencen-1,2-diamina

Intermediario 15A

3-fluoro-2-nitroanilina

A un tubo de presión se agregó 1,3-difluoro-2-nitrobenceno (2,8 mL, 26,4 mmol) y NH3 7 N en CH3OH (10 mL, 70 mmol). El tubo se selló y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La solución se diluyó con H2O, se extrajo con CH2Cl2, y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre Na2SO4, se filtró y se concentró para dar un aceite. El aceite se trituró con hexano y el sólido anaranjado resultante se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título (2,1 g, 51%).

Intermediario 15B

4-bromo-3-fluoro-2-nitroanilina

A una solución de 3-fluoro-2-nitroanilina (2,1 g, 13,4 mmol) en DMF (30 mL) a 0 ºC se agregó una solución de N-bromosuccinimida (2,4 g, 13,4 mmol) en DMF (20 mL). La solución resultante se agitó a 0 oC durante 30 minutos y luego se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se diluyó con EtOAc, se lavó con H2O y salmuera, se secó sobre MgSO4, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (3,1 g, 97%).

Intermediario 15C

4-bromo-3-fluorobencen-1,2-diamina

A una solución de 4-bromo-3-fluoro-2-nitroanilina (3,0 g, 12,8 mmol) en THF (30 mL) se agregó EtOH (30 mL) y H2O (10 mL) seguido por polvo de hierro (3,6 g, 63,8 mmol) y cloruro de amonio (1,0 g, 19,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 ºC durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierras diatomeas. El sólido se lavó con EtOH hasta no pasar más color a través del filtro. El material filtrado se concentró al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de solventes de EtOAc en hexano 0-40% para dar el compuesto del título (2,2 g, 84%).

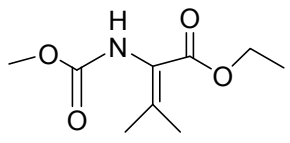
Intermediario 16

4-ciclopropil-2-fluoroanilina

Se disolvió 4-ciclopropil-2-fluoro-1-nitrobenceno (preparado como se describe en el Procedimiento General 1.2C) (2,2 g, 12,14mmol) en 7 mL de una mezcla de etanol:THF:agua 3:3:1 (v/v). A esto se agregó cloruro de amonio (1,02 g, 19,07 mmol) seguido por polvo de hierro (3,50 g, 62,7mmol). La mezcla resultante se calentó en un baño de aceite a 90 ºC bajo una atmósfera de nitrógeno con agitación rápida durante una hora. La mezcla de reacción se filtró al vacío a través de un tapón de arena y tierras diatomeas. El material filtrado se concentró al vacío y el residuo se particionó entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO4) y se concentró al vacío para dar un aceite anaranjado (1,90 g).

Intermediario 17

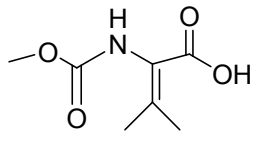
Ácido 2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbut-2-enoico



Intermediario 17A

2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbut-2-enoato de etilo

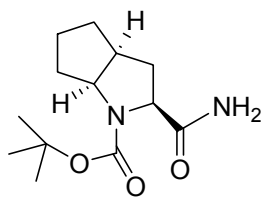
Una solución en benceno (90 mL) de 3-metil-2-oxobutanoato de etilo (4,03 g, 28,0 mmol), carbamato de metilo (2,098g, 28,0 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de piridina (0,70 g, 2,80 mmol) se calentó a reflujo en un balón equipado con una trampa Dean-Stark y condensador de reflujo. Después de 44 horas de calentamiento la mezcla se enfrió y luego se particionó entre acetato de etilo (50mL) y salmuera (50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2×50 mL) y luego se secó (MgSO4) y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido cristalino blancuzco (1,487 g, 26%).



Intermediario 17B

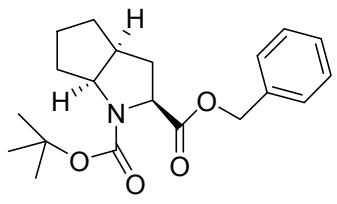
Ácido 2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbut-2-enoico

El producto del Intermediario 17A (0,373 g, 1,85 mmol) se disolvió en 2 mL de una mezcla de etanol:agua 1:1(v/v) a temperatura ambiente. A esto se agregó hidróxido de litio (0,095 g, 3,99 mmol) en una porción. Luego de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo (25 mL) y HCl 1 N (5 mL) a lo que que se agregó NaCl sólido. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3×5 mL) y luego se secó (MgSO4) y se concentró para dar el compuesto del título (0,289 g, 90%) como un sólido blanco opaco suficientemente puro para usarse como tal.



Intermediario 18

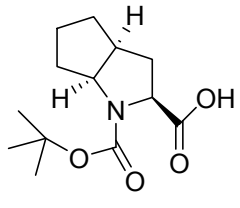
(2S,3aS,6aS)- 2-carbamoilhexahidrociclopenta[b]pirrol-1(2H)-carboxilato de tert-butilo



Intermediario 18A

(2S,3aS,6baS)- hexahidrociclopenta[b]pirrol-1,2(2H)-dicarboxilato de 2-bencilo 1-tert-butilo

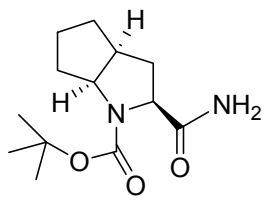
A una suspensión de clorhidrato de (2S,3aS,6aS)- octahidrociclopenta[b]pirrol-2-carboxilato de bencilo (2,0 g, 7,10 mmol) en diclorometano (36 mL) a temperatura ambiente se agregó dicarbonato de di-tert-butilo (1,7 0g, 7,81 mmol) seguido por trietilamina (2,18 mL, 15,62 mmol). La solución rápidamente se tornó homogénea y se observó evolución vigorosa de gas que se detuvo rápidamente. Después de dos horas, la mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera (3×60 mL), se secó (MgSO4) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo–hexanos) para dar el compuesto del título (2,58 g, cuantitativo) como un aceite traslúcido.



Intermediario 18B

Ácido (2S,3aS,6aS)-1-(tert-butoxicarbonil)octahidrociclopenta[b]pirrol-2-carboxílico

El producto del Intermediario 18A (2,45 g, 7,1mmol) se disolvió en metanol (35 mL) a temperatura ambiente. A esto se agregó catalizador de Pearlman (0,153 g) y luego se desgasificó al vacío (3×) y se agregó hidrógeno (balón). Después de una hora, la mezcla de reacción se filtró al vacío a través de tierras diatomeas y el material filtrado se concentró para dar un aceite espeso transparente (1,89 g, cuantitativo) que resultó suficientemente puro para usarse como tal.



Intermediario 18C

(2S,3aS,6aS)- 2-carbamoilhexahidrociclopenta[b]pirrol-1(2H)-carboxilato de tert-butilo

El producto del Intermediario 18B (1,81 g, 7,1 mmol) se disolvió en THF (40 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A esto se agregó N-metilmorfolina (1,0 mL, 9,09 mmol) y la solución resultante se enfrió a -15 ºC. A la solución fría se agregó cloroformato de isobutilo (1,03 mL, 7,81 mmol) por goteo mediante una jeringa. Se formó un precipitado blanco. Una vez completa la adición, la mezcla se dejó agitar en frío durante 20 minutos. Luego se introdujo gas amoníaco burbujeándose a través de la mezcla durante dos minutos con enfriamiento adicional. Una vez completa la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura de baño de hielo y se agitó durante media hora y luego se calentó a temperatura ambiente. Después de 15 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se volcó sobre salmuera (450 mL) y se extrajo con diclorometano (6×50 mL). Los extractos combinados se secaron (MgSO4) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo–hexanos) para dar el compuesto del título (1,68 g, 93%) como una espuma blanca pegajosa.

Intermediario 19

(S,E)- 2-(5-(3-oxoprop-1-enil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

Intermediario 19A

(S,E)- 2-(5-(3-etoxi-3-oxoprop-1-enil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

En (S)- 2-(5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (2,973 g, 5,99 mmol), acrilato de etilo (0,714 mL, 6,59 mmol), tetrafluoroborato de tri-tert-butilfosfonio (0,104 g, 0,359 mmol), N,N-diciclohexilmetilamina (1,461 mL, 6,89 mmol), y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,164 g, 0,18 mmol) disueltos en THF

(18 mL) se burbujeó a través de la solución durante 15 minutos para eliminar el oxígeno, y luego la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente la solución se filtró a través de tierras diatomeas y se lavó con EtOAc. El filtrado luego se concentró hasta un residuo, y luego el residuo se disolvió en diclorometano y se extrajo con agua. La capa orgánica luego se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, hexanos en acetato de etilo) para dar 2,56 g, (83%) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 516 (M+H)+.

Intermediario 19B

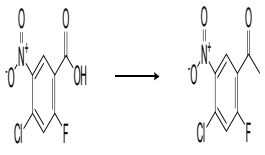
(S,E)- 2-(5-(3-hidroxiprop-1-enil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

El Intermediario 19A (2,56 g, 4,97 mmol) se disolvió en THF (17 mL), y la mezcla se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco y acetona. Luego se agregó una solución de hidruro de diisobutilaluminio (1,0 N en THF, 22,75 mL, 24,75 mmol) por goteo. La mezcla resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche, y luego se detuvo con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. La mezcla luego se agregó a acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa de sal de Rochelle (tartrato de sodio y potasio). Las capas orgánicas se combinaron y se secó, y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, hexanos en acetato de etilo) para dar 0,93 g, (40%) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 474 (M+H)+.

Intermediario 19C

(S,E)- 2-(5-(3-oxoprop-1-enil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

El producto del Intermediario 19B (0,93 g, 1,96 mmol) se disolvió en diclorometano (7,5 mL) y se agregó dicromato de piridinio (1,11 g, 2,95 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron hexanos a la solución, y luego se filtró a través de tierras diatomeas. El material filtrado luego se concentró hasta un residuo que luego se disolvió en diclorometano y se extrajo con agua. La capa orgánica luego se secó, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, hexanos en acetato de etilo) para dar 0,3 g, (32%) del compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 9,65 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,82 (d, J=15,8 Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 6,87 (dd, J=15,8, 7,8 Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 5,14 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 2,40 (m, 5H), 1,30 (s, 4H), 0,95 (s, 5H), 0,80 (m, 2H), -0,10 (s, 9H); MS (ESI) m/z 472 (M+H)+.

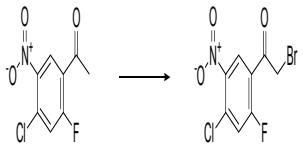


Intermediario 20A

1-(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)etanona

A una solución de ácido 4-cloro-2-fluoro-5-nitrobenzoico (16,0 g, 72,9 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (400 mL) se agregó cloruro de oxalilo (9,57 mL, 109 mmol) y DMF (2 gotas), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta haber cesado la evolución de gas. La mezcla se concentró y se secó al vacío. En un recipiente de reacción secado por calor separado se agregó una mezcla de $ZnBr_2$ (24,6 g , 109 mmol) en THF anhidro (300 mL) a -78◦C a una solución de CH_3MgBr (29,1 mL, 3,0 M en Et_2O, 87 mmol) por goteo. La mezcla resultante se agitó a -78 ºC durante 15 minutos, y luego la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a -78 ºC y se agregó una solución del cloruro de ácido en THF anhidro (100 mL) por goteo, seguida por $Pd(PPh_3)_4$ (1,68 g, 1,46 mmol). La mezcla resultante se dejó agitar a -78 ºC durante 10 minutos, y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 16 horas. La mezcla se detuvo agregando acuoso HCl 1 M, se diluyó con H_2O (100 mL), y se extrajo con CH_2Cl_2 (3×300 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos 5%) para dar el compuesto del título (11,79 g, 74%).

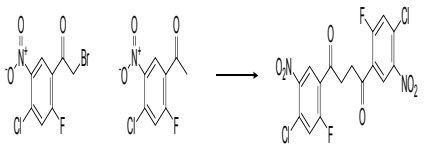
El Intermediario 20A también puede prepararse haciendo reaccionar el intermediario cloruro de ácido con malonato de dimetilo, $MgCl_2$, y trietilamina en cloruro de metileno, sometiéndose luego a hidrólisis ácida y descarboxilación.



Intermediario 20B

2-bromo-1-(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)etanona

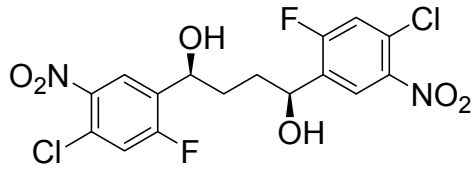
El producto del Intermediario 20A (3,0 g, 13,79 mmol) disuelto en THF (100 mL) se trató con perbromuro de bromuro de piridinio (4,63 g, 14,48 mmol) en porciones a lo largo de varios minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se filtró. Los sólidos filtrados se enjuagaron con EtOAc, y el material filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos 20%) para dar el compuesto del título (3,8 g, 93%).



Intermediario 20C

1,4-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)butan-1,4-diona

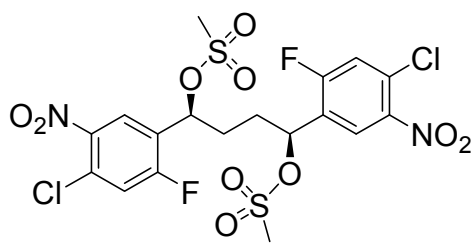
El Intermediario 20A (4,92 g, 22,62 mmol) y el Intermediario 20B (4,47 g, 15,08 mmol) se procesaron usando el método descrito en el Intermediario 5B para dar el compuesto del título (4,74 g, 73%).



Intermediario 20D

(1S,4S)-1,4-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)butan-1,4-diol

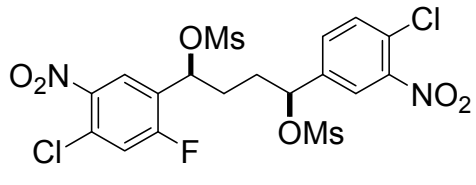
El producto del Intermediario 20C (1,0 g, 2,309 mmol) se procesó usando el método descrito en el Intermediario 5C para dar el compuesto del título (0,96 g, 95%). En la reducción quiral para formar el Intermediario 20D, la reacción procede con menor estereoselectividad que en el caso del Intermediario 5C.



Intermediario 20E

dimetansulfonato de (1S,4S)-1,4-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)butan-1,4-diilo

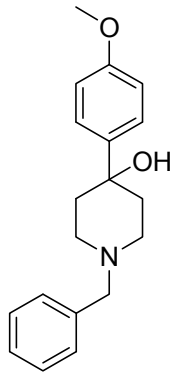
A una solución del Intermediario 20D (0,95 g, 2,17 mmol) en anhidro CH2Cl2 (20 mL) a 0 ºC se agregó cloruro de metansulfonilo (0,42 mL, 5,43 mmol), y luego se agregó por goteo trietilamina (0,91 mL, 6,52 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, y luego se concentró al vacío. Se agregaron hexanos, y los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración, se lavó con H2O, y se secó al vacío para dar el compuesto del título (1,29 g, 100%).



Intermediario 21

dimetansulfonato de (1S,4S)-1-(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)-4-(4-cloro-3-nitrofenil)butan-1,4-diilo

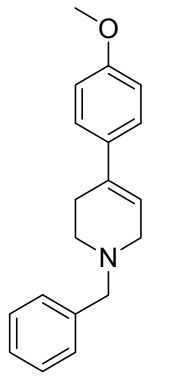
El Intermediario 21 puede prepararse a partir del Intermediario 20B y 1-(4-cloro-3-nitrofenil)etanona (disponible comercialmente en Aldrich) siguiendo los métodos generales para preparar el Intermediario 20E.



Intermediario 22A

1-bencil-4-(4-metoxifenil)piperidin-4-ol

Se agregó bromuro de (4-metoxifenil)magnesio (0,5 M en THF, 90 mL, 45,0 mmol) lentamente (~25 minutos) mediante cánulas a una solución fría (0 ºC) de 1-bencilpiperidin-4-ona (5,4 mL, 30,2 mmol) en THF (60 mL). La reacción se agitó a 0 ºC bajo nitrógeno durante 2 horas. La reacción se detuvo con NH4Cl acuoso saturado y luego se diluyó con éter. La fracción orgánica se lavó con NH4Cl acuoso saturado (2×) salmuera (1×) y se concentró. La purificación usando cromatografía flash (EtOAc /hexano 5 – 100%) dio 4,02 g (44%) del compuesto del título. MS (DCI) m/z 298 (M+H)+.

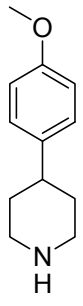


Intermediario 22B

1-bencil-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Se agregó HCl 6 M (100 mL, acuoso) a una solución de 1-bencil-4-(4-metoxifenil)piperidin-4-ol (12,31 g, 41,36 mmol) en dioxano (50 mL), y la reacción se calentó a reflujo (110 ºC). Luego de 2 horas, la reacción no resultó completa. Se detuvo el calentamiento y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción progresó pero no resultó completa por lo que se calentó a 110 ºC. Luego de 1 hora, la reacción se enfrió y el volumen se redujo a aproximadamente un tercio. La solución luego se enfrió en un baño de hielo y se neutralizó con lentejas de NaOH. La suspensión espesa se filtró. El precipitado se enjuagó con agua y luego se secó bajo vacío a 70ºC para dar 6,2 g (47%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 2,74 - 2,62 (m, 1H), 3,30 - 3,06 (m, 2H), 3,50 (d, J =

18,5, 1H), 3,67 - 3,56 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,03 - 3,90 (m, 1H), 4,21 (dd, J = 5,7, 13,0, 1H), 4,34 (dd, J = 5,1, 13,0, 1H), 5,88 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,7, 2H), 7,32 (d, J = 8,7, 2H), 7,51 - 7,43 (m, 3H), 7,71 (dd, J = 2,7, 6,3, 2H), 12,85 (s, 1H); MS (ESI) m/z 280 $(M+H)^+$; MS (DCI) m/z 280 $(M+H)^+$.

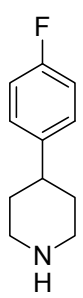


Intermediario 22C

4-(4-metoxifenil)piperidina

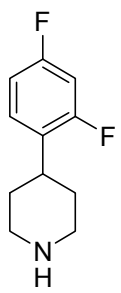
El producto del Intermediario 22B (6,2 g) en trifluoroetanol (60 mL) se agregó a Pd(OH)2-C 20%, húmedo (1,240 g, 8,83 mmol) en una botella de presión de acero inoxidable de 250 mL. La mezcla se agitó bajo 30 psi de hidrógeno a 50 °C durante 23 horas. La mezcla se filtró a través de una membrana PTFE, se concentró y se secó bajo vacío para dar 4,33 g del producto deseado como la sal HCl. (sal de HCl) ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 2,03 (d, J = 13,1, 2H), 2,28 - 2,11 (m, 2H), 2,72 (t, J = 10,2, 1H), 3,08 - 2,91 (m, 2H), 3,62 (d, J = 8,3, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,86 (d, J = 8,3, 2H), 7,16 (d, J = 8,5, 2H), 9,65 (d, J = 83,1, 2H); MS (DCI) m/z 192 $(M+H)^+$.

Los Intermediarios 23, 24, y 25 pueden prepararse usando el método usado para preparar el Intermediario 22C



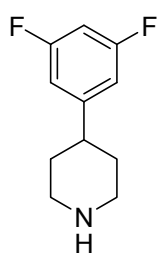
Intermediario 23

4-(4-fluorofenil)piperidina



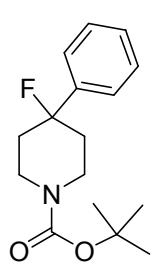
Intermediario 24

4-(2,4-difluorofenil)piperidina



Intermediario 25

4-(3,5-difluorofenil)piperidina

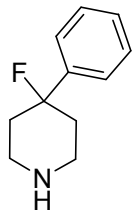


Intermediario 26A

4-fluoro-4-fenilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo

Una solución de trifluoruro de dietilaminoazufre (4 mL, 32,7 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregó a una solución fría (-78 ºC; baño de hielo seco/acetona) de 4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (8,05 g, 29,0 mmol) en diclorometano (100 mL) bajo nitrógeno. La reacción se agitó a -78 ºC durante ~ 1 hora. La reacción se retiró del baño y se calentó a temperatura ambiente y luego se agitó otros 30 minutos. La reacción se detuvo con NaHCO3 acuoso saturado (100 mL). La fracción orgánica se lavó con salmuera (~50 mL). Luego se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (1,0995 g, 6,37 mmol) a la reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Este paso se detuvo con NaHCO3 acuoso saturado (100 mL). La fracción orgánica se lavó con NaHCO3 acuoso saturado (1×100 mL), agua (1×100 mL), y salmuera (1×100 mL), se secó (MgSO4), se evaluó la presencia peróxido (3 - 10 ppm) y se concentró hasta un aceite amarillo claro. El aceite se secó bajo vacío para dar 8,27 g (100%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,42 (d, J = 5,7, 9H), 1,96 - 1,85

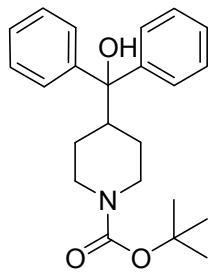
(m, 3,5H), 2,03 (ddd, J = 5,2, 13,3, 17,8, 1,5H), 3,06 (s, 2H), 3,98 (d, J = 12,0, 2H), 7,33 (d, J = 7,1, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 4H); MS (DCI) m/z 280 ($M+H^+$, 60%), 297 ($M+NH_4^+$, 100%).



Intermediario 26B

4-fluoro-4-fenilpiperidina

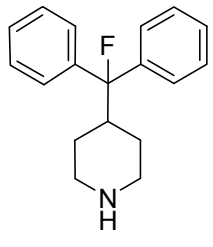
Se agregó ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 20 mL, 80 mmol) a una solución de 4-fluoro-4-fenilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (8,27 g, 29,6 mmol) en dioxano (10 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se concentró para dar un aceite. Se agregó éter, y el sólido resultante se sonicó y luego se agitó enérgicamente durante la noche para dar un sólido color tostado. El sólido se filtró, se enjuagó con éter y se secó bajo vacío a 60 ºC durante 3 horas para dar 5,56 g (87%) del producto del título. MS (DCI) m/z 180 $(M+H)^+$.



Intermediario 27A

4-(hidroxidifenilmetil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

Una solución de dicarbonato de di-tert-butilo (8,43 mL, 36,7 mmol) en diclorometano (15 mL) se agregó a una solución de difenil(piperidin-4-il)metanol (8,0721 g, 30,2 mmol) en diclorometano (100 mL); se agregó trietilamina (5,1 mL, 36,6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con diclorometano y luego se lavó con NaHCO3 acuoso saturado (2×), agua (1×), y salmuera (1×), se secó (MgSO4) y se concentró para dar 11,63 g (105%) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 367 $(M+H)^+$, 366 $(M-H)^+$.



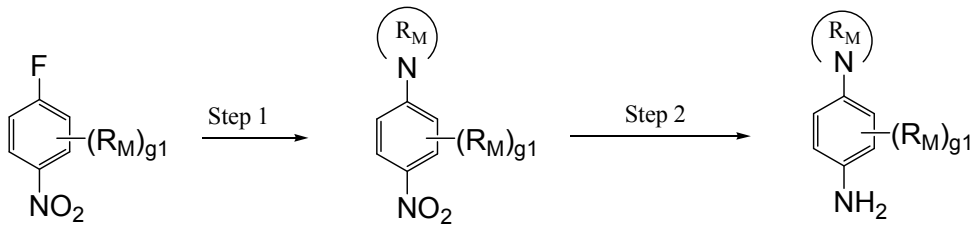
Intermediario 27B

4-(fluorodifenilmetil)piperidina

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(hidroxidifenilmetil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo usando los métodos generales de los Intermediarios 26A y 26B. 3,37 g (100%) como sal de HCl, MS (DCI) m/z 270 $(M+H)^+$.

Procedimientos Generales

Procedimiento General 1. Síntesis de anilinas 4-aminosustituidas



Las anilinas intermediarias con un grupo amino en posición para a la anilina pueden prepararse usando los un procedimiento en dos pasos. Puede hacerse reaccionar fluoronitrobencenos, fluoronitropiridinas, o fluoronitropirimidinas en el Paso 1 con una amina apropiada  , donde  representa cualquier grupo amina que está presente en RM y se une a través de nitrógeno, en presencia de fosfato de potasio dibásico (equivalentes) o carbonato de potasio en un solvente como por ejemplo DMSO opcionalmente con calentamiento e irradiación opcional de microondas. El Paso 2 puede realizarse bajo condiciones de reducción de nitro estándar como por ejemplo hidrogenación catalítica usando paladio sobre carbono o níquel-Raney. De manera alternativa, la reducción puede efectuarse con hierro/cloruro de amonio en THF/metanol/agua como solvente. Donde el grupo  es una amina cíclica opcionalmente sustituida (por ejemplo, piperidina, pirrolidina), las aminas cíclicas opcionalmente sustituidas pueden obtenerse como se describe aquí o usando métodos conocidos en la especialidad. Véase por ejemplo los métodos mostrados en Patel et al. J Medicinal Chemistry 49(25) 7450 (2006).

Ilustración del Procedimiento General 1: Procedimiento General 1A

Paso 1

1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-4-fenilpiperidina

En un balón de 100 mL se mezcló 3,4,5-trifluoronitrobenceno (1,751 mL, 15 mmol) y fosfato de potasio dibásico (5,23 g, 30,0 mmol) en DMSO (15,00 mL) para dar una suspensión amarilla. Se agregó 4-fenilpiperidina (2,419 g, 15,00 mmol) en porciones como un sólido a lo largo de 10 minutos para dar una suspensión color amarillo intenso y una reacción levemente exotérmica. La mezcla se agitó durante 1 hora y se particionó entre EtOAc y agua. La capa de EtOAc se lavó 2× con 50 mL con agua y salmuera, se secó (Na2SO4), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (4,53 g, 95% de rendimiento).

Paso 2

3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)anilina

En un balón de 500 mL se agregó 1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-4-fenilpiperidina (4,53 g, 14,23 mmol), hierro (3,97 g, 71,2 mmol), y cloruro de amonio (1,142 g, 21,35 mmol) en una mezcla de solventes de EtOH (60 mL)/THF (60 mL)/agua (20 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas con agitación vigorosa, se enfrió, se filtró a través de tierras diatomeas y el material filtrado se concentró. El residuo se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na2SO4), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (3,93 g, 96% de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 1,63 - 1,81 (m, 4 H) 2,54 - 2,64 (m, 1 H) 2,95 - 3,03 (m, 2 H) 3,09 (t, J=10,57 Hz, 2 H) 5,42 (s, 2 H) 6,10 - 6,21 (m, 2 H) 7,15 - 7,22 (m, 1 H) 7,25 - 7,34 (m, 4 H); MS (ESI+) m/z 289 (M+H)+.

Ilustración del Procedimiento General 1: Procedimiento General 1B

Paso 1

5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)piridina

A una suspensión de 2-cloro-5-nitropiridina (10 g, 63,1 mmol) en EtOH (100 mL) a temperatura ambiente se agregó pirrolidina (15,72 mL, 189 mmol) y la mezcla se calentó a 70 ºC durante 18 horas. La solución enfriada se concentró al vacío y el residuo se particionó entre CH2Cl2 y NaOH 1 M. La capa orgánica se secó (Na2SO4), se filtró y el solvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título (9,52 g, 78%). MS (ESI) m/z 194 (M+H)+.

Paso 2

6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-amina

Se disolvió 5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)piridina (9,52 g, 49,3 mmol) en THF (50 mL) y DMF (40 mL) y se agregó a un recipiente para presión que contenía níquel-Raney 2800 en suspensión acuosa (45%) (9,52 g, 162 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a 30 psi bajo gas H2. La solución se filtró a través de una membrana de Nylon, se lavó con CH3OH y el

material filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (7,78 g, 97%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,81-1,91 (m, 4H) 3,17-3,29 (m, 4H) 4,30 (s, 2H) 6,25 (d, J=8,7, 1H), 6,90 (dd, J=2,8, 8,7, 1H), 7,55 (d, J=2,6, 1H); MS (ESI) m/z 164 (M+H)+.

Ilustración del Procedimiento General 1. paso 2: Procedimiento General 1C

4-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluoroanilina

Se agregaron 1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-3,5-dimetilpiperidina (14,01 g, 51,8 mmol) y THF (240 mL) a níquel-Raney 2800 en suspensión acuosa (14,01 g, 239 mmol) en una botella de presión de acero inoxidable de 500 mL. La mezcla se agitó durante 8 horas a 30 psi y temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una membrana de Nylon y se concentró para dar el compuesto del título.

Ilustración del Procedimiento General 1. paso 2: Procedimiento General 1D

3-metil-4-(piperidin-1-il)anilina

A una solución de 1-(2-metil-4-nitrofenil)piperidina (6,75 g, 30,6 mmol) en acetato de etilo (50 mL) se agregó paladio sobre carbono 10% (0,033 g, 0,306 mmol) y la mezcla se hidrogenó (balón de hidrógeno) a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla luego se filtró a través de tierras diatomeas y se lavó con acetato de etilo; el material filtrado luego se concentró para dar 5,5 g (94%) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 191 (M+H)+.

Ilustración del Procedimiento General 1. paso 1: Procedimiento General 1E

1-(4-nitrofenil)-4-fenilpiperidina

Un tubo para microondas secado al horno de 20 mL se cargó con 4-fluoronitrobenceno (0,752 mL, 7,02 mmol), 4-fenilpiperidina (1,166 g, 7,02 mmol), y carbonato de potasio (0,970 g, 7,02 mmol) bajo nitrógeno, se agregó DMSO anhidro (7 mL), el tubo se selló con tapón de aluminio, y se calentó en un reactor de microondas (Personal Chemistry, 300 W, 2,4 bar) a 190 °C durante 10 minutos. El análisis por TLC (SiO_2, 5% EtOAc/hexanos) mostró que la reacción se había completado. La reacción se volcó sobre agua (50 mL), se agitó durante 5 minutos, y se filtró al vacío en un embudo Büchner. Los sólido amarillos que se recogieron se lavaron con agua (2×10 mL) y Et_2O (5 mL), y el sólido amarillo intenso se secó al vacío para dar el compuesto del título (1,712 g, 6,06 mmol, 86%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,73 - 1,90 (m, 2 H), 2,00 (d, J=13,34 Hz, 2 H), 2,73 - 2,86 (m, 1 H), 3,02 - 3,17 (m, 2 H), 4,10 (d, J=13,23 Hz, 2 H), 6,87 (d, J=9,43 Hz, 2 H), 7,23 (t, J=7,75 Hz, 3 H), 7,33 (t, J=7,43 Hz, 2 H), 8,14 (d, J=9,33 Hz, 2 H); MS (ESI+) m/z 283 (M+H)+.

Las siguientes aminas pueden prepararse usando los métodos mostrados en el recién mencionado Procedimiento General 1:

4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluoroanilina;

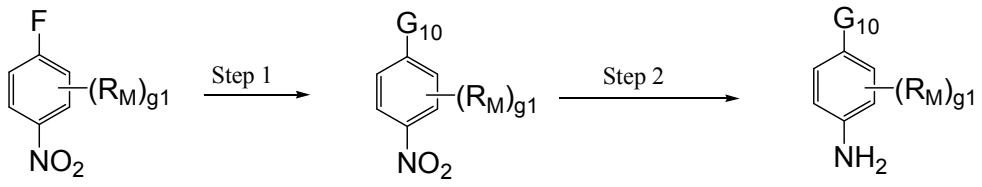
4-(2-azabiciclo[2,2,2]octan-2-il)-3,5-difluoroanilina;

3,5-difluoro-4-(4-isopropilpiperidin-1-il)anilina;

3,5-difluoro-4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)anilina;
4-(4-tert-butilpiperidin-1-il)-3,5-difluoroanilina;
3,5-difluoro-4-(6-azaespiro[2,5]octan-6-il)anilina;
4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)-3,5-difluoroanilina;
4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3,5-difluoroanilina;
3,5-difluoro-4-(4-fluoropiperidin-1-il)anilina;
3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)anilina;
2,3,5,6-tetrafluoro-4-(piperidin-1-il)anilina;
3-metil-4-(piperidin-1-il)anilina;
3,5-difluoro-4-((3aR,7aS)-1H-isoindol-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)anilina;
N1-tert-butil-2-fluorobencen-1,4-diamina;
3,5-difluoro-4-(4-metilpiperidin-1-il)anilina;
3,5-dicloro-4-(piperidin-1-il)anilina;
2,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)anilina;
4-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluoroanilina;
2,3,5-trifluoro-4-(piperidin-1-il)anilina;
4-((1R,5S)-3-azabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)-3,5-difluoroanilina;
3-fluoro-4-(piperidin-1-il)anilina;
3,5-difluoro-4-(3-azaespiro[5,5]undecan-3-il)anilina;
3,5-difluoro-4-(isoindolin-2-il)anilina;
3,5-difluoro-4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)anilina;
4-(4-fenil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)anilina;
3-fluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)anilina;
4-(4,4-difenilpiperidin-1-il)-3,5-difluoroanilina;
4-(4-fenilpiperidin-1-il)anilina;
1-(1-(4-amino-2,6-difluorofenil)-4-fenilpiperidin-4-il)etanona;
3,5-difluoro-4-(4-(3-fenilpropil)piperidin-1-il)anilina;
3,5-difluoro-4-(8-azaespiro[4,5]decan-8-il)anilina;
3,5-difluoro-4-(3-fenilpiperidin-1-il)anilina;
3,5-difluoro-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)anilina;
3,5-difluoro-4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)anilina;
3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)anilina;
4-(4-(2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3,5-difluoroanilina;
3,5-difluoro-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)anilina;
3,5-difluoro-4-(2-fenilmorfolino)anilina;
(S)-3,5-difluoro-4-(2-fenilmorfolino)anilina

3,5-difluoro-4-(2-fenilpiperidin-1-il)anilina;
4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-3,5-difluoroanilina;
4-(4-ciclohexilpiperidin-1-il)-3,5-difluoroanilina;
4-(4-bencilpiperidin-1-il)-3,5-difluoroanilina;
3,5-difluoro-4-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)anilina;
3,5-difluoro-4-(4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)anilina;
4-(4-(3,4-difluorofenil)piperidin-1-il)-3,5-difluoroanilina;
4-(4-(3,5-difluorofenil)piperidin-1-il)-3,5-difluoroanilina;
3,5-difluoro-4-(4-fluoro-4-fenilpiperidin-1-il)anilina;
3,5-difluoro-4-(4-(fluorodifenilmetil)piperidin-1-il)anilina;
4-(4-fluoro-4-fenilpiperidin-1-il)anilina;
3,5-difluoro-4-(4-(piridin-2-il)piperidin-1-il)anilina;
3,5-difluoro-4-(4-(naftalen-2-il)piperidin-1-il)anilina;
3,5-difluoro-4-(4-(naftalen-1-il)piperidin-1-il)anilina; y
3,5-difluoro-4-(4-(4-(trimetilsilil)fenil)piperidin-1-il)anilina.

Procedimiento General 1.1. anilina4-alcoxi-sustituida



Las anilinas intermediarias con un sustituyente alcoxi en posición para a la anilina pueden prepararse a través de un procedimiento en dos pasos donde G10 es –ORS (por ejemplo, –O–t-butilo, –O–isopropilo, –O–CH2–(3-etiloxetan-3-ilo), –O–CH2–(1,3-dioxolan-4-ilo), –O–ciclopentilo, –O–ciclohexilo, –O–(1,3-dioxan-5-ilo)). En el Paso 1, los fluoronitrobencenos pueden hacerse reaccionar con un alcohol y una base apropiados (por ejemplo, Cs2CO3, tert-butóxido de potasio) en DMSO o un solvente similar con calentamiento a entre 50-100 ºC. El Paso 2 puede realizarse bajo condiciones de reducción de nitro estándar como por ejemplo hidrogenación catalítica usando paladio sobre carbono o níquel de Raney como se describe en la presente. De manera alternativa, la reducción puede efectuarse con hierro/cloruro de amonio en THF/metanol/agua como solvente.

Ilustración del Procedimiento General 1.1: Procedimiento General 1.1A

Paso 1

3-etil-3-((4-nitrofenoxi)metil)oxetano

A una solución de 4-fluoronitrobenceno (3,76 mL, 35,4 mmol) en DMSO (35 mL) a temperatura ambiente se agregó carbonato de cesio (7,09 mL, 89,0 mmol) seguido por 3-etil-3-oxetanometanol (4,48 mL, 42,5 mmol). La mezcla se calentó a 70 ºC durante 2 horas. Luego de

enfriar se agregó agua y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó en un horno de vacío para dar el compuesto del título (8,28 g, 98% de rendimiento).

Paso 2

4-((3-etiloxetan-3-il)metoxi)anilina

A una solución de 3-etil-3-((4-nitrofenoxi)metil)oxetano (8,28 g, 34,9 mmol) en una mezcla de THF:EtOH:agua 3:3:1 (140 mL) a temperatura ambiente se agregó cloruro de amonio (2,80 g, 52,3 mmol) seguido por polvo de hierro (9,74 g, 174 mmol). La mezcla se calentó a 90 ºC durante 1 hora, luego se filtró en caliente a través de tierras diatomeas y se lavó con THF para completar la transferencia. El material filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se recogió en acetato de etilo y luego se lavó con salmuera, se secó (Na2SO4), y se concentró para dar el compuesto del título (7,12 g, 98% de rendimiento) sin purificación adicional.

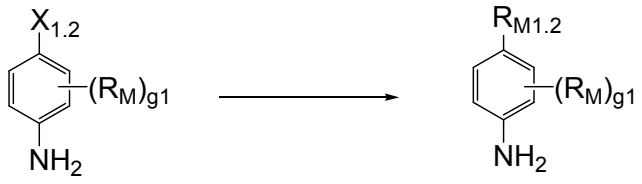
Las siguientes aminas pueden prepararse usando los métodos mostrados en el recién mencionado Procedimiento General 1:

4-((3-etiloxetan-3-il)metoxi)-3,5-difluoroanilina;

4-((1,3-dioxolan-4-il)metoxi)anilina;

4-(1,3-dioxan-5-iloxi)anilina.

Procedimiento General 1.2. Formación de anilina a través de una reacción de tipo Suzuki



Ciertas anilinas intermediarias pueden prepararse a partir de un bromuro, ioduro, o triflato (por ejemplo, X1,2 = Br, I, o OTf) a través de una reacción de Suzuki, Stille, u otra reacción de formación de enlace carbono-carbono mediada por un metal de transición para formar productos donde RM1.,2 es cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o cicloalquenilo. Precedentemente se ilustra el proceso que se lleva a cabo sobre la anilina, sin embargo, el proceso tambien puede llevarse a cabo usando otra funcionalidad que pueda convertirse a una anilina (por ejemplo, un grupo nitro).

Ilustración del Procedimiento General 1.2. Procedimiento General 1.2A.

4-(ciclohexen-1-il)-3-fluoroanilina

En un tubo para presión, una solución de 3-fluoro-4-yodoanilina (2,29 g, 9,66 mmol) y carbonato de potasio (1,74 g, 12,58 mmol) en dimetoxietano-agua 4:1 (33 mL) se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 40 minutos, y luego se agregó pinacoléster de ácido 1-ciclohexenilborónico (2,7 mL, 2,61 g, 12,56 mmol). Luego se agregó complejo cloruro de 1,1'-

bis(difenilfosfino)ferrocenpaladio (II) diclorometano (237 mg, 0,29 mmol) y luego se desgasificó durante otros 5 minutos. El tubo de presión se selló y se calentó a 100 ºC durante 18 horas. La mezcla se enfrió y se diluyó con acetato de etilo, y luego se extrajo con agua y solución saturada de cloruro de sodio. La solución se secó (Na2SO4) y se agitó con gel de 3-(mercaptopropil)sílice durante 1 hora. La concentración al vacío dio un aceite marrón, que se cromatografió sobre un cartucho de gel de sílice de 340 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos 10-100%. Se obtuvo el compuesto del título (1,16 g, 63%) como un aceite marrón claro. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) □ ppm 7,00 (m, 1 H), 6,37 (m, 2 H), 5,84 (s, 1 H), 3,71 (s ancho, 2 H), 2,32 (m, 2 H), 2,17 (m, 2 H), 1,73 (m, 2 H), 1,65 (m, 2 H); MS (+DCI) m/z (abundancia relativa) 192 (100, M+H).

Ilustración del Procedimiento General 1.2. Procedimiento General 1.2B.

4-ciclopropil-3,5-difluoroanilina

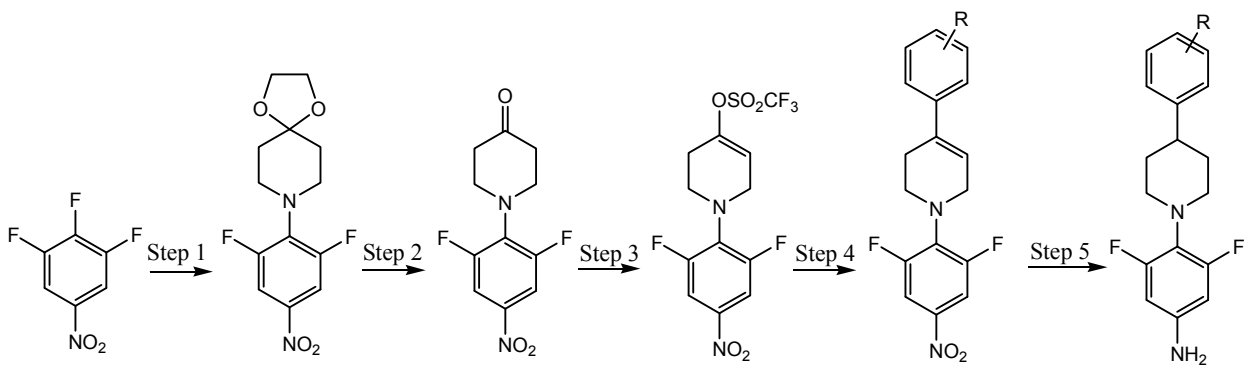
A un tubo de presión se agregó 4-bromo-3,5-difluoroanilina (1,0g, 4,8 mmol), carbonato de cesio (4,7g, 14,4 mmol), tolueno (10mL) y agua (1mL). La solución se desgasificó con gas N2 durante 30 minutos, y luego se agregó ciclopropiltrifluoroborato, sal de potasio (0,8g, 5,3 mmol), iodhidrato de di(1-adamantil)-n-butilfosfina (0,07g, 0,14 mmol) y acetato de paladio(II) (0,02g, 0,096 mmol). Se continuó la desgasificación durante 5 minutos, el tubo se selló y se calentó a 100 ˚C durante 18 horas. La solución enfriada se diluyó con EtOAc, se lavó con H2O y salmuera, se secó (Na2SO4), y se filtró. El material filtrado se trató con gel de 3-mercaptopropilsílice durante 1 hora. La mezcla se filtró y se concentró para dar el producto crudo el cual se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc/hexano 0-30%) para dar el compuesto del título (0,67 g, 4,0 mmol, 82%).

Ilustración del Procedimiento General 1.2. Procedimiento General 1.2C.

4-ciclopropil-2-fluoro-1-nitrobenceno

Una solución de 4-bromo-2-fluoronitrobenceno (0,5g, 2,27mmol), ácido ciclopropilborónico (0,293g, 3,41mmol), fosfato de potasio tribásico (0,965g, 4,55mmol), tetrafluoroborato de triciclohexilfosfonio (0,021g, 0,057mmol) y acetato de paladio (II) (6,12mg 0,027mmol) en 11 mL de una mezcla de tolueno–agua 10:1 (v/v) se purgó con nitrógeno y se desgasificó al vacío tres veces. La mezcla de reacción luego se calentó en un baño de aceite a 85ºC durante cuatro horas. La mezcla de reacción se particionó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y luego se secó (Na2SO4) y se concentró. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na2SO4) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo–hexano) para dar el compuesto del título (0,382g, 88%) como un aceite amarillo.

Procedimiento General 1.3



Ciertas anilinas intermediarias pueden prepararse usando la secuencia general que se ha expuesto y que se ilustra más adelante. La secuencia consiste en la reacción de un fluoronitrobenceno con una porción amina cíclica (Paso 1); la conversion a un compuesto capaz de someterse a acoplamiento vinílico (Pasos 2 y 3); el acoplamiento del compuesto capaz de someterse a acoplamiento vinílico con otro compuesto adecuado (Paso 4); y la reducción del grupo nitro y la olefina (Paso 5). De manera alternativa, esta ruta puede adaptarse para preparar anilinas donde la olefina se mantiene intacta a lo largo de la reducción selectiva del grupo nitro. Las reacciones de formación de unlace carbono-carbono que pueden ser adecuadas para el Paso 4 incluyen, por ejemplo, la reacción de Suzuki, la reacción de Stille, o la reacción de Negishi.

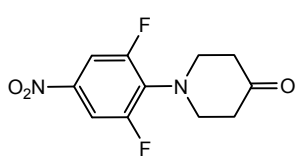
Ilustración del Procedimiento General 1.3: Procedimiento General 1.3A

Paso 1

8-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano

Una mezcla de 1,2,3-trifluoro-5-nitrobenceno (4,0 mL, 34,3 mmol), 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano (6,59 mL, 51,4 mmol) y carbonato de potasio (5,68 g, 41,1 mmol) en DMSO (35 mL) se calentó a 100 ºC durante 3 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se particionó entre agua y EtOAc, y la capa orgánica se secó sobre Na2SO4, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de solventes de EtOAc en hexanos 0-20% para dar un aceite amarillo.

Paso 2

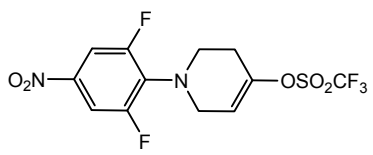


1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)piperidin-4-ona

El 8-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano crudo del procedimiento anterior se disolvió en acetona:agua 4:1 (100 mL). Se agregó HCl concentrado (5 mL), y la mezcla resultante se agitó a 50 ºC durante 8 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La

mezcla se concentró al vacío para dar aproximadamente 20 mL, que se agregó cuidadosamente a NaHCO3 acuoso concentrado (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na2SO4, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se trituró con Et2O y hexanos para dar un sólido amarillo intenso que se recogió y se secó para dar el compuesto del título (7,13 g, 81%).

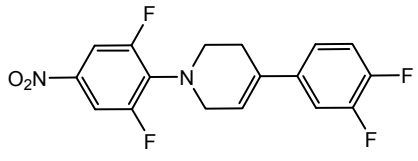
Paso 3



trifluorometansulfonato de 1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo

A una solución de 1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)piperidin-4-ona (5,0 g, 19,52 mmol) en THF anhidro (50 mL) a -78 ºC bajo una atmósfera de N2 seco se agregó una solución de THF 1 M de bis(trietilsilil)amida de litio (29,3 ml, 29,3 mmol) en THF por goteo a lo largo de 10 minutos. La solución color rojo intenso resultante se agitó a -78 ºC durante 5 minutos y se agregó 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metansulfonamida (7,67 g, 21,47 mmol). La mezcla resultante se agitó a - 78 ºC durante 1 hora, y luego la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con NaOH acuoso 1 N (50 mL) y agua (50 mL), y se secó sobre Na2SO4. El agente de secado se retiró por filtración, y el solvente se eliminó al vacío para dar un producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de solventes de EtOAc en hexanos 0-40%. El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo que cristalizó al vacío (6,12 g, 81%).

Paso 4 (Reacción de Suzuki)

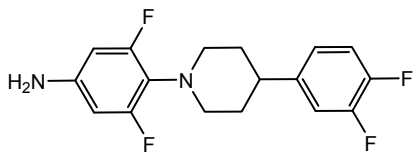


1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-4-(3,4-difluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Una mezcla de trifluorometansulfonato de 1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo (1,18 g, 3,04 mmol), 2-(3,4-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,02 g, 4,25 mmol), cloruro de litio (0,387 g, 9,12 mmol) y una solución acuosa de carbonato de sodio 2,0 M (4,56 mL, 9,12 mmol) en DME anhidro (15 mL) se agitó enérgicamente burbujeando con gas N2 durante 20 minutos. Se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (0,176 g, 0,152 mmol), y la mezcla resultante se desgasificó durante 5 minutos más. El recipiente de la reacción se equipó con un condensador y se colocó en un baño de aceite de 100 ºC. La mezcla oscura se agitó a 100 ºC bajo una atmósfera de N2 seco durante 16 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre agua (50

mL) y EtOAc (2×50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na2SO4, se filtró y se concentró al vacío, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de solventes de EtOAc en hexanos 0-40% para dar un aceite amarillo que solidificó al dejarse en reposo. El sólido se trituró con Et2O y hexanos, se filtró y se secó para dar el compuesto del título (0,67 g, 63%).

Paso 5



(4-(4-(3,4-difluorofenil)piperidin-1-il)-3,5-difluoroanilina

A una solución de 1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-4-(3,4-difluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (0,67 g, 1,90 mmol) en THF (20 mL) se agregó Pd sobre carbono al 10% (50 mg). El recipiente de la reacción se purgó con gas N2, y la mezcla resultante se agitó enérgicamente bajo 1 atm de gas H2 durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de tierras diatomeas y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido (0,62 g, 100%).

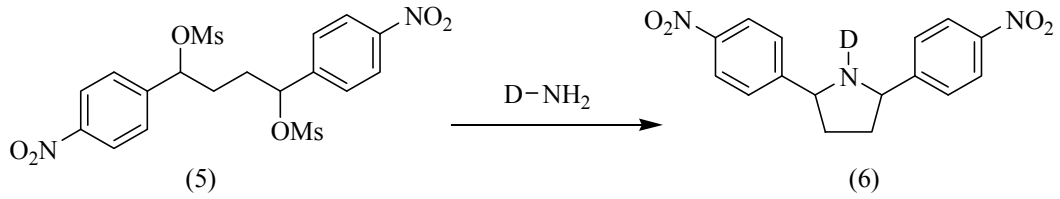
Las siguientes aminas pueden prepararse usando los métodos mostrados en el recién mencionado Procedimiento General 1.3:

3,5-difluoro-4-(4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)anilina;

3,5-difluoro-4-(4-(3-(trimetilsilil)fenil)piperidin-1-il)anilina; y

3,5-difluoro-4-(4-(5-metiltiofen-2-il)piperidin-1-il)anilina.

Procedimiento General 2. Formación de pirrolidina a partir de amina y dimesilato (5)



(5) (6)

Un dimesilato (5) (1 equivalente), como estereoisómero aislado o mezcla de isómeros, puede hacerse reaccionar con entre 1 y 20 equivalentes de una amina,.D-NH2, puro, o en solventes como por ejemplo tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano con o sin un cosolvente como por ejemplo DMF, a entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 100 ºC, para dar las pirrolidinas como por ejemplo la Fórmula (6). Cuando se utilizan menos equivalentes de amina, D-NH2, (por ejemplo, 1-2 equivalentes), puede agregarse una base como por ejemplo diisopropiletilamina para promover la reacción. Por ejemplo, la reacción de un dimesilato (1 equivalente) con un exceso de una anilina, D-NH2, (aproximadamente 5-10 equivalentes) puede llevarse a cabo por calentamiento a entre 50 y 65 ºC en 2-

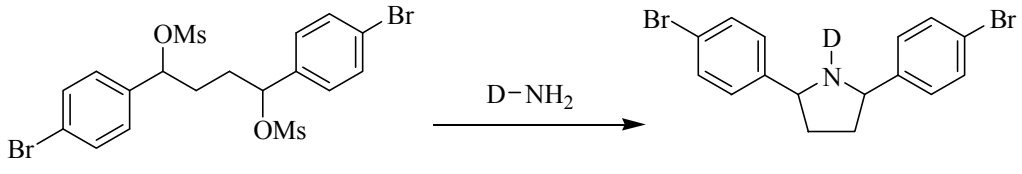
metiltetrahidrofurano o DMF hasta completarse la reacción. También el dimesilato (1 equivalente) pueden hacerse reaccionar en forma pura con un exceso de una anilina, D-NH2, (aproximadamente 15-20 equivalentes) a temperatura ambiente o con calentamiento a aproximadamente 65 ºC. La reacción puede particionarse entre un solvente orgánico (por ejemplo, acetato de etilo) y HCl acuoso diluido, y luego puede separarse la capa orgánica, opcionalmente lavarse el material orgánico con agua, secarse la capa orgánica con un agente de secado (por ejemplo, MgSO4, Na2SO4), filtrarse y evaporarse el solvente. El producto puede purificarse mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con solventes estándar como por ejemplo mezclas de acetato de etilo y hexano; o de manera alternativa el producto puede purificarse por trituración o recristalización.

Ilustración del Procedimiento General 2: Procedimiento General 2A

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

A la solución de producto crudo del Intermediario 6C (7,35 g, 13,39 mmol) se agregó 4-tert-butilanilina (13,4 g, 90 mmol) a 23 °C durante 1 minuto. La reacción se calentó a 65 °C durante 2 horas. Una vez completa la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 23 °C y se diluyó con 2-metiltetrahidrofurano (100 mL) y HCl 1 M (150 mL). Después de particionar las fases, la fase orgánica se trató con HCl 1 M (140 mL), 2-metiltetrahidrofurano (50 mL), y NaCl acuoso 25 % en peso (100 mL), y las fases se particionaron. La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso 25 % en peso (50 mL), se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró al vacío para dar aproximadamente 20 mL. Se agregaron heptano (30 mL) y más 2-metiltetrahidrofurano para inducir cristalización. La suspensión se concentró adicionalmente, y se agregó más heptano (40 mL) lentamente y la suspensión se filtró, lavando con 2-metiltetrahidrofuran:heptano (1:4, 20 mL). Los sólidos se suspendieron en CH3OH (46 mL) durante 3 horas, se filtró, y el sólido húmedo se lavó con más CH3OH (18 mL). El sólido se secó a 45 °C en un horno de vacío durante 16 horas para dar el compuesto del título (3,08 g).

Procedimiento General 3. Formación de pirrolidina a partir de amina y bisbromofenildimesilato



El Procedimiento General 3 puede llevarse a cabo usando condiciones sustancialmente similares a las condiciones del Procedimiento General 2.

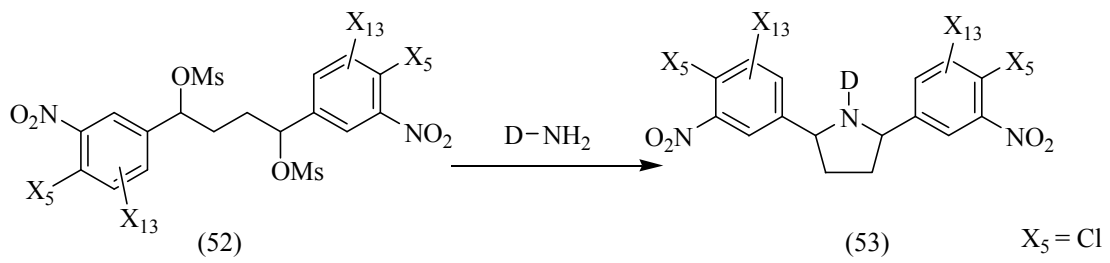
Ilustración del Procedimiento General 3: Procedimiento General 3A

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

El Intermediario 7C se disolvió en DMF anhidro (5 mL), y se agregó 4-tert-butilanilina (2,39 mL, 15 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 ºC durante 4 horas, y luego se

particionó entre HCl acuoso 1 N (30 mL) y EtOAc (30 mL). La capa orgánica se lavó con H2O y se secó sobre Na2SO4. El agente de secado se retiró por filtración, el solvente se eliminó al vacío, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de solventes de EtOAc en hexanos 0-20%. El compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (0,71 g, 92%). El análisis por 1H RMN indicó que este material era una mezcla 87:13 de isómeros trans:cis de pirrolidina.

Procedimiento General 4. Formación de pirrolidina a partir de amina y dimesilato (52)



El Procedimiento General 4 puede llevarse a cabo usando condiciones sustancialmente similares a las condiciones del Procedimiento General 2. Por ejemplo, un dimesilato (52) (1 equivalente), como estereoisómero aislado o mezcla de isómeros, pueden hacerse reaccionar con entre 1 y 20 equivalentes de una amina D-NH2 pura, o en solventes o mezclas de solventes incluyendo etanol, acetonitrilo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano , 2-metiltetrahidrofurano, DMF, o DMA, a entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 100 ºC, para dar las pirrolidinas como por ejemplo las de la Fórmula (53). De manera alternativa, un dimesilato (52) (1 equivalente) puede hacerse reaccionar con una amina D–NH2 (1-4 equivalentes) en presencia de una base como diisopropiletilamina (3-10 equivalentes) en solventes o mezclas de solventes incluyendo cloruro de metileno, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, DMF, o DMA a temperaturas desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 70 ºC. Cuando se utilizan menos equivalentes de amina D-NH2 (por ejemplo, 1-2 equivalentes), puede agregarse una mayor cantidad de una base (aproximadamente 8-10 equivalentes) como por ejemplo diisopropiletilamina para promover la reacción. Para las aminas menos reactivas (por ejemplo, 2,5-difluoro-4-(trifluorometil)anilina, 2-fluoropiridin-4-amina), puede ser necesario un tiempo de reacción de varios días. La reacción puede particionarse entre un solvente orgánico (por ejemplo, acetato de etilo) y agua o HCl acuoso diluido, luego puede separarse la capa orgánica, opcionalmente lavarse el material orgánico con agua y/o salmuera, secarse la capa orgánica con un agente de secado (por ejemplo, MgSO4, Na2SO4), filtrarse y evaporarse el solvente. El producto (53) puede purificarse mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con solventes estándar como por ejemplo mezclas de acetato de etilo y hexano o cloruro de metileno en hexano. El sistema cloruro de metileno/hexano puede utilizarse para eliminar la amina residual en los casos donde

la reacción se detiene en agua en lugar de HCl acuoso. En dichos casos puede ser necesaria una segunda cromatografía usando un sistema de acetato de etilo/hexano para separar los productos pirrolidina cis y trans. De manera alternativa, el producto puede purificarse por trituración o recristalización.

Ilustración del Procedimiento General 4: Procedimiento General 4A

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

Al Intermediario 5D (4,99 mmol) en dimetilformamida (8 mL) se agregó 4-ciclohexilanilina (5,24 g, 29,9 mmol), y la solución se calentó a 65 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción luego se volcó sobre HCl 1 M y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró y se purificó con una columna de sílice CombiFlash® de 80g eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0-20% para dar 1,38 g (51%) del compuesto del título.

Ilustración del Procedimiento General 4: Procedimiento General 4B

1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fenilpiperidina

Un recipiente de 250 mL se cargó con 3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)anilina (3,1 g, 10,76 mmol), el Intermediario 5D (5,0 g, 8,97 mmol), DMF (15 mL) y diisopropiletilamina (15,7 mL, 90 mmol). La suspensión resultante se colocó en un baño de aceite a 60 ºC y se calentó bajo N2 durante 18 horas. La solución ámbar se enfrió, se diluyó con 300 mL de acetato de etilo, se lavó 2×100 mL de agua, 2×100 mL de HCl 1 N, salmuera, se secó (Na2SO4), se filtró y se concentró. El material crudo se sometió a cromatografía en un cartucho de sílice de 330 g eluyendo con diclorometano en hexano 50-80% para eliminar la anilina sin reaccionar. Las fracciones de la columna que contenían el producto se combinaron y se concentró para dar un sólido anaranjado que se disolvió en 20 mL de acetato de etilo caliente, se trató con 15 mL de hexano, y se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche para producir un precipitado (pirrolidina cis) que se retiró mediante filtración. El material filtrado se concentró y se sometió a cromatografía nuevamente en un cartucho de sílice de 330 g eluyendo con cloruro de metileno en hexano 40-70% para dar 1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fenilpiperidina como una espuma anaranjada (2,26 g, 36%). MS (ESI+) m/z 653 (M+H)+.

Ilustración del Procedimiento General 4: Procedimiento General 4C

1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluorofenil)-4-fenilpiperidina

El Intermediario 5D (6,0 g, 10,76 mmol), 3-fluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)anilina (4,37 g, 16,15 mmol), y diisopropiletilamina (15,04 mL, 86 mmol) se combinaron en N,N-dimetilacetamida (15 mL) y se calentó a 60 ºC durante 3 horas. La solución se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano y se lavó con salmuera. Los materiales orgánicos se concentraron y se purificó mediante cromatografía, eluyendo con diclorometano en hexanos 30-100% para dar 5,05 g (74%) de un sólido amarillo.

Ilustración del Procedimiento General 4: Procedimiento General 4D

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

El Intermediario 5D (2,5805 g, 4,63 mmol) y 4-etoxianilina (2,4 mL, 18,60 mmol) se combinaron en DMF (30 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc/éter y se lavó con agua (2×), salmuera (1×) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano/EtOAc) para dar 1,8 g del compuesto del título (77%).

Ilustración del Procedimiento General 4: Procedimiento General 4E

1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)piperidina

A una solución de dimetansulfonato de (1S,4S)-1,4-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)butan-1,4-diilo (500 mg, 0,843 mmol) en CH3CN (4,5 ml) se agregó 3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)anilina (358 mg, 1,685 mmol) y base de Hunig (0,736 mL, 4,21 mmol). La suspensión se calentó a 75 ºC durante 24 horas. El solvente se eliminó por evaporación por rotación y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con HCl 1 N, H_2O, salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El producto crudo se cromatografió sobre un cartucho de gel de sílice ISCO de 24g eluyendo con CH_2Cl_2/hexano 20-70% para dar el compuesto del título con algo del isómero cis de pirrolidina correspondiente.

Las siguientes pirrolidinas sustituidas pueden prepararse usando los los métodos generales precedentes:

1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4,4-dimetilpiperidina;

2-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-2-azabiciclo[2,2,2]octano;

1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-isopropilpiperidina;

1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(trifluorometil)piperidina;

1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-tert-butilpiperidina;

6-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-6-azaespiro[2,5]octano;

1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4,4-dimetilpiperidina;

(2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina;

(2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-fenoxifenil)pirrolidina;

1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)fenil)piridin-2(1H)-ona;

(2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina;

2-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)fenil)oxazol;

4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoropiridina;

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

1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4,4-difluoropiperidina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fluoropiperidina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)piperidina;
(2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina;
(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidina;
(2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-ciclopropil-3,5-difluorofenil)pirrolidina;
(2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-ciclohexil-3-fluorofenil)pirrolidina;
(2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidina;
(2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)pirrolidina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-3,5-dimetilpiperidina;
(2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-[4-(pentafluoro-λ6-sulfanil)fenil]pirrolidina (Nomenclatura ACD v12);
2-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)fenil)piridina;
(2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidina;
(2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-(2-metoxietoxi)-3-metilfenil)pirrolidina;
(2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-clorofenil)pirrolidina;
(2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-((3-etiloxetan-3-il)metoxi)fenil)pirrolidina;
(2R,5R)-1-(bifenil-4-il)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidina;
(2R,5R)-1-(4-(1,3-dioxan-5-iloxi)fenil)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidina;
(2R,5R)-1-(4-((1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidina;
(2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-((3-etiloxetan-3-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)pirrolidina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,3,5,6-tetrafluorofenil)piperidina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2-metilfenil)piperidina;
(3aR,7aS)-2-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)octahidro-1H-isoindol;
4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-N-tert-butil-2-fluoroanilina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-metilpiperidina;
(2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-(ciclopentiloxi)-3-fluorofenil)pirrolidina;
(2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(3-fluoro-4-(metiltio)fenil)pirrolidina
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-diclorofenil)piperidina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,5-difluorofenil)piperidina;
(2R,6S)-1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-2,6-dimetilpiperidina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,3,6-trifluorofenil)piperidina;
(2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-ciclopropilfenil)pirrolidina;

(1R,5S)-3-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.2.0]heptano;
(2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)pirrolidina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluorofenil)piperidina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)fenil)-4-fenilpiperidina;
3-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-3-azaespiro[5,5]undecano;
2-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)isoindolina;
8-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4,4-difenilpiperidina;
1-(1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fenilpiperidin-4-il)etanona;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)piperidina;
1-(4-(2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)piperidina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(3-fenilpropil)piperidina;
8-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-8-azaespiro[4,5]decano;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(naftalen-2-il)piperidina;
2-(1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)piperidin-4-il)piridina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(4-(trimetilsilil)fenil)piperidina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(naftalen-1-il)piperidina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(3-fenilpropil)piperidina;
6-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-6-azaespiro[2,5]octano;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-tert-butilpiperidina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(naftalen-2-il)piperidina;

1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-3,5-dimetilpiperidina;
1'-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidina];
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-3-fenilpiperidina;
(2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(3,5-difluoro-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)fenil)pirrolidina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(4-metoxifenil)piperidina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fluoro-4-fenilpiperidina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)fenil)-4-fluoro-4-fenilpiperidina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(fluorodifenilmetil)piperidina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fenilpiperidina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(4-fluorofenil)piperidina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(3,4-difluorofenil)piperidina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(3,5-difluorofenil)piperidina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(3-(trimetilsilil)fenil)piperidina;
(2R,5R)-1-(4-(benciloxi)fenil)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina;
1-(4-((2R,5R)-2-(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)-5-(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)piperidina;
4-bencil-1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)piperidina;
4-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-2-fenilmorfolina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-2-fenilpiperidina;
(2S,6R)-4-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-2,6-dimetilmorfolina;
3-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-3-azaespiro[5,5]undecano;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-ciclohexilpiperidina;

(S)-4-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-2-fenilmorfolina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(2,4-difluorofenil)piperidina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(4-fluorofenil)piperidina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fenilpiperazina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(2,6-difluorofenil)piperazina;
2-(4-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)pirimidina;
5-((2S,5R)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2-(4-fenilpiperidin-1-il)pirimidina;
5-((2S,5R)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)pirimidina;
1-(4-((2S,5S)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(2,6-difluorofenil)piperazina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(5-metiltiofen-2-il)piperidina; y
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fluoro-4-fenilpiperidina.

Procedimiento General 5. Reducción de nitro

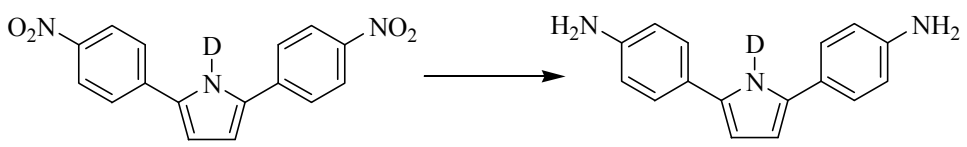


(6) (7)

Los compuestos (6) (1 equivalente) pueden reducirse a (7) por reacción con polvo de hierro (aproximadamente 6 equivalentes) y cloruro de amonio (aproximadamente 3 equivalentes) en un solvente de THF:etanol:agua (1:1:0,2) con calentamiento a aproximadamente 60-80 ºC. La reacción puede someterse a tratamiento posterior por enfriamiento, filtración a través de tierras diatomeas, lavado con etanol y concentración al vacío. De manera alternativa, (6) (1 equivalente) puede reducirse a (7) por hidrogenación(30 psi de H2) en presencia de PtO2 (aproximadamente 0,4 equivalentes) en un solvente de etanol:THF (aproximadamente 1:1). La reacción puede someterse a tratamiento posterior mediante filtración y evaporación de solvente. De manera alternativa, la reducción de (6) (1 equivalente) a (7) puede efectuarse por exposición a 30 psig de gas hidrógeno en presencia de níquel-Raney Grace 2800 (50% en peso de reactivo) en un solvente como por ejemplo tetrahidrofurano con

agitación. La reacción puede someterse a tratamiento posterior mediante filtración y evaporación de solvente. El producto (7) puede purificarse mediante cromatografía en gel de sílice usando solventes orgánicos típicos incluyendo mezclas de acetato de etilo y hexano.

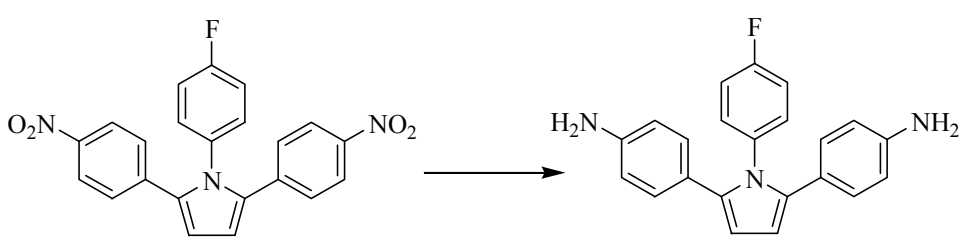
Procedimiento General 5.1. Reducción de nitro a pirrol



(11) (12)

Los compuestos (11) pueden convertirse a (12) usando las condiciones descritas en forma general para el Procedimiento General 5, en particular a través del método de reducción con hierro.

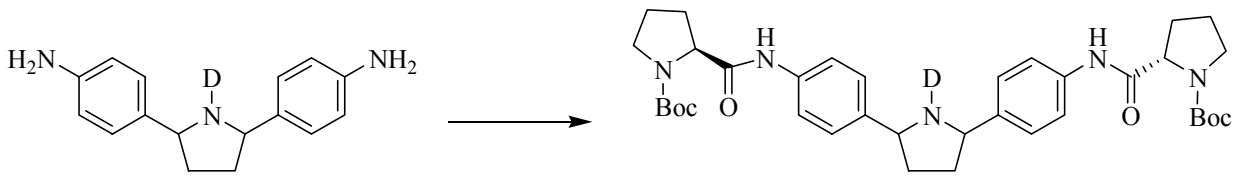
Ilustración del Procedimiento General 5.1: Procedimiento General 5.1A



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

A una solución de 1-(4-fluorofenil)-2,5-bis(4-nitrofenil)-1H-pirrol (1,017 g, 2,496 mmol) en etanol (15 mL) y THF (15 mL) se agregó polvo de hierro (0,836 g, 14,98 mmol) seguido por cloruro de amonio (0,401 g, 7,49 mmol) y agua (3,75 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 45 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de tierras diatomeas y se lavó con etanol. Los materiales filtrados combinados se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de elución EtOAc:hexanos desde 30% hasta 50%) para dar 1,09 g (77%) del compuesto del título.

Procedimiento General 6. Acoplamiento de amida

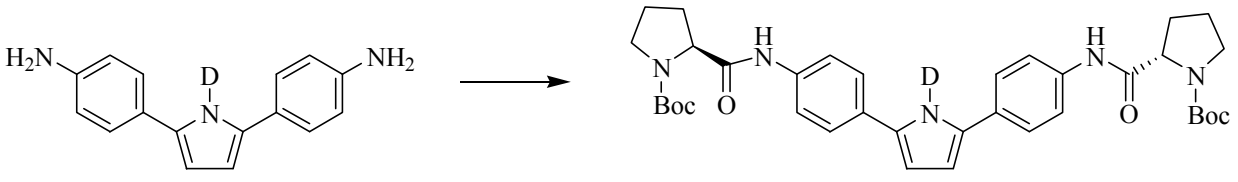


(7) (8)

Los compuestos (7) (1 equivalente) pueden convertirse a compuestos (8) por reacción con ácido 1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (aproximadamente 2,5 equivalentes) y HATU (aproximadamente 2 a 3 equivalentes) en presencia de diisopropiletilamina (3-4 equivalentes) en DMSO a aproximadamente temperatura ambiente. De manera alternativa a la utilización de HATU, esta reacción puede promoverse usando T3P o 1-etil-3-(3-

dimetilaminopropilo) carbodiimida/1-hidroxibenzotriazol. La reacción también puede llevarse a cabo en solventes como por ejemplo tetrahidrofurano, acetato de etilo, o DMF. La reacción puede someterse a tratamiento posterior particionándose entre un solvente orgánico (por ejemplo, acetato de etilo) y agua o HCl acuoso diluido, luego puede separarse la capa orgánica, opcionalmente lavarse el material orgánico con agua y/o salmuera, secarse la capa orgánica con un agente de secado (por ejemplo, MgSO4, Na2SO4), filtrarse y evaporarse el solvente. El producto (8) puede purificarse mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con solventes orgánicos estándar incluyendo mezclas de acetato de etilo y hexano.

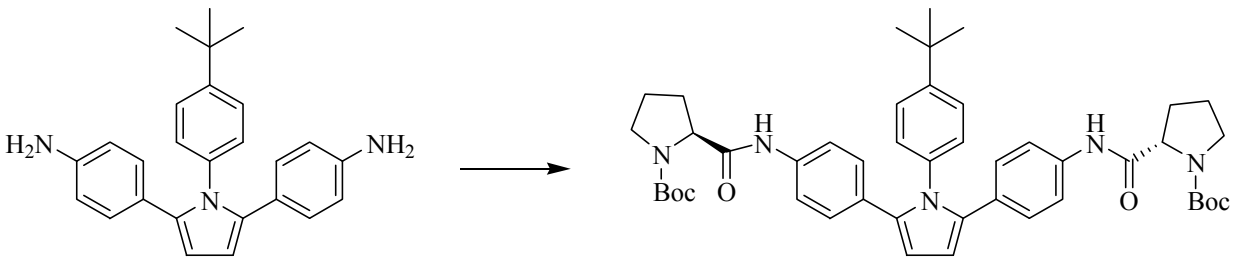
Procedimiento General 6.1. Acoplamiento de amida para dar pirroles



(12) (13)

Los compuestos anilina (12) pueden convertirse a amidas (13) usando las condiciones que se han descrito de manera general en el Procedimiento General 6.

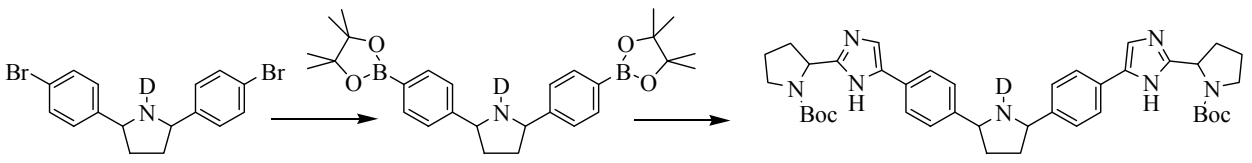
Ilustración del Procedimiento General 6.1: Procedimiento General 6.1A



(2S,2'S)- 2,2'-(4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenilen)bis(azanodiil)bis(oxometilen))dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)-1H-pirrol-2,5-diil)dianilina (0,310 g, 0,813 mmol) en DMF (5 mL) se agregó ácido (S)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (0,385 g, 1,79 mmol) hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,274 g; 1,79 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,343 g, 1,79 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se volcó sobre agua y se extrajo con CH2Cl2. El extracto orgánico se secó (Na2SO4), se filtró y se concentró para dar un producto crudo que se purificó por trituración con éter para dar 325 mg (51%) del compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,25 (s, 24 H) 1,83 (s, 6 H) 2,15 (s, 2 H) 3,45 (m, 4 H) 4,18 (s, 2 H) 6,40 (s, 2 H) 6,98 (s, 6 H) 7,37 (s, 6 H) 9,98 (s, 2 H).

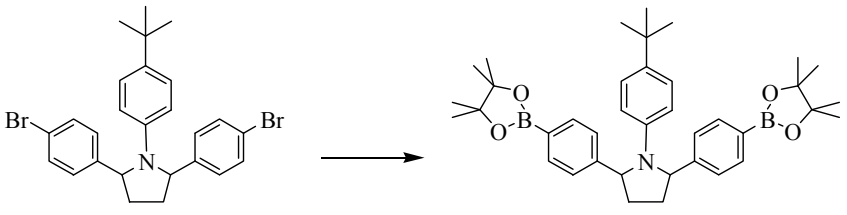
Procedimiento General 7. Acoplamiento de Suzuki



(34.1) (35.1) (36.1)

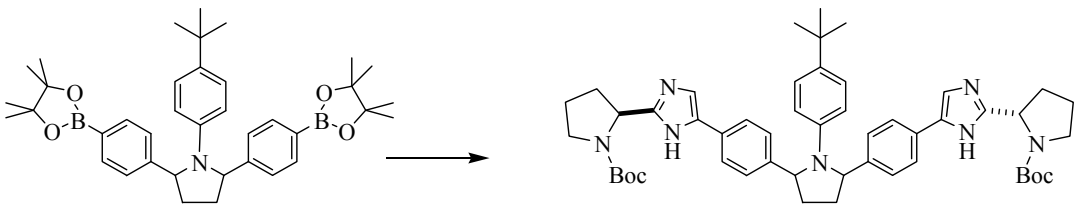
Los compuestos dibromo (34,1) (1 equivalente) pueden convertirse a compuestos diboronato (35,1) mezclando con bis(pinacolato)diborano (aproximadamente 2 a 4 equivalentes), acetato de potasio (aproximadamente 4-8 equivalentes), y complejo cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio(II) diclorometano (PdCl2(dppf)) (aproximadamente 0,1 a 0,2 equivalentes) en un solvente como por ejemplo DME, dioxano, o DMSO, desgasificando la mezcla y calentando a aproximadamente 85 ºC. La reacción puede someterse a tratamiento posterior por enfriamiento a temperatura ambiente, dilución con cloruro de metileno, opcionalmente lavado de los materiales orgánicos con agua y/o salmuera, secado de los materiales orgánicos con un agente de secado (por ejemplo, MgSO4, Na2SO4), filtración y evaporación del solvente. Los compuestos (35,1) pueden convertirse a compuestos (36,1) mezclando con el Intermediario 1D (aproximadamente 1 a 2 equivalentes), solución acuosa de carbonato de sodio (aproximadamente 1 a 3,5 equivalentes), y PdCl2(dppf) (aproximadamente 0,03 a 0,2 equivalentes) en un solvente como dimetoxietano o tolueno:etanol (1:1), desgasificando, y calentando la reacción a aproximadamente 80-100 ºC. La reacción puede someterse a tratamiento posterior por enfriamiento a temperatura ambiente, particionarse entre un solvente orgánico (por ejemplo, acetato de etilo) y agua, opcionalmente pueden lavarse los materiales orgánicos con agua y/o salmuera, secarse los materiales orgánicos con un agente de secado (por ejemplo, MgSO4, Na2SO4), filtrarse y evaporarse el solvente. De manera alternativa, la reacción puede someterse a tratamiento posterior por concentración al vacío, luego particionarse entre isopropilalcohol/cloroformo 25%, secarse los materiales orgánicos (por ejemplo, Na2SO4), filtrarse, y evaporarse el solvente. Los compuestos (35.1) y (36.1) pueden purificarse mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con solventes orgánicos estándar incluyendo mezclas de acetato de etilo y hexano; o por trituración o recristalización.

Ilustración del Procedimiento General 7: Procedimiento General 7A



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

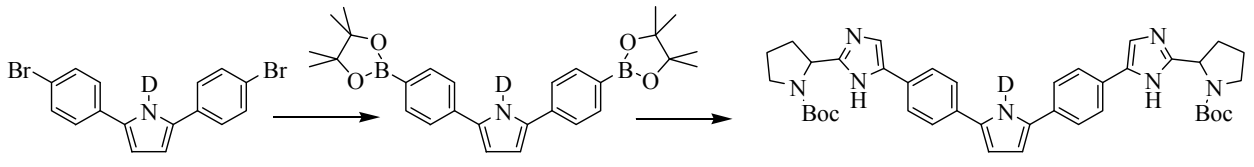
Se combinaron trans-2,5-bis(4-bromofenil)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina racémica (3,88 g, 7,56 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (6,72 g, 26,5 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) (0,617 g, 0,756 mmol), y acetato de potasio (3,34 g, 34,0 mmol) en dimetoxietano (70 mL) y se burbujeó gas nitrógeno a través de la solución durante 10 minutos. La mezcla de reacción luego se calentó a 85 ºC durante 1 hora. La solución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de tierras diatomeas y se lavó con acetato de etilo (20 mL). El material filtrado se secó y se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de solventes de acetato de etilo en hexano 0-10% y luego se trituró el sólido resultante con éter dietílico para dar el compuesto del título (1,14 g, 25%) como una mezcla 1/1 de estereoisómeros trans.



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

Se disolvieron trans-1-(4-tert-butilfenil)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidina racémica (0,915 g, 1,506 mmol), el Intermediario 1D (1,429 g, 4,52 mmol), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) (0,123 g, 0,151 mmol) en una mezcla de tolueno (7 mL), etanol (7 mL) y una solución acuosa de bicarbonato de sodio 2 N (2,64 mL, 5,28 mmol). Se burbujeó gas nitrógeno a través de la solución durante 10 minutos, y luego la mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 3 horas. La solución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua (20 mL). Luego la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (50 mL), se secó, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de solventes de acetato de etilo en hexano 0-80% para dar el compuesto del título (0,93 g, 75%) como una mezcla 1/1 de estereoisómeros trans.

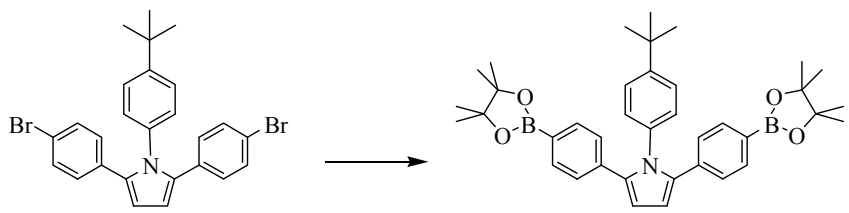
Procedimiento General 7.1. Acoplamiento de Suzuki para dar pirroles



(46) (47) (43)

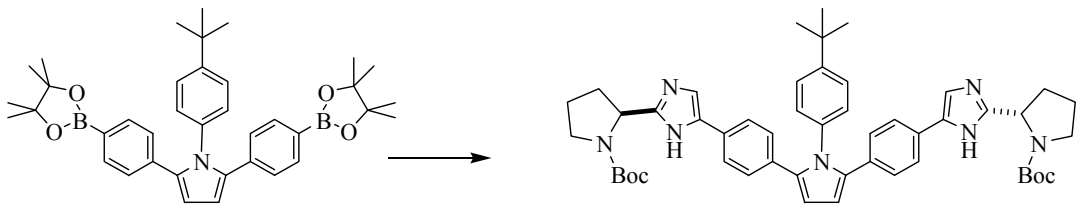
Los compuestos dibromo (46) pueden convertirse en forma secuencial a compuestos (47) y (43) usando las condiciones que se han descrito de manera general en el Procedimiento General 7.

Ilustración del Procedimiento General 7.1: Procedimiento General 7.1B



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

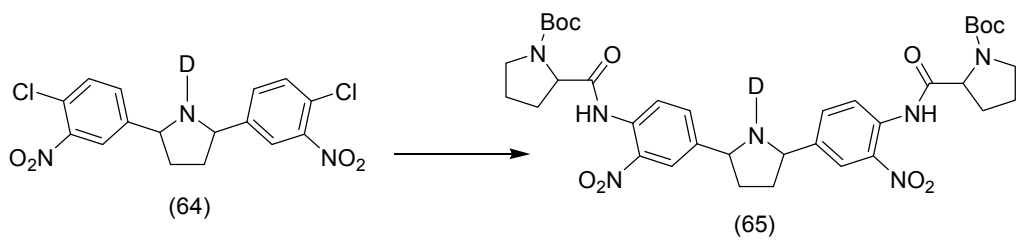
A una solución de 2,5-bis(4-bromofenil)-1-(4-tert-butilfenil)-1H-pirrol (2,32 g, 4,56 mmol) en DMSO (26 mL) a temperatura ambiente se agregaron bis(pinacolato)diborano (2,54 g, 10,02 mmol), acetato de potasio (5,00 g, 36,4 mmol) y PdCl2(dppf) (744 mg, 0,91 mmol). La mezcla se desgasificó y se calentó a 85 °C. Después de 4 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua seguida por salmuera. La fase orgánica se secó (Na2SO4) y se concentró. El residuo se recogió en acetato de etilo/hexanos 20% y se filtró a través de un tapón corto de gel de sílice (elución con acetato de etilo:hexanos 20%) y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (1,62 g; 59% de rendimiento).



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

Una mezcla del Intermediario 1D (664 mg, 2,10 mmol), 1-(4-tert-butilfenil)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirrol (1,48 g, 2,45 mmol), carbonato de sodio 2 M (1400 µL, 2,80 mmol), y Pd(dppf)Cl2 (51,2 mg, 0,070 mmol) en DME (2800 µL) se sometió a irradiación de microondas a 140 °C durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, luego se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na2SO4. El producto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexanos 30 a 70% para dar el compuesto del título (140 mg; 24% de rendimiento).

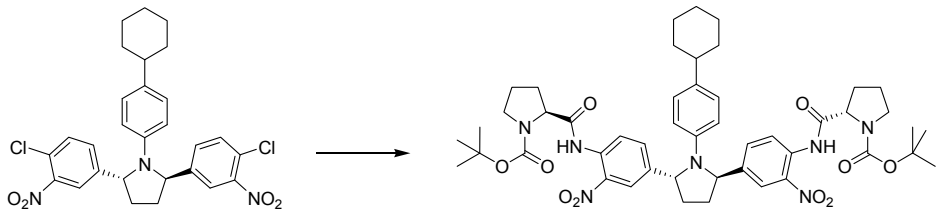
Procedimiento General 8. Reacción de Buchwald



(64) (65)

Los compuestos (64) (1 equivalente) pueden convertirse a compuestos (65) mezclando con 2-carbamoilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (aproximadamente 3 equivalentes), carbonato de cesio (aproximadamente 3 equivalentes), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (aproximadamente 0,05 a 0,3 equivalentes), y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (aproximadamente 0,05 a 0,2 equivalentes) en dioxano, desgasificando la mezcla, y calentamiento a aproximadamente 100 ºC durante entre aproximadamente 1 a 8 horas. De manera alternativa, la reacción puede llevarse a cabo usando carbonato de potasio (aproximadamente 3 equivalentes), Pd(OAc)2 (aproximadamente 0,02 equivalentes), y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (aproximadamente 0,04 equivalentes). La reacción puede llevarse a cabo en un recipiente con un condensador de reflujo bajo una atmósfera inerte o en un tubo sellado. El producto (65) puede purificarse mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con solventes estándar incluyendo acetato de etilo y cloruro de metileno.

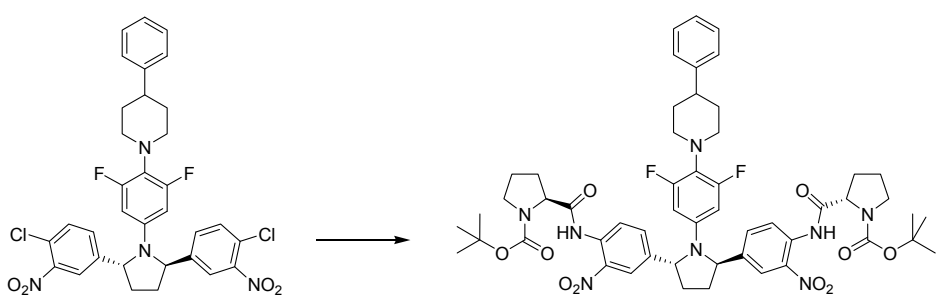
Ilustración del Procedimiento General 8: Procedimiento General 8A



(2S,2'S)- 2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-ciclohexilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-nitro-4,1-fenilen))bis(azanodiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

Se combinaron (2R,5R)-2,5-Bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-ciclohexilfenil)pirrolidina (Procedimiento General 4A) (1,29 g, 2,39 mmol), (S)- 2-carbamoilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (1,53 g, 7,16 mmol), carbonato de cesio (2,33g, 7,16 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,33 g, 0,573 mmol), y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,328 g, 0,358 mmol) en dioxano (18 mL) y se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante 15 minutos. Luego el recipiente se tapó con un condensador de reflujo y la solución se calentó a 100 ºC durante 8 horas. Después del filtrar a través de tierras diatomeas y concentrar, el residuo se purificó con una columna de sílice CombiFlash® de 80g, eluyendo con acetato de etilo en diclorometano 0-20% para dar 1,71 g (80%) del compuesto del título.

Ilustración del Procedimiento General 8: Procedimiento General 8B, Ejemplo 1A



(2S,2'S)- 2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-nitro-4,1-fenilen))bis(azanodiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

A un balón de 100 mL se agregó 1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fenilpiperidina (2,26 g, 3,46 mmol), (S)- 2-carbamoilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (2,223 g, 10,37 mmol), carbonato de cesio (3,38 g, 10,37 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,190 g, 0,207 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0,300 g, 0,519 mmol) en dioxano (34,6 mL) para dar una suspension violeta. La mezcla se burbujeó con N2 durante 20 minutos, se calentó bajo N2 a 100 ºC durante 3 horas, se enfrió y se volcó sobre EtOAc. La capa de EtOAc se lavó 2×50 mL con H2O y luego con NaCl saturado. La capa de EtOAc se trató simultáneamente durante 1 hora con 3-mercaptopropilsílice y Na2SO4, se filtró y se concentró. La purificación usando cromatografía en un cartucho de sílice de 120 g eluyendo con metanol en cloruro de metileno 1-3 % dio un material que resultó tener un 90% de pureza según HPLC. Una segunda columna en un cartucho de sílice de 120 g eluyendo con EtOAc en hexano 15-50% dio el compuesto del título como una espuma anaranjada (2,6 g, 72%, 97% de pureza según HPLC). MS (ESI+) m/z 1009 (M+H)+.

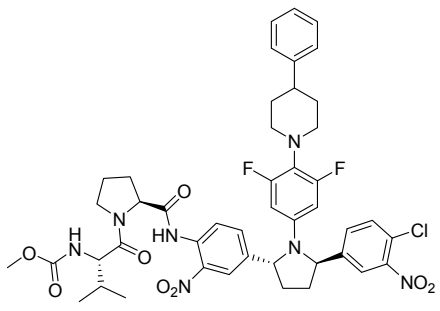


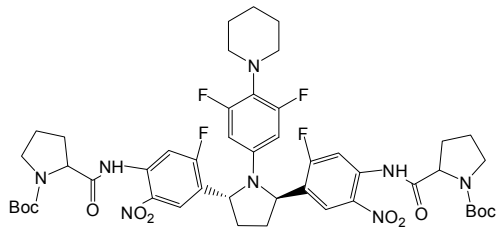
Ilustración del Procedimiento General 8: Procedimiento General 8B, Ejemplo 1B (monodesplazamiento)

(S)-1-((S)-2-(4-((2R,5R)-5-(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2-il)-2-nitrofenilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

Se disolvió 1-(4-((2R,5R)-2,5-Bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fenilpiperidina (0,745 g, 1,14 mmol) en dioxano (12 mL) en un tubo y se trató con (S)-1-((S)-2-carbamoilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (0,309 g, 1,14 mmol), carbonato de cesio (0,409 g, 1,25 mmol), Xantphos (0,066 g, 0,11 mmol), y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,052 g, 0,057mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de esta mezcla durante 15 minutos, luego el tubo se selló y se calentó a 100 ºC durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano, se concentró, y se purificó

mediante cromatografía, eluyendo con metanol en diclorometano 0-5% para dar 0,44 g (43%) de un sólido amarillo oscuro.

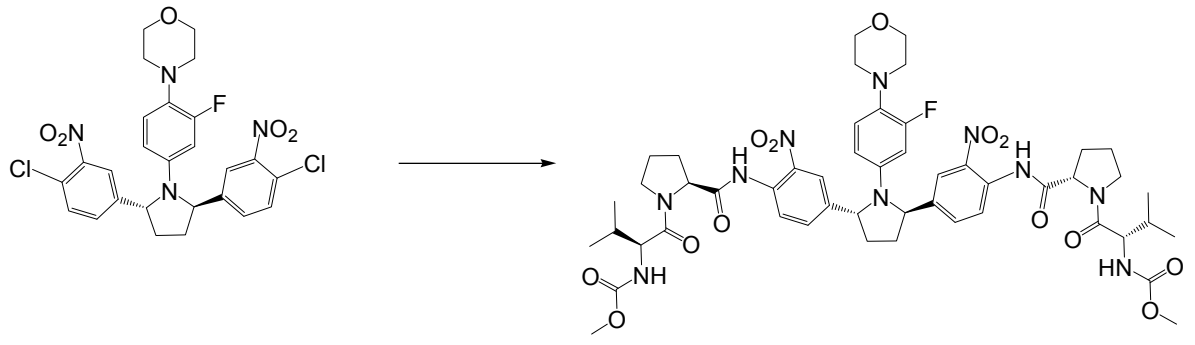
Ilustración del Procedimiento General 8: Procedimiento General 8B, Ejemplo 2



2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-nitro-4,1-fenilen))bis(azanodiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

En un balón se combinó 1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)piperidina (4,1 g, 6,68 mmol), (S)- 2-carbamoilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (4,30 g, 20,05 mmol), carbonato de cesio (6,1 g, 18,72 mmol), y XantPhos (0,696 g, 1,203 mmol) seguidos por dioxano (30 ml) y la solución se desgasificó con gas N2 durante 30 minutos. La solución se agitó enérgicamente para mantener los sólidos en agitación y mantener la velocidad de flujo del gas N2 a un nivel alto para asegurar la desgasificación completa de la mezcla. Se agregó tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,367 g, 0,401 mmol) y la solución se calentó a 100 ºC durante 2 horas bajo gas N2. La solución se enfrió y se diluyó con EtOAc, se filtró a través de tierras diatomeas, se lavó con H2O y salmuera, se secó (Na2SO4), se filtró, se trató durante 30 minutos con gel de sílice funcionarizado con 3-mercaptopropilo, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. La purificación se llevó a cabo en un cartucho de gel de sílice ISCO de 120g eluyendo con EtOAc/hexano 0-40% a lo largo de 30 minutos para dar el compuesto del título (4,52 g, 4,66 mmol, 69,8%).

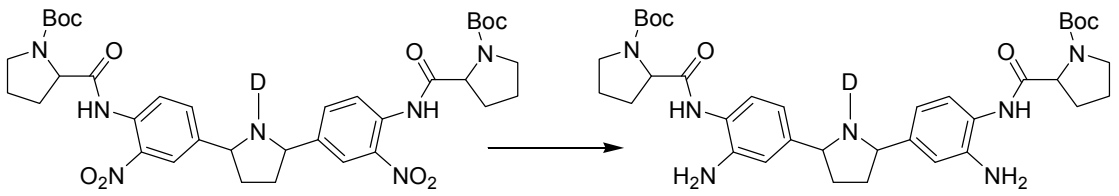
Procedimiento General 8.1. Buchwald con dipéptido



(2R,2'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3-fluoro-4-morfolinofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-nitro-4,1-fenilen))bis(azanodiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

En un tubo de microondas, una suspensión de 4-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluorofenil)morfolina (1,39 g, 2,48 mmoL), el Intermediario 3B (2,02 g, 7,43 mmol), XantPhos (129 mg, 0,22 mmol) y carbonato de cesio (2,42 g, 7,43 mmoL) en dioxano (14 mL) se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 30 minutos. La mezcla se trató con tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (68 mg, 0,074 mmol) y luego se desgasificó durante otros 5 minutos. El tubo para microondas se selló y la mezcla se calentó a 100 ºC durante 2 horas. La mezcla se enfrió y se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua (3×) y solución saturada de cloruro de sodio. La solución se secó (Na2SO4) y se agitó durante la noche con gel de 3-(mercaptopropil)sílice. La filtración y la concentración al vacío dieron un sólido que se cromatografió sobre un cartucho de gel de sílice de 340 g, eluyendo con metanol en diclorometano 0-10%. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido anaranjado. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,80-0,90 (m, 12H) 1,74 (s ancho, 2H) 1,82-2,03 (m, 10H) 2,08-2,20 (m, 2H) 2,71-2,81 (m, 4H) 3,52 (s, 6H) 3,62 (m, 4H) 3,76 (s, 2H) 4,02 (m, 2H) 4,50 (d, J=4,4 Hz, 2H) 5,39 (s, 2H) 6,04-6,19 (m, 2H) 6,74f6,81 (m, 1H) 7,32 (d, J=8,4 Hz, 2H) 7,47-7,60 (m, 4H) 7,80 (d, J=1,5 Hz, 2H) 10,41 (s, 2H); MS (ESI) m/z 1031 (M+H)+.

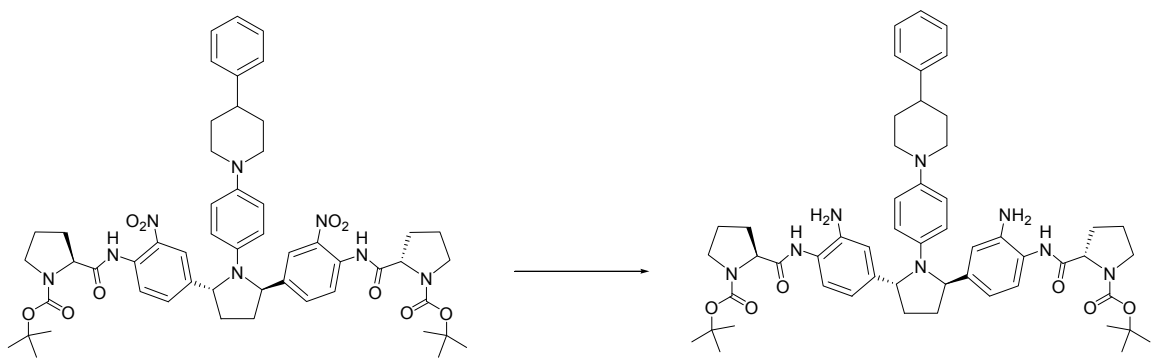
Procedimiento General 9. Reducción de nitro



(65) (66)

Los compuestos (65) (1 equivalente) pueden convertirse a compuestos (66) por hidrogenación con gas hidrógeno (1-4 atm) con un catalizador como por ejemplo PtO2 (aproximadamente 0,2 a 0,3 equivalentes) o níquel-Raney (por ejemplo, acuoso 50%; 1 equivalente en peso) en solventes como por ejemplo tetrahidrofurano, etanol, o mezclas de los mismos. La reacción puede someterse a tratamiento posterior mediante filtración a través de tierras diatomeas o gel de sílice, y el material filtrado se concentró para dar los compuestos (66). La reducción de (65) (1 equivalente) también puede efectuarse por reacción con polvo de hierro (aproximadamente 6 equivalentes) y cloruro de amonio (aproximadamente 3 equivalentes) en un solvente de THF:etanol:agua (1:1:0,2) con calentamiento a aproximadamente 60-100 ºC.

Ilustración del Procedimiento General 9: Procedimiento General 9A, Ejemplo 1



(2S,2'S)- 2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-amino-4,1-fenilen))bis(azanodiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

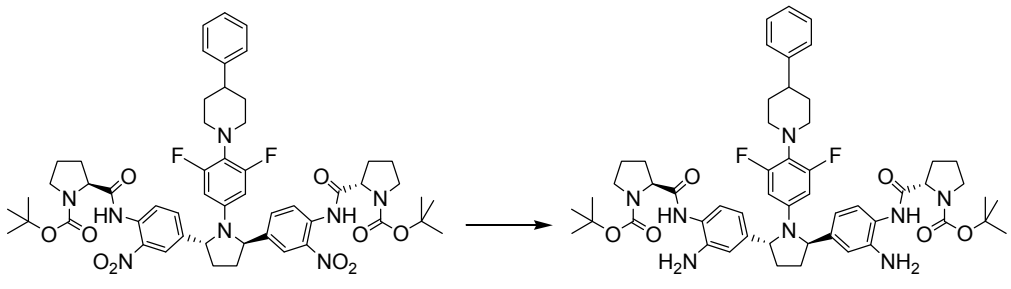
Una solución de (2S,2'S)- 2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-nitro-4,1-fenilen))bis(azanodiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (2,287 g, 2,350 mmol) en THF (60 mL) se agregó a PtO2 (0,457 g, 2,014 mmol) en una botella de presión de acero inoxidable de 250 mL y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente bajo 30 psi de presión de hidrógeno. La mezcla luego se filtró a través de una membrana de Nylon y el material filtrado se concentró por evaporación por rotación y se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido marrón (2,02 g, 94%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,30 - 1,44 (m, 18 H), 1,53 - 1,98 (m, 11 H), 2,08 - 2,29 (m, 1 H), 2,43 - 2,60 (m, 3 H), 3,35 - 3,50 (m, 4 H), 4,16 - 4,29 (m, 2 H), 4,79 (d, J=35,46 Hz, 4 H), 4,97 (s, 2 H), 6,21 (d, J=8,89 Hz, 2 H), 6,41 (dd, J=20,66, 7,86 Hz, 2 H), 6,53 - 6,61 (m, 2 H), 6,66 (d, J=8,89 Hz, 2 H), 6,93 - 7,06 (m, 2 H), 7,17 (t, J=6,89 Hz, 1 H), 7,21 - 7,32 (m, 4 H), 9,18 (d, J=39,25 Hz, 2 H); MS (ESI+) m/z 913 (M+H)+; MS (ESI-) m/z 911 (M-H)-.

Ilustración del Procedimiento General 9: Procedimiento General 9A, Ejemplo 2

2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-amino-5-fluoro-4,1-fenilen))bis(azanodiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

Se agregaron 2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-nitro-4,1-fenilen))bis(azanodiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (4,5 g, 4,64 mmol) y THF (100 ml) a PtO2 (0,900 g, 3,96 mmol) en una botella de presión de acero inoxidable de 250 mL y se agitó durante 22 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (30 psi) a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una membrana de Nylon y se concentró para dar una espuma colo amarillo anaranjado.

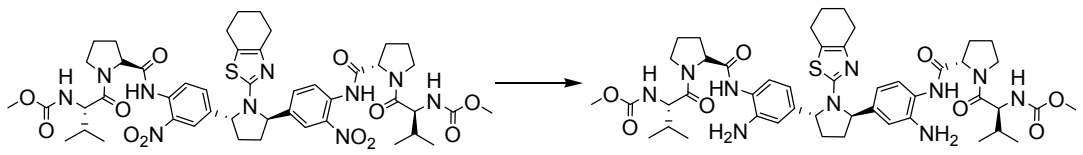
Ilustración del Procedimiento General 9: Procedimiento General 9B



(2S,2'S)- 2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-amino-4,1-fenilen))bis(azanodiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

En una botella de presión de 250 mL se combinaron (2S,2'S)- 2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-nitro-4,1-fenilen))bis(azanodiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (Procedimiento General 8B) (2,6 g, 2,58 mmol) y níquel-Raney 2800 (45% p/p en agua, 2,6 g, 44 mmol) en THF (40 mL). El recipiente se selló y se agitó bajo 30 psi de H2 durante 5 horas. La solución se filtró a través de una membrana de Nylon y el material filtrado se concentró para dar el compuesto del título como una espuma color tostado (2,44 g, rendimiento cuantitativo) que se usó sin purificación. MS (ESI+) m/z 949 (M+H)+.

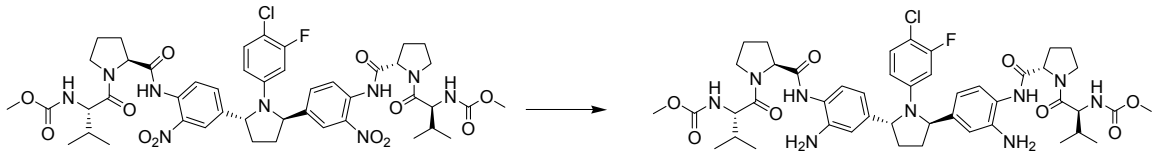
Ilustración del Procedimiento General 9: Procedimiento General 9C



([(2R,5R)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)pirrolidin-2,5-diil]bis{(2-aminobencen-4,1-diil)carbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo (Nomenclatura ACD v12))

Se disolvió ([(2R,5R)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)pirrolidin-2,5-diil]bis{(2-nitrobencen-4,1-diil)carbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo (Nomenclatura ACD v12)) (0,59 g, 0,596 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) y se trató con níquel-Raney en agua (0,25 mL). El recipiente se evacuó y se conectó a un balón de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se filtró a través de un tapón de sílice y se concentró hasta secar para dar el compuesto del título.

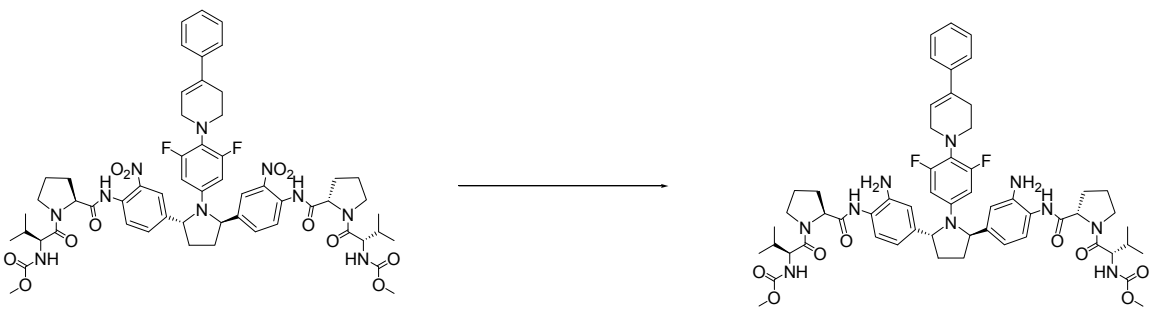
Ilustración del Procedimiento General 9: Procedimiento General 9D



(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-amino-4,1-fenilen))bis(azanodiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

Se agregaron (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-nitro-4,1-fenilen))bis(azanodiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo (1,0g, 1,02 mmol) y tetrahidrofurano (25 mL) a óxido de platino (0,20 g, 0,88 mmol) en un recipiente para presión y se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno a 30 psi durante 1,5 horas. La solución se filtró a través de una membrana de Nylon y se concentró hasta secar para dar 100% de rendimiento de un residuo marrón que se usó sin purificación.

Ilustración del Procedimiento General 9: Procedimiento General 9E

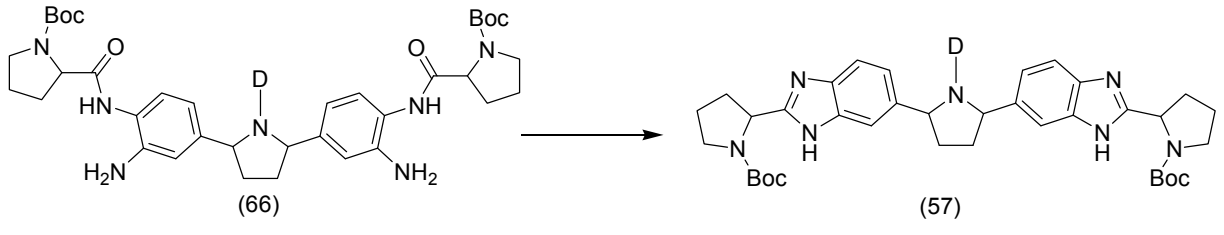


(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-amino-4,1-fenilen))bis(azanodiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

Se disolvió (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-nitro-4,1-fenilen))bis(azanodiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo (150 mg, 0,134 mmol) en una mezcla de THF (1 mL) y EtOH absoluto (1 mL) bajo nitrógeno. Se agregó una solución de cloruro de amonio (10,73 mg, 0,201 mmol) en agua (0,333 mL), seguida por polvo de hierro (37,4 mg, 0,669 mmol), y la mezcla se calentó bajo un condensador de reflujo en un baño de aceite a 90 °C. Luego de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró al vacío a través de un lecho de Celite 545, y se lavó cuidadosamente con EtOAc. El material filtrado se concentró por evaporación por rotación para eliminar los solventes orgánicos. El residuo se disolvió en EtOAc (50 mL), se lavó con agua (2×25 mL) y salmuera (25 mL), se secó sobre MgSO4 anhidro, se filtró, y se concentró por evaporación por rotación. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO2 (columna Alltech Extract-Clean, lecho de 10 g) eluyendo con un gradiente en pasos de metanol/CH2Cl2 3% a 4% para dar el producto como un sólido amarillo (77 mg, 0,073 mmol, 54%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,92 (dd, J=13,07, 6,56 Hz, 12 H), 1,58 -

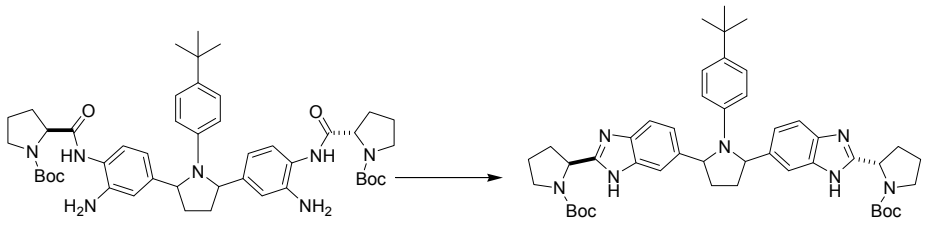
1,75 (m, 2 H), 1,83 - 2,09 (m, 8 H), 2,13 - 2,28 (m, 1 H), 3,17 (s, 2 H), 3,38 - 3,68 (m, 8 H), 3,55 (s, 6 H), 3,84 (s, 2 H), 4,05 (t, J=8,35 Hz, 2 H), 4,37 - 4,47 (m, 2 H), 4,93 (s, 4 H), 5,01 (d, J=5,10 Hz, 2 H), 5,85 - 6,00 (m, 2 H), 6,14 (s, 1 H), 6,44 (d, J=8,02 Hz, 2 H), 6,55 - 6,66 (m, 2 H), 7,02 (d, J=7,81 Hz, 2 H), 7,21 - 7,49 (m, 8 H), 9,28 (s, 2 H); MS (ESI+) m/z 1061 (M+H)+; MS (ESI-) m/z 1059 (M-H)-.

Procedimiento General 10. Formación de benzimidazol



Los compuestos (66) pueden convertirse a compuestos (57) por calentamiento de la forma pura en ácido acético o con ácido acético en tolueno o dioxano a 50-80 ºC. La reacción puede someterse a tratamiento posterior concentrando la solución, neutralizando con solución acuosa de bicarbonato de sodio, extrayendo con un solvente orgánico (por ejemplo, diclorometano), secando la mezcla de solventes orgánicos (por ejemplo, MgSO4, Na2SO4), filtrando y concentrando al vacío. La reacción también puede llevarse a cabo en tolueno como solvente agregando ácido acético (aproximadamente 3 a 5 equivalentes) también con calentamiento a 50-80 ºC. El tratamiento posterior puede consistir simplemente en la evaporación del solvente y la eliminación del ácido acético residual por adición y evaporación de tolueno. Los compuestos (57) pueden purificarse mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/diclorometano o metanol/diclorometano. A pesar de que la ciclización ilustrada se muestra con un grupo t-butoxicarbonilo (Boc) unido, la reacción también puede llevarse a cabo con los grupos –T–RD unidos, donde T y RD son como se definen en la presente.

Ilustración del Procedimiento General 10: Procedimiento General 10A; Ejemplo 1

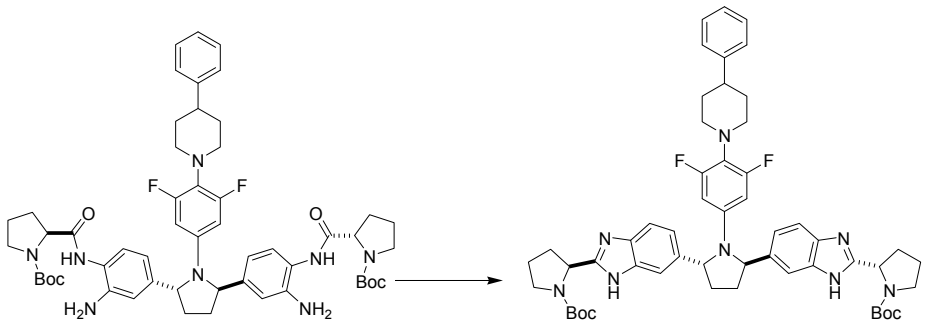


(2S,2'S)- 2,2'-(5,5'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

Como una mezcla de diastereómeros trans, se disolvió (2S,2'S)- 2,2'-(5,5'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-amino-5,1-fenilen)bis(azanodiil)bis(oxometilen))dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (0,355 g) en ácido acético puro (3 mL) y se calentó a 72 ºC durante 2

horas. La solución se concentró y luego se volcó sobre agua y el pH se ajustó a ~7-8 con bicarbonato de sodio. El producto se extrajo con diclorometano, se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con una columna de 40 g, eluyendo con metanol/diclorometano 0-5% para dar 0,185 g (55%) del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

Ilustración del Procedimiento General 10: Procedimiento General 10A; Ejemplo 2



(2S,2'S)- 2,2'-(6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-6,2-diil))dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

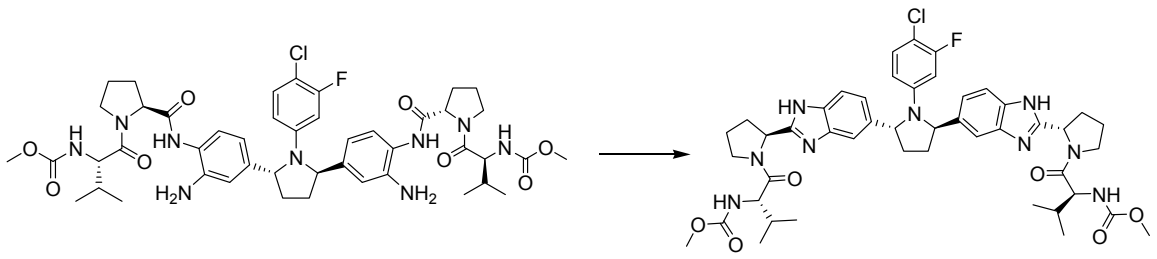
Una solución de (2S,2'S)- 2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-amino-4,1-fenilen))bis(azanodiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (2,4 g, 2,57 mmol) y ácido acético (1,54 g, 25,7 mmol) en tolueno (50 mL) se calentó a 70 ºC durante 2 horas, se enfrió y se concentró. El residuo se incluyó en una mezcla azeotrópica 3×15 mL con tolueno y se secó bajo vacío para dar una espuma blanca (2,34 g, rendimiento cuantitativo) que se usó sin purificación. MS (ESI+) m/z 913 (M+H)+.

Ilustración del Procedimiento General 10: Procedimiento General 10A; Ejemplo 3

(2S,2'S)- 2,2'-(6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-6,2-diil))dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

A 2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-amino-5-fluoro-4,1-fenilen))bis(azanodiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo crudo (del Procedimiento General 9A, Ejemplo 2) se agregó tolueno (45 ml) seguido por ácido acético (2,66 ml, 46,4 mmol) y la solución se agitó a 50 ºC durante 16 horas. La solución enfriada se concentró , se incluyó en una mezcla azeotrópica dos veces con tolueno, y el residuo crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice ISCO de 40 g eluyendo con CH3OH/CH2Cl2 0-5% para dar el compuesto del título (2,85 g).

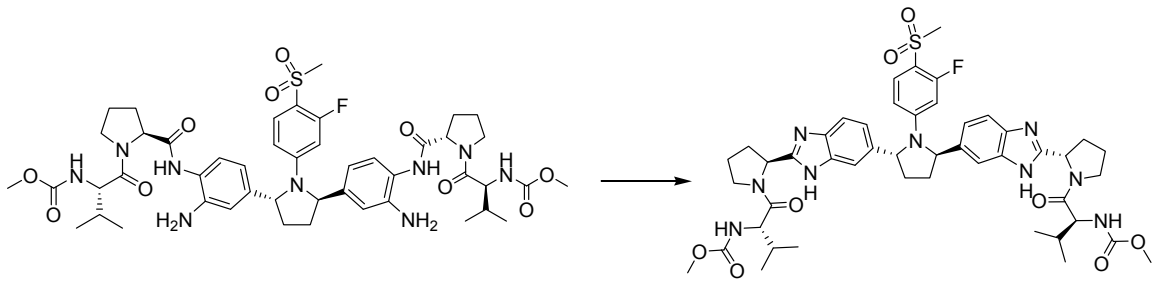
Ilustración del Procedimiento General 10: Procedimiento General 10B, Ejemplo 1



{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (Nomenclatura ACD v12)

Se disolvió (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-amino-4,1-fenilen))bis(azanodiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo (Procedimiento General 9D) (0,98 g, 1,01 mmol) en tolueno (12 mL) y se trató con ácido acético glacial (1,16 mL, 20,2 mmol) y se calentó a 65 ºC durante 1,5 horas. La mezcla se concentró, se disolvió en diclorometano, y se lavó con solución de bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía, eluyendo con metanol en diclorometano 0-6% para dar 0,17 g (19%) del compuesto del título como un sólido amarillo oscuro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,77 - 0,90 (m, 12 H) 1,66 - 1,78 (m, 2 H) 1,88 - 1,95 (m, 2 H) 1,96 - 2,06 (m, 4 H) 2,15 - 2,24 (m, 4 H) 2,54 - 2,60 (m, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 3,79 - 3,86 (m, 4 H) 4,06 (t, J=8,46 Hz, 2 H) 5,10 - 5,18 (m, 2 H) 5,37 - 5,45 (m, 2 H) 6,16 (dd, J=9,49, 2,01 Hz, 1 H) 6,22 (dd, J=13,55, 2,06 Hz, 1 H) 7,00 - 7,11 (m, 3 H) 7,22 (s, 1 H) 7,28 (d, J=8,57 Hz, 2 H) 7,32 (s, 1 H) 7,40 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 12,07 (d, J=2,93 Hz, 2 H); MS (APCI+) m/z 884 (M+H)+.

Ilustración del Procedimiento General 10: Procedimiento General 10B; Ejemplo 2

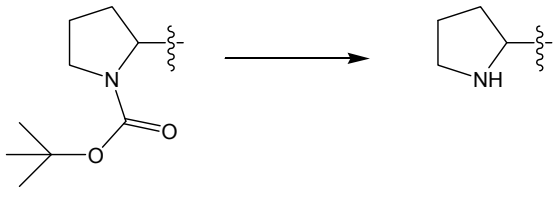


{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (Nomenclatura ACD v12)

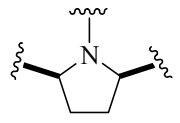
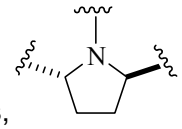
A una suspensión de (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-amino-4,1-fenilen))bis(azanodiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-

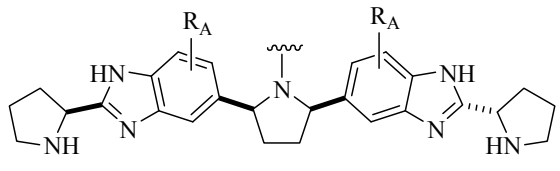
diil)dicarbamato de dimetilo (0,190 g, 0,197 mmol) en tolueno (2 mL) se agregó ácido acético (1 mL, 17,48 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 60 ºC durante la noche. El análisis por LCMS moestró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de NaHCO3. El extracto orgánico se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró en un rotovap y se purificó mediante HPLC en fase reversa usando acetonitrilo/ agua(TFA) 5-100%. Las fracciones puras se combinaron, se neutralizó con solución saturada de NaHCO3, y se concentró. El residuo se extrajo con CH2Cl2. El extracto orgánico se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (30 mg) como un sólido blanco.

Procedimiento General 11. Procedimiento para eliminar Grupos Protectores t-Butoxicarbonilo

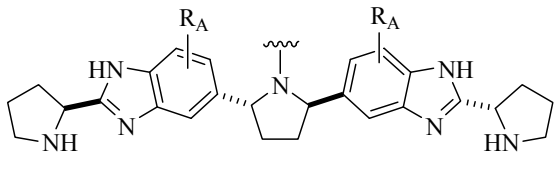


La eliminación de un grupo protector t-butoxicarbonilo (Boc), de acuerdo con la descripción precedente puede efectuarse usando condiciones estándar como por ejemplo por tratamiento con un ácido, como por ejemplo TFA, HCl, o ácido fórmico. Por ejemplo, la reacción con TFA/CH2Cl2 o HCl en dioxano a temperatura ambiente puede eliminar el grupo protector Boc. Los compuestos pueden utilizarse o aislarse como la sal o la base libre.

Luego de la eliminación de los grupos protectores Boc y en los casos donde los compuestos se procesaron como mezclas de pirrolidinas cis,  , y trans,  , donde los diastereómeros cis y trans pueden someterse a separación usando métodos cromatográficos estándar (por ejemplo, gel de sílice en fase normal o fase reversa). Por ejemplo, los compuestos de tipo general 11-1 y 11-2 pueden separarse de esta manera.

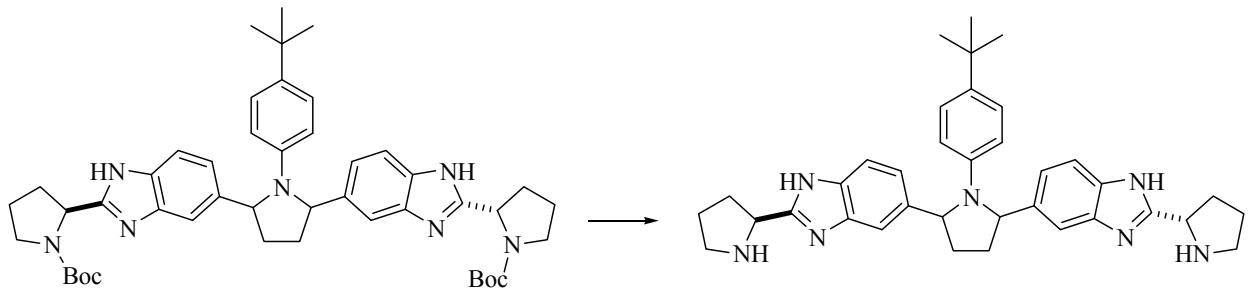


11-1



11-2

Ilustración del Procedimiento General 11. Procedimiento General 11A (HCl-Dioxano), Ejemplo 1



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

Se disolvió (2S,2'S)- 2,2'-(5,5'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (0,204 g, 0,264 mmol) en THF (2 mL) a temperatura ambiente y se trató con HCl 4 M en dioxano (2 mL). Una vez completa la reacción de la reacción, la mezcla se concentró hasta secar para dar el compuesto crudo del título.

Ilustración del Procedimiento General 11. Procedimiento General 11A (HCl-Dioxano), Ejemplo 2

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol)

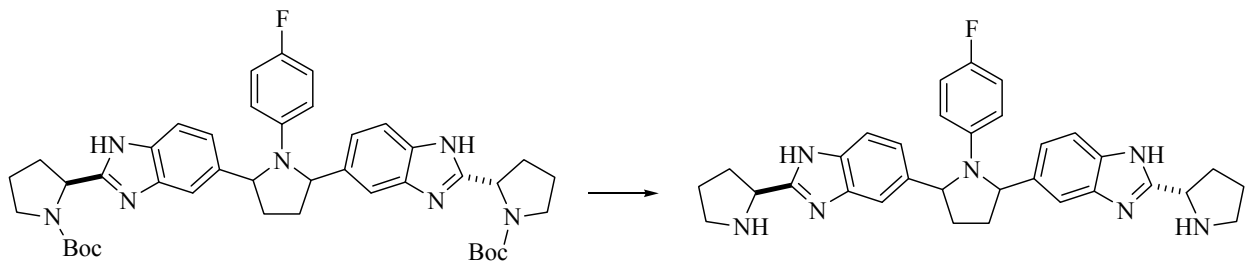
Una solución de (2S,2'S)- 2,2'-(6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-6,2-diil))dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (2,34 g, 2,57 mmol) en dioxano (25 mL) se trató con cloruro de hidrógeno en dioxano 4 M (16,06 mL, 64,3 mmol) para dar una suspensión color tostado. La mezcla se sonicó durante 10 minutos para dispersar los sólidos en una fina suspensión, se agitó durante 2 horas y se concentró. El residuo se incluyó en una mezcla azeotrópica 3×30 mL con tolueno y se secó para dar la sal de HCl del compuesto del título como un polvo color tostado que se usó sin purificación (suponiéndose rendimiento cuantitativo, 2,57 mmol). MS (ESI+) m/z 713 (M+H)+.

Ilustración del Procedimiento General 11. Procedimiento General 11A (HCl-Dioxano), Ejemplo 3

6,6'-{(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{5-fluoro-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol} (Nomenclatura ACD v12)

A una solución de (2S,2'S)- 2,2'-(6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-6,2-diil))dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (2,85 g, 3,26 mmol) en dioxano (10 ml) se agregó HCl 4 M/dioxano (10,0 mL, 40,0 mmol) y la solución se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró, se disolvió en una cantidad mínima de H2O y se aplicó a un cartucho ISCO C18 de 130 g y se eluyó con CH3CN/(0,1% TFA/H2O) 0-100%. Las fracciones deseadas se combinaron, se basificó con solución de NaHCO3 10%, y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (MgSO4), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (932,5 mg, 1,386 mmol, 42,5%).

Ilustración del Procedimiento General 11. Procedimiento General 11B (TFA-CH2Cl2)



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

Se disolvió (2S,2'S)- 2,2'-(5,5'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (0,120 g, 0,163 mmol) en diclorometano (2 mL) a temperatura ambiente y se trató con TFA (1 mL). La mezcla se concentró hasta secar, se disolvió en isopropanol/diclorometano 25% y se lavó con solución de bicarbonato de sodio. Los sólidos resultantes se retiraron por filtración y se secó. El material orgánico filtrate se concentró y se secó para dar más compuesto del título. Los lotes de sólido blanco opaco se combinaron para dar el compuesto del título (0,062 g 72% de rendimiento).

Los siguientes compuestos pueden prepararse como base libre o sal usando el Procedimiento General 8, Procedimiento General 9A (PtO2), Procedimiento General 10/10A, y Procedimiento General 11/11A:

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(piridin-2-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-clorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3-metil-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2S,5S)-1-(4-ciclopropil-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2S,5S)-1-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3-fluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-tert-butilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(6-azaespiro[2,5]octan-6-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(isoindolin-2-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
2-(4-((2R,5R)-2,5-bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-2-azabiciclo[2,2,2]octano;
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-isopropilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
6,6'-{(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{5-fluoro-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol} (Nomenclatura ACD v12);
(S)-6,6'-((2S,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol)
(S,S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((2S,3aS,6aS)-octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S,S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((2S,3aS,6aS)-octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fluoro-4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-fluoro-4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(fluorodifenilmetil)piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(3-(trimetilsilil)fenil)piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-(3,4-difluorofenil)piperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-(3,5-difluorofenil)piperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
6-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)-5-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirrolidin-2-il)-5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol;
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-bencilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-bencilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2S,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
4-(4-((2R,5R)-2,5-bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-2-fenilmorfolina;
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(2-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(2S,6R)-4-(4-((2R,5R)-2,5-bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-2,6-dimetilmorfolina;
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(3-azaespiro[5,5]undecan-3-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-ciclohexilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-4-(4-((2R,5R)-2,5-bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-2-fenilmorfolina;
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S,R)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((2S,4R)-4-fluoropirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-(2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-(2,4-difluorofenil)piperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2S,5S)-1-(4-(4-(2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(5-metiltiofen-2-il)piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol); y
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fluoro-4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol).

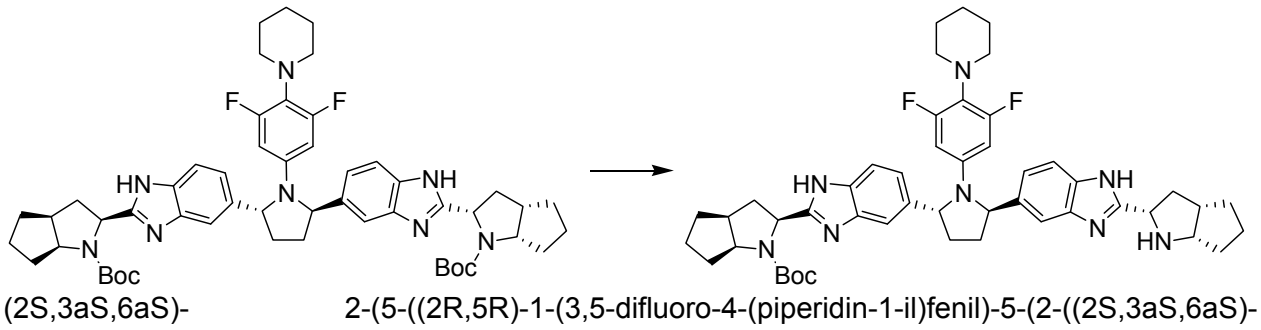
Los siguientes compuestos pueden prepararse como base libre o sal usando el Procedimiento General 8, Procedimiento General 9B (níquel-Raney), Procedimiento General 10/10A, y Procedimiento General 11/11A:
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(bifenil-4-il)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(ciclopentiloxi)-3-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-((3aR,7aS)-1H-isoindol-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-dicloro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(2,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(2,3,5-trifluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-ciclohexil-3-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-etoxifenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
6,6'-{(2R,5R)-1-[4-(pentafluoro-λ6-sulfanil)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol} (Nomenclatura ACD v12);

(S)-6,6'-((2S,5S)-1-(4-ciclopropilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((2S,4S)-4-metoxipirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((2S,4S)-4-fluoropirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((2S,4S)-4-fluoropirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((2S,4S)-4-metoxipirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((2S,4S)-4-fluoropirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((3S)-2-azabiciclo[2,2,1]heptan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-indolin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S,R)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((2S,4R)-4-metoxipirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-4-metilenepirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4,4-difenilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
1-(1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fenilpiperidin-4-il)etanona;
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S,S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((2S,3aS,6aS)-octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S,S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((2S,3aS,6aS)-octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(3-azaespiro[5,5]undecan-3-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3-fluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S,S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((2S,3aS,6aS)-octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(3-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2S,5R)-1-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol); y
(S)-6,6'-((2S,5R)-1-(2-(piperidin-1-il)pirimidin-5-il)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol).

Los siguientes compuestos pueden prepararse como base libre o sal usando el Procedimiento General 8, Procedimiento General 9E (Fe/NH4Cl), Procedimiento General 10/10A, y Procedimiento General 11/11A:
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(3-fenilpropil)piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(6-azaespiro[2,5]octan-6-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-tert-butilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(naftalen-2-il)piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol); y
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(benciloxi)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol).

Ilustración del Procedimiento General 11. Procedimiento General 11C (monodesprotección)

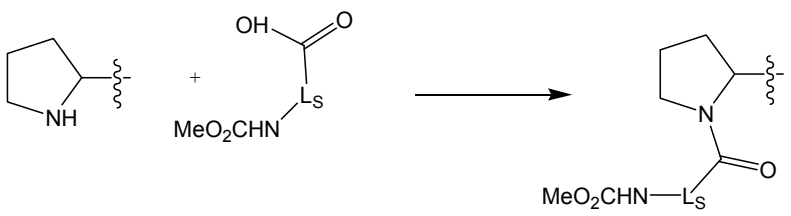


(2S,3aS,6aS)-2-(5-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)-5-(2-((2S,3aS,6aS)-

octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)hexahidrociclopenta[b]pirrol-1(2H)-carboxilato de tert-butilo

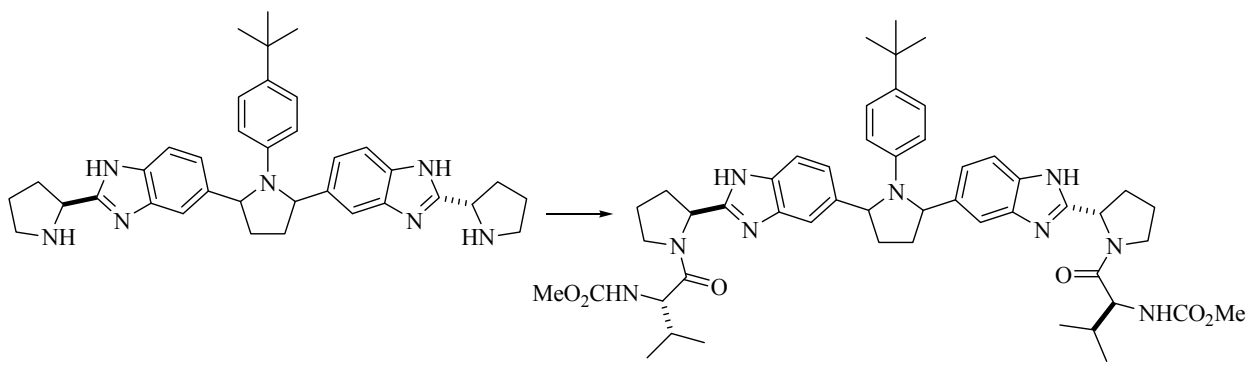
La amina de partida protegida con di-Boc (1,24 g, 1,36 mmol) se disolvió en diclorometano (12 mL) a temperatura ambiente y se trató con alícuotas de ácido trifluoroacético (0,10 mL, 1,35 mmol) cada 30 minutos durante 1,5 horas. La solución se concentró hasta secar y luego se redisolvió en diclorometano y se lavó con solución de bicarbonato de sodio. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía, eluyendo con metanol en diclorometano 0-20% para dar 425 mg (38%) de la amina del título monodesprotegida como un polvo amarillo.

Procedimiento General 12. Protección de extremos terminales



La reacción de una amina con un ácido para formar una amida como se ilustra precedentemente puede efectuarse como se describe de manera general en el Esquema 1 y otros Esquemas descritos. La reacción puede favorecerse con un reactivo de acoplamiento de péptidos, como por ejemplo EDAC/HOBT, PyBOP, HATU, T3P o DEPBT, en un solvente como por ejemplo THF, DMF, diclorometano, acetato de etilo, o DMSO, con o sin la adición de una base amina como por ejemplo base de Hunig, N-metilmorfolina, piridina, 2,6-lutidina, o trietilamina, para dar productos amida. Por ejemplo, una amina (1 equivalente) puede hacerse reaccionar con ácidos (2 equivalentes) como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, ácido 2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico, ácido 2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico, ácido 2-ciclohexil-2-(metoxicarbonilamino)acético, ácido 2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético, o los que se enumeran más adelante bajo el Procedimiento General 19. Los productos finales de acoplamiento pueden contener distintas cantidades de estereoisómeros con respecto al anillo pirrolidina. En el caso de productos que contienen benzimidazol sustituido con fluoro (por ejemplo el Ejemplo 6.1, Ejemplo 6.12, Ejemplo 6.16), la purificación final para eliminar cantidades residuales de otro estereoisómero puede requerir cromatografía como se describe más adelante en el Procedimiento General 12C.

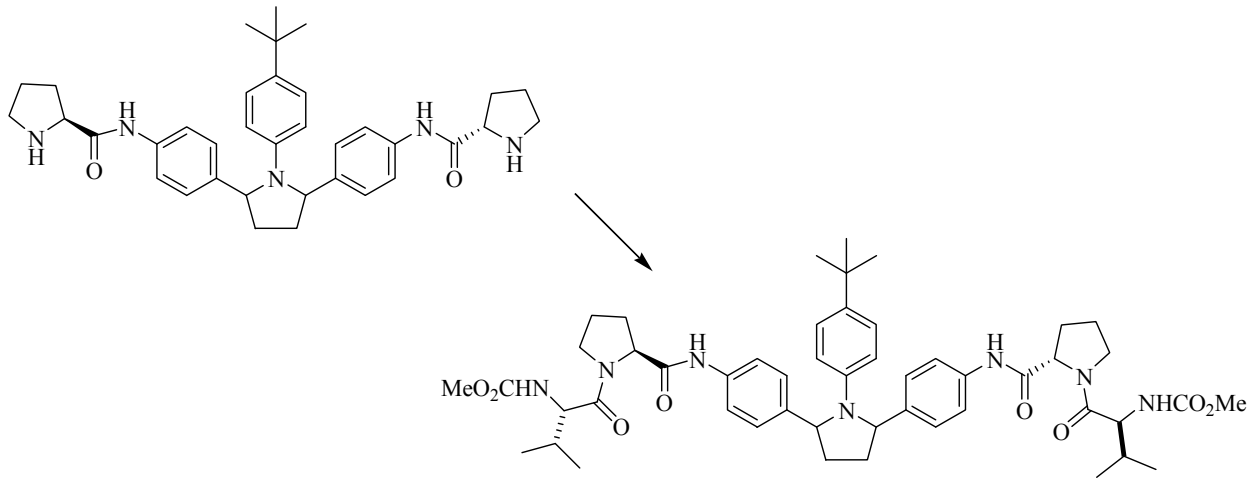
Ilustración del Procedimiento General 12. Procedimiento General 12A



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

Se disolvieron (S)-5,5'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol) (0,150 g, 0,261 mmol) y diisopropiletilamina (0,365 mL, 2,09 mmol) en DMSO (3 mL) a temperatura ambiente y se trató con ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,105 g, 0,601 mmol) seguido por HATU (0,204 g, 0,536 mmol). La solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua. El sólido producto se retiró por filtración y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con una columna de 12 g, eluyendo con metanol en diclorometano 0-8% para dar 0,143 g (60%) de un sólido amarillo como una mezcla de diastereómeros trans. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,75 - 0,92 (m, 12 H) 1,07 (s, 9 H) 1,64 - 1,76 (m, 2 H) 1,85 - 2,04 (m, 6 H) 2,12 - 2,26 (m, 4 H) 2,43 (dd, J=7,75, 4,07 Hz, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,76 - 3,87 (m, 4 H) 4,04 (dd, J=11,49, 6,51 Hz, 2 H) 5,12 (t, J=7,59 Hz, 2 H) 5,35 (d, J=3,25 Hz, 2 H) 6,25 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 6,85 - 6,96 (m, 2 H) 7,07 (t, J=7,97 Hz, 2 H) 7,19 (s, 1 H) 7,28 (d, J=8,35 Hz, 3 H) 7,38 (dd, J=8,19, 1,90 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 11,97 - 12,09 (m, 2 H).

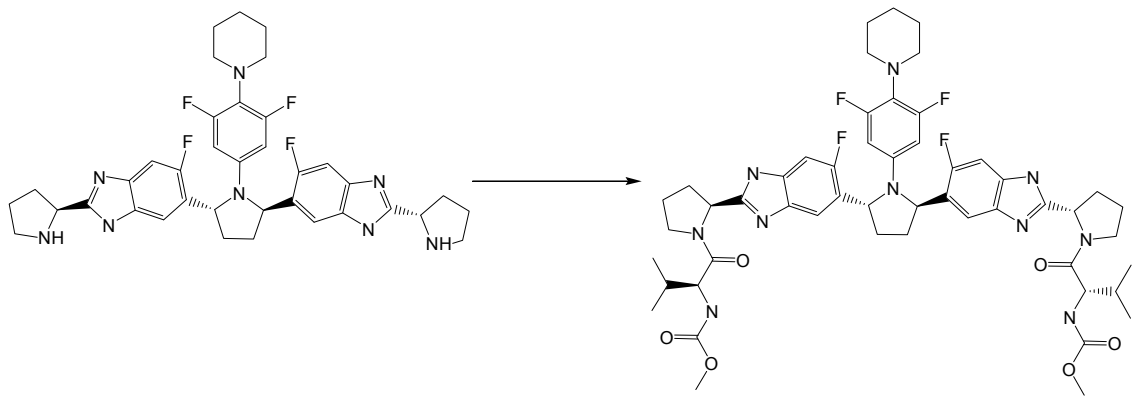
Ilustración del Procedimiento General 12. Procedimiento General 12B



(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azanodiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azanodiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

Se combinaron (2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-Butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))dipirrolidin-2-carboxamida y (2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))dipirrolidin-2-carboxamida (29,0 mg, 0,050 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (19,27 mg, 0,110 mmol), EDAC (21,09 mg, 0,110 mmol), HOBT (16,85 mg, 0,110 mmol) y N-metilmorfolina (0,027 mL, 0,250 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera dos veces, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano (50% a 80%) para dar un sólido. El sólido se trituró con acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (13 mg, 29%) como una mezcla de diastereómeros trans. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,85 - 0,95 (m, 12 H) 1,11 (s, 9 H) 1,59 - 1,65 (m, 2 H) 1,79 - 2,04 (m, 8 H) 2,10 - 2,18 (m, 2 H) 2,41-2,46 (m, 2H) 3,52 (s, 6 H) 3,57 - 3,67 (m, 2 H) 3,76 - 3,86 (m, 2 H) 4,00 (t, J=7,56 Hz, 2 H) 4,39 - 4,46 (m, 2 H) 5,15 (d, J=7,00 Hz, 2 H) 6,17 (d, J=7,70 Hz, 2 H) 6,94 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 7,13 (d, J=7,37 Hz, 4 H) 7,30 (d, J=8,20 Hz, 2 H) 7,50 (d, J=8,24 Hz, 4 H) 9,98 (s, 2 H); MS (ESI+) m/z 895 (M+H)+.

Ilustración del Procedimiento General 12. Procedimiento General 12C



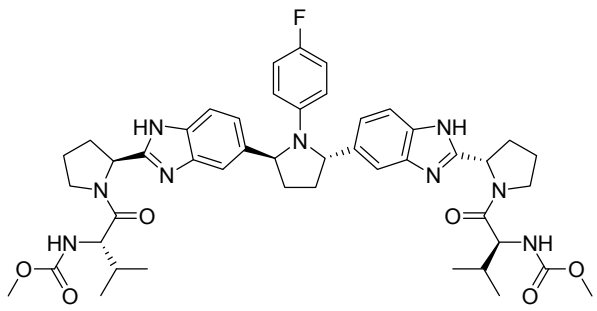
{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{6-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

A una solución de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (116 mg, 0,660 mmol) en CH2Cl2 (1,0 mL) se agregó EDC (127 mg, 0,660 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Esta solución luego se agregó a través de una cánula a una solución de 6,6'-{(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{5-fluoro-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol} (Nomenclatura ACD v12) (148 mg, 0,220 mmol) y base de Hunig (0,231 ml, 1,320 mmol) en CH2Cl2 (1,000 mL) y luego se agregó HOBT (101 mg, 0,660 mmol), y la solución luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se diluyó con CH2Cl2, se lavó con H2O, se secó (Na2SO4), se filtró y se concentró. El producto puede someterse a purificación adicional.

En un experimento separado usando el procedimiento de acoplamiento descrito, el producto crudo (aproximadamente 4 mmol) se purificó on en un sistema Teledyne/ISCO Combiflash® Rf usando un cartucho C18 eluyendo con CH3CN/(0,1%TFA/H2O) 0-30% a lo largo de 30 minutos. Las fracciones deseadas se basificaron con solución de NaHCO3 10% y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na2SO4), se filtró y se concentró para dar un sólido blanco (545 mg). Este material luego volvió a purificarse en un sistema de HPLC preparativa Waters usando una columna C18 eluyendo con CH3CN/(0,1% TFA/H2O) 0-95% a lo largo de 40 minutos para dar un material (195 mg) que contenía principalmente el compuesto del título y una cantidad residual de un producto diasteromérico. Para eliminar la cantidad restante del diasterómero, esta muestra se sometió a cromatografía quiral usando una columna Chiralpak® IA (5 cm×15 cm, 20 mL/minuto) y eluyendo con hexano/THF/[CH3OH/EtOH 8:2]55/30/15 para dar el compuesto del título (116 mg, 0,118 mmol). 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 10,51-10,60 (m, 1H) 10,33-10,41 (m, 1H) 7,43-7,50 (m, 1H) 7,32 (t, 1H) 7,13 (d, 1H) 6,93 (t, 1H) 5,82 (d, 2H) 5,28-5,48 (m, 6H) 4,26-4,39 (m, 2H) 3,78-3,90

(m, 2H) 3,70-3,71 (d, 6H) 3,57-3,67 (m, 2H) 3,44-3,57 (m, 1H) 2,99-3,12 (m, 2H) 2,79-2,98 (m, 4H) 1,78-2,58 (m, 12H) 1,41-1,51 (m, 2H) 0,80-0,95 (m, 12H); MS (ESI) m/z 987 (M+H)+.

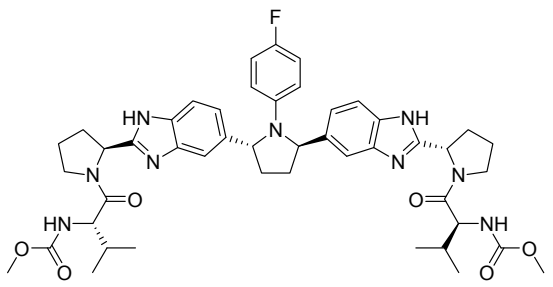
Procedimiento General 14. Separación quiral



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

La mezcla de diastereómeros trans se cromatografió mediante cromatografía quiral en una columna Chiralpak IA eluyendo con una mezcla de hexano/EtOH/CH3OH/1,2-dicloroetano/dietilamina (25/25/25/25/0,1) para dar dos isómeros separados. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,75 - 0,89 (m, 12 H) 1,64 - 1,73 (m, 2 H) 1,85 - 2,03 (m, 6 H) 2,12 - 2,24 (m, 4 H) 2,81 - 2,90 (m, 2 H) 3,52 (s, 6 H) 3,76 - 3,87 (m, 4 H) 4,01 - 4,09 (m, 2 H) 5,08 - 5,16 (m, 2 H) 5,34 (q, J=6,65 Hz, 2 H) 6,26 (dd, J=9,05, 4,50 Hz, 2 H) 6,67 - 6,78 (m, 2 H) 7,03 (t, J=8,02 Hz, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,24 - 7,32 (m, 3 H) 7,36 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=7,92 Hz, 1 H) 12,01 - 12,07 (m, 2 H).

y



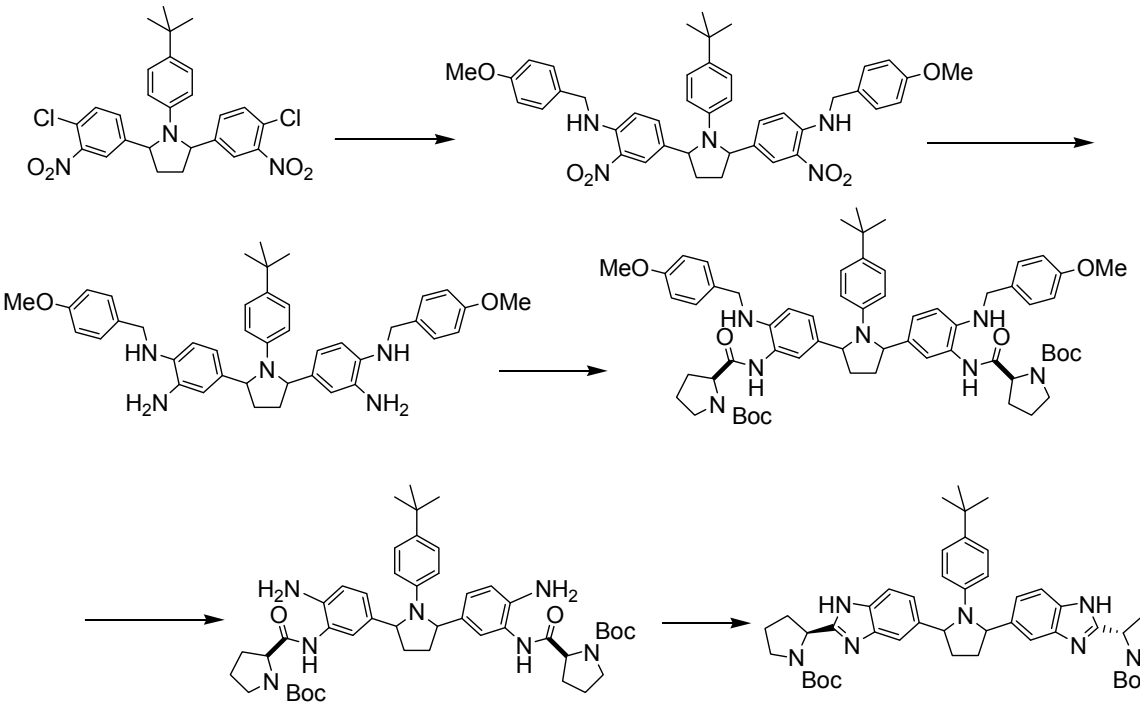
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,74 - 0,93 (m, 12 H) 1,69 (t, J=9,65 Hz, 2 H) 1,82 - 2,06 (m, 6 H) 2,09 - 2,26 (m, 4 H) 3,04 - 3,23 (m, 2 H) 3,52 (s, 6 H) 3,73 - 3,90 (m, 4 H) 4,06 (t, J=8,46 Hz, 2 H) 5,05 - 5,21 (m, 2 H) 5,29 - 5,44 (m, 2 H) 6,21 - 6,32 (m, 2 H) 6,67 - 6,86 (m, 2 H) 7,05 (t, J=8,78 Hz, 2 H) 7,18 (s, 1 H) 7,23 - 7,33 (m, 3 H) 7,37 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 7,45 (d, J=8,02 Hz, 1 H) 12,04 (d, J=14,96 Hz, 2 H).

Procedimiento General 15. Síntesis de benzimidazol por desplazamiento de metoxibencilamina ruta I

Se describe en forma general en el Esquema VIII un método para preparar ciertos compuestos (57) y (59). A continuación en el Procedimiento General 15A se ilustra una síntesis representativa de (57) donde D es 4-tert-butilfenilo.

Ilustración del Procedimiento General 15. Procedimiento General 15A



Los cinco pasos que se han ilustrado se describen por medio de los siguientes procedimientos experimentales:

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

Se combinó 1-(4-tert-butilfenil)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidina (4,41 g, 8,57 mmol), puro, con p-metoxibencilamina (8,93 mL, 68,6 mmol) y se calentó a 145 ºC durante 1 hora. La mezcla se diluyó con diclorometano y se filtró. El material filtrado se lavó con HCl 0,5 M, solución de NaHCO3, y luego salmuera. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con una columna de 80 g, eluyendo con acetato de etilo /hexanos 0- 50%para dar 4,13g (67%) de un sólido espumoso anaranjado.

4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(N1-(4-metoxibencil)bencen-1,2-diamina)

Se disolvió 4,4'-(1-(4-tert-Butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(N-(4-metoxibencil)-2-nitroanilina) (2 g, 2,79 mmol) en una mezcla de THF (15 mL), etanol (15 mL), y acetato de etilo (5 mL). Luego se agregó óxido de platino (0,254 g, 1,12 mmol) como una suspensión en THF. El recipiente se evacuó y se purgó con nitrógeno dos veces, luego se evacuó y se conectó con un balón de hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, luego se filtró

a través de tierras diatomeas, se concentró, y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con una columna de 80 g, eluyendo con acetato de etilo /diclorometano 0- 40%para dar el primer pico de producto trans (0,508 g, 28%).

(2S,2'S)- 2,2'-(5,5'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-(4-metoxibencilamino)-5,1-fenilen)bis(azanodiil)bis(oxometilen))dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

Se disolvieron 4,4'-(1-(4-tert-Butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(N1-(4-metoxibencil)bencen-1,2-diamina) (0,422 g, 0,643 mmol) y diisopropiletilamina (0,674 mL, 3,86 mmol) en DMSO (6 mL) a temperatura ambiente y se trató con S-Boc-prolina (0,319 g, 1,48 mmol) seguida por HATU (0,514 g, 1,35 mmol). La solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua. El sólido producto se retiró por filtración y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con una columna de 40 g, eluyendo con acetato de etilo en diclorometano 0- 50% para dar el compuesto del título (0,565 g, 84%) como un sólido amarillo.

(2S,2'S)- 2,2'-(5,5'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-amino-5,1-fenilen)bis(azanodiil)bis(oxometilen))dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

Se disolvió (2S,2'S)- 2,2'-(5,5'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-(4-metoxibencilamino)-5,1-fenilen)bis(azanodiil)bis(oxometilen))dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (0,565 g, 0,538 mmol) en diclorometano (5 mL) y agua (0,25 mL) a temperatura ambiente y se trató con DDQ (0,244 g, 1,076 mmol) en porciones a lo largo de 2 minutos. La mezcla se diluyó con solución de bicarbonato de sodio, se extrajo con diclorometano, se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con una columna de 40 g, eluyendo con metanol/diclorometano 0-15% para dar el compuesto del título (0,355 g, 81%) como un sólido amarillo.

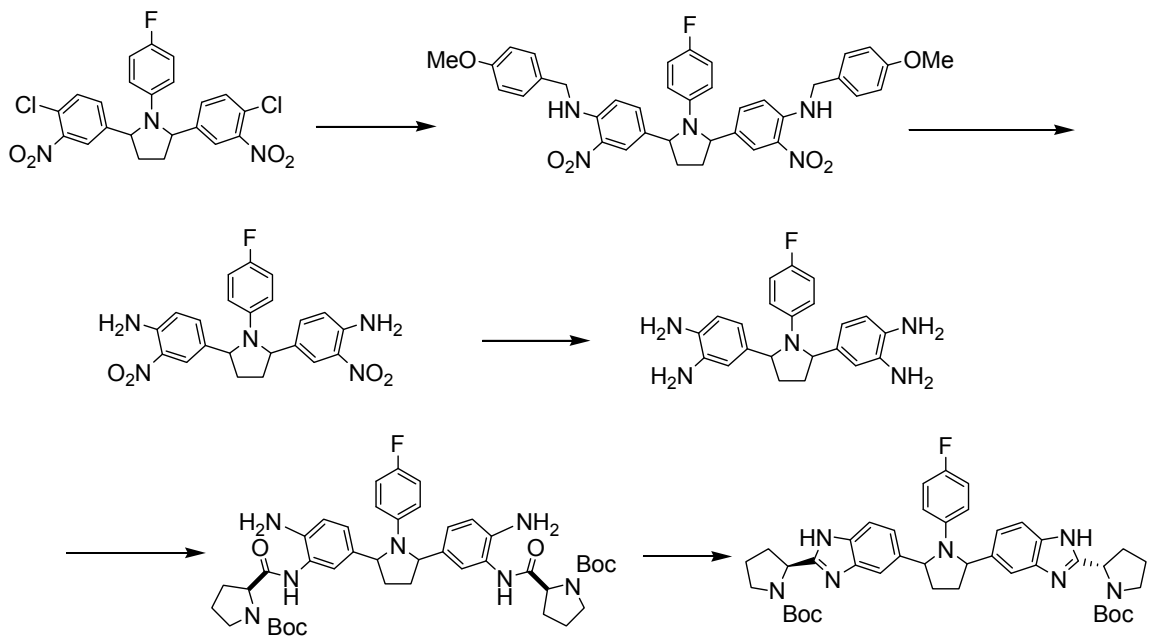
(2S,2'S)- 2,2'-(5,5'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

Se disolvió (2S,2'S)- 2,2'-(5,5'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-amino-5,1-fenilen)bis(azanodiil)bis(oxometilen))dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo en ácido acético puro (3 mL) y se calentó a 72 ºC durante 2 horas. La solución se concentró y luego se volcó sobre agua. El pH se ajustó a ~7-8 con bicarbonato de sodio. El producto se extrajo con diclorometano, se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con una columna de 40 g, eluyendo con metanol/diclorometano 0-5% para dar el compuesto del título (0,185 g, 55%) como un sólido amarillo claro.

Procedimiento General 16. Síntesis de benzimidazol por desplazamiento de metoxibencilamina ruta II

Se describe en forma general en el Esquema VIII un método para preparar ciertos compuestos (57) y (59). A continuación se ilustra en el Procedimiento General 16A una síntesis representativa de (57) donde D es 4-fluorofenilo.

Ilustración del Procedimiento General 16. Procedimiento General 16A



regiochemistry of addition to
tetra-amino intermediate unknown

Los cinco pasos que se han ilustrado se describen con los siguientes procedimientos experimentales:

4,4'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(N-(4-metoxibencil)-2-nitroanilina)

Se combinó 2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina (0,88 g, 1,86 mmol) con 4-metoxibencilamina (3,64 mL, 28,0 mmol) y se calentó a 145 ºC durante 1 hora en un reactor de microondas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se filtró. El material filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con una columna de 330 g, eluyendo con acetato de etilo /hexanos 0-60%para dar 0,79g (62%) de un sólido espumoso anaranjado.

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

Se disolvió 4,4'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(N-(4-metoxibencil)-2-nitroanilina) (0,78 g, 1,15 mmol) en diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente y se trató con TFA (1,8 mL, 23,0 mmol) durante 3 horas. El residuo se concentró y se particionó entre diclorometano y solución de bicarbonato de sodio. Los materiales orgánicos se concentraron y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con una columna de 40 g, eluyendo con diclorometano para dar 0,218 g (43%) del isómero trans.

4,4'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)dibencen-1,2-diamina

Se disolvió 4,4'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-nitroanilina) (0,218 g, 0,50 mmol) en DMF (5 mL) y luego se agregó óxido de platino (0,226 g, 0,99 mmol) como una suspensión en THF. El recipiente se evacuó y se purgó con nitrógeno dos veces, luego se evacuó y se concentó a un balón de hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

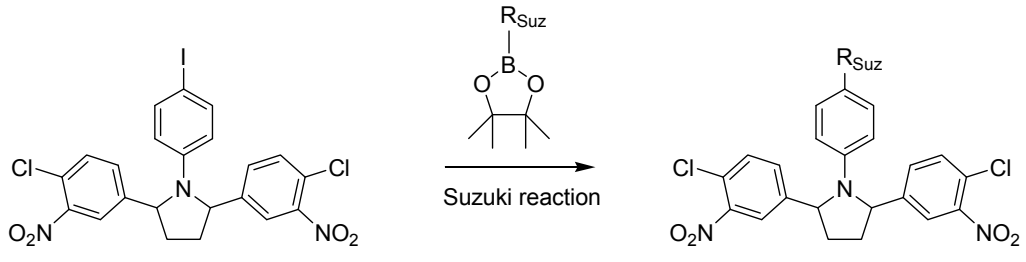
(2S,2'S)- 2,2'-(5,5'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-amino-5,1-fenilen))bis(azanodiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

La solución en DMF cruda de 4,4'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)dibencen-1,2-diamina se trató con diisopropiletilamina (0,296 mL, 1,70 mmol) y S-Boc-prolina (0,192 g, 0,89 mmol) seguidas por HATU (0,322 g, 0,85 mmol). La solución se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente, y luego la mezcla de reacción se diluyó con agua. El sólido producto se retiró por filtración y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con una columna de 12 g, eluyendo con metanol en diclorometano 0-3% para dar 0,235 g (72%) de un sólido amarillo, para el cual la regioquímica de acilación se asignó arbitrariamente en el grupo amino meta.

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

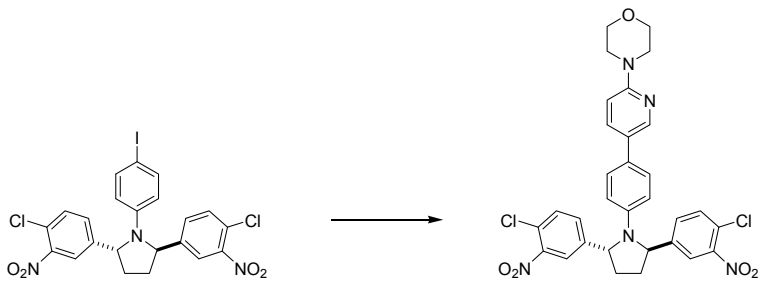
Se disolvió (2S,2'S)- 2,2'-(5,5'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-amino-5,1-fenilen))bis(azanodiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo en ácido acético puro (2 mL) y se calentó a 60 ºC durante 1 hora. La solución se concentró y luego se volcó sobre agua y se ajustó el pH a ~7-8 con bicarbonato de sodio. El producto se extrajo con diclorometano, se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con una columna de 12 g, eluyendo con acetato de etilo en diclorometano 0-20% para dar el compuesto del título (0,124 g, 55%) como un sólido amarillo claro.

Procedimiento General 17. Acoplamientos de Suzuki de un grupo N-Arilo



Los compuestos intermediarios como por ejemplo 2.5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-yodofenil)pirrolidina (o el triflato, nonaflato o bromuro correspondiente) puede prepararse además a través de una reacción de Suzuki como se muestra con un ácido o éster borónico apropiado donde RSuz representa un grupo cicloalquilo, arilo, cicloalquenilo, o heteroarilo adecuado. Las condiciones adecuadas para llevar a cabo esta reacción de Suzuki incluyen las descritas en el Esquema V para la síntesis de compuestos (37).

Ilustración del Procedimiento General 17: Procedimiento General 17A



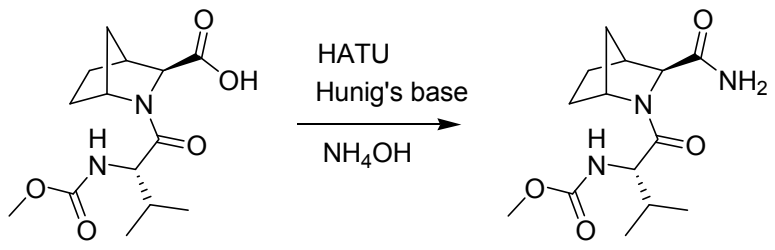
4-(5-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)fenil)piridin-2-il)morfolina

Se combinaron (2R,5R)-2,5-Bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-yodofenil)pirrolidina (1,869 g, 3,2 mmol), 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)morfolina (0,929 g, 3,20 mmol), fosfato de potasio (1,359 g, 6,40 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,029 g, 0,032 mmol) y 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (0,028 g, 0,096 mmol) en THF (18 mL)/agua (6 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 15 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (20% a 40%) para dar el compuesto del título (1,01 g, 51%) como un sólido.

Procedimiento General 18. Síntesis de prolinamida

Pueden prepararse prolinamidas sustituidas particulares usando los métodos como por ejemplo los mostrados en los Procedimientos Generales 18A-18C.

Ilustración del Procedimiento General 18. Procedimiento General 18A

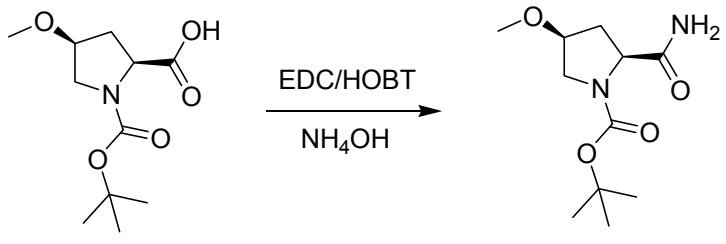


(2S)-1-((3S)-3-carbamoil-2-azabiciclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

Se disolvieron ácido (3S)-2-((S)-2-(Metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-2-azabiciclo[2,2,1]heptan-3-carboxílico (1,78 g, 5,97 mmol), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (2,49 g, 5,56 mmol), y diisopropiletilamina (2,61 mL, 14,92 mmol) en acetonitrilo (30 mL) a temperatura ambiente y se trató por adición por goteo de solución de hidróxido de amonio 28% (2,49 g, 17,98 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora y luego se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró,

y se concentró para dar (2S)-1-((3S)-3-carbamoil-2-azabiciclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo como un sólido ceroso blanco.

Ilustración del Procedimiento General 18. Procedimiento General 18B



(2S,4S)- 2-carbamoil-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

Se disolvió ácido (2S,4S)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (2,9 g, 11,82 mmol) en acetonitrilo (150 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregaron clorhidrato de N1-((Etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (2,72 g, 14,19 mmol) e hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (2,17 g, 14,19 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, tornándose transparente. Se agregó hidróxido de amonio 28% (4,93 mL, 35,5 mmol) por goteo para dar un precipitado. Luego de agitar durante 2 horas, la mezcla se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar 100% de rendimiento de (2S,4S)- 2-carbamoil-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato tert-butilo de cómo un sólido ceroso blanco.

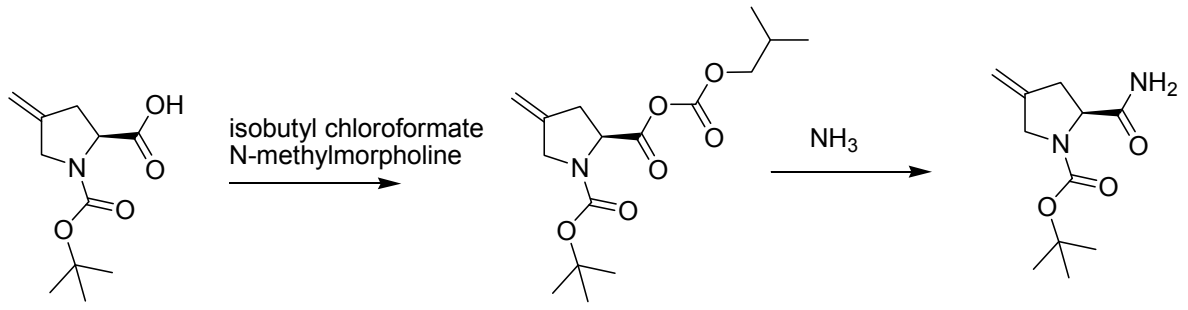
Otras amidas que pueden prepararse usando el Procedimiento General 18B incluyen:

(2S,4R)- 2-carbamoil-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo;

(2S,4S)- 2-carbamoil-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo; y

(S)- 5-carbamoil-2,2-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo.

Ilustración del Procedimiento General 18. Procedimiento General 18C

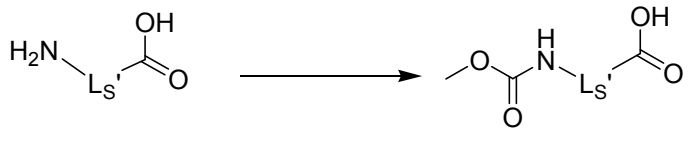


(S)- 2-carbamoil-4-metilenepirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

Se disolvieron ácido (S)-1-(tert-Butoxicarbonil)-4-metilenepirrolidin-2-carboxílico (1,05 g, 4,48 mmol) y N-metilmorfolina (0,64 mL, 5,83 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) y se enfrió a –15 ºC en un baño de hielo seco/acetona. Se agregó cloroformato de isobutilo (0,65 mL, 4,93 mmol) por goteo y la solución se agitó durante 15 minutos. La temperatura interna se levó a –25

ºC y se burbujeó amoníaco (g) a través de la solución durante 2 minutos, luego el recipiente se transfirió a un baño de hielo y se agitó durante otros 20 minutos. La solución se volcó sobre salmuera y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Este residuo se trituró con éter/hexanos, se filtró, y se secó para dar 0,97 g (81%) de (S)- 2-carbamoil-4-metilenepirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo como un sólido blanco.

Procedimiento General 19



Los carbamatos de aminoácido de los Intermediarios pueden prepararse usando el método y la ilustración general que se ha provisto para preparar el Intermediario 2.

Los siguientes compuestos pueden prepararse siguiendo el Procedimiento General 19 comenzando con el aminoácido apropiado:

ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético;

ácido (S)-2-ciclohexil-2-(metoxicarbonilamino)acético;

ácido (S)-2-ciclopentil-2-(metoxicarbonilamino)acético;

ácido (S)-2-ciclobutil-2-(metoxicarbonilamino)acético;

ácido (S)-2-ciclopropil-2-(metoxicarbonilamino)acético;

ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico;

ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico;

ácido (2S,3S)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico;

ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-((R)-tetrahidrofurano-3-il)acético;

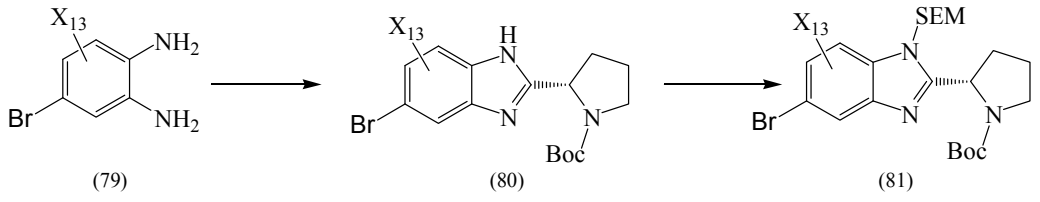
ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-((S)-tetrahidrofurano-3-il)acético;

ácido (S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-(metoxicarbonilamino)acético.

ácido (S)-3-etil-2-(metoxicarbonilamino)pentanoico; y

ácido (S)-2-(etoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico.

Procedimiento General 20



(79) (80) (81)

Como se describe precedentemente en forma general en el Esquema XIII, las diaminas (79) pueden convertirse a benzimidazoles (81) en dos pasos.

Ilustración del Procedimiento General 20. Procedimiento General 20A

(S)- 2-(6-bromo-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 4-bromo-5-fluorobencen-1,2-diamina (1,7 g, 8,4 mmol) en DMSO (42 mL) se agregó ácido (S)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (1,8 g, 8,4 mmol) seguido por HATU (3,5 g, 9,3 mmol) y N,N-diisopropil-N-etilamina (3,7 mL, 21,1 mmol), y la solución se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H2O y salmuera, se secó (Na2SO4), se filtró y se concentró. Se agregó ácido acético (40 mL), y la mezcla se agitó a 60 ºC durante 4 horas. Luego, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se incluyó en una mezcla azeotrópica 2 veces con tolueno para dar el producto crudo el cual se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc /hexano 0-50%) para dar el compuesto del título (2,5g, 6,4 mmol, 77%).

(S)- 2-(5-bromo-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de (S)- 2-(6-bromo-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (2,5 g, 6,4 mmol) en THF (32 mL) se agregó hidruro de sodio (0,27 g, 6,8 mmol) y la agitación se continuó durante 30 minutos. Se agregó cloruro de 2-(trimetilsilil)-etoximetilo (1,2 mL, 6,8 mmol) y la agitación se continuó durante 30 minutos. Se agregó agua para detener la reacción. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1N, H2O, y salmuera, se secó (Na2SO4), se filtró y se concentró para dar un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc/hexano 0-30%) para dar el compuesto del título (2,9 g, 5,7 mmol, 89%).

Los siguientes compuestos de Fórmula general (81) pueden prepararse siguiendo el Procedimiento General 20 comenzando con la amina apropiada:

(S)- 2-(5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo;

(S)- 2-(5-bromo-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo;

(S)- 2-(5-bromo-4-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo;

(S)- 2-(5-bromo-4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo;

(S)- 2-(6-bromo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo;

(S)- 2-(5-bromo-7-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo;

(S)- 2-(5-bromo-6-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo;

(S)- 2-(5-bromo-6-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo;

(S)- 2-(5-bromo-7-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo;

(S)- 2-(5-bromo-6-metoxi-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo;

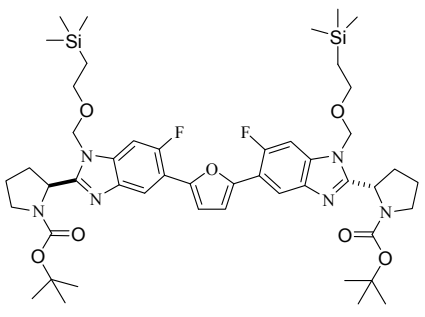
(S)- 2-(5-bromo-7-metoxi-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo; y

(S)- 5-bromo-2-(1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo.

Procedimiento General 21

Como se describe precedentemente en forma general en el Esquema XIII, los compuestos (81) pueden convertirse a compuestos (82,2). A continuación se ilustra en el Procedimiento General 21A es una síntesis representativa de compuestos (82,2) donde X13 es fluoro en la posición 6 de la porción benzimidazol. En una ilustración conveniente, los grupos protectores SEM en los benzimidazoles se muestran unidos a átomos de nitrógeno particulares del benzimidazol. En los Procedimientos Generales 21A y 22A, las posiciones de sustitución reales de los grupos SEM no se determinaron y puede ser sobre el nitrógeno.

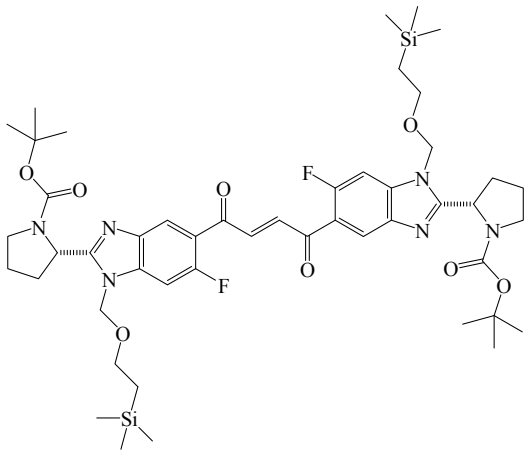
Ilustración del Procedimiento General 21. Procedimiento General 21A.



(2S,2'S)- 2,2'-(5,5'-(furan-2,5-diil)bis(6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

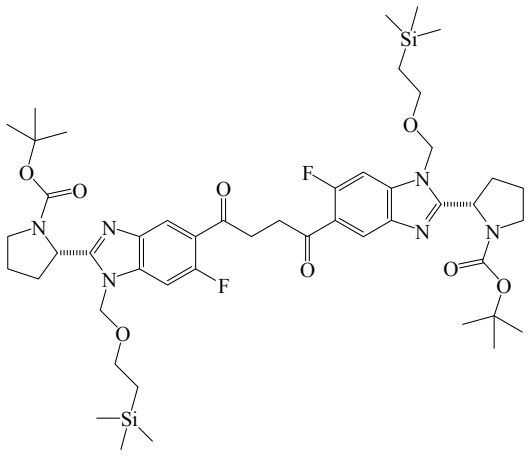
En un tubo de presión se combinaron (S)- 2-(5-bromo-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (600 mg, 1,2 mmol), 2,5-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furano (186 mg, 0,6 mmol), fluoruro de cesio (353 mg, 2,3 mmol) y DMF (4 mL), y la mezcla se desgasificó con gas N2 durante 30 minutos. A esta mezcla se agregó [(t-Bu)2PCl]2PdCl2 (PXPd) (15,7 mg, 0,03 mmol) y el tubo se selló y se calentó a 100 ºC durante 18 horas. La solución enfriada se diluyó con EtOAc, se filtró a través de tierras diatomeas. El material filtrado se lavó con H2O y salmuera, se secó (Na2SO4), se filtró y se trató con gel de 3-mercaptopropilsílice durante 30 minutos. La mezcla

se filtró, y el material filtrado se concentró para dar el producto crudo el cual se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc /hexano 0-50%) para dar el compuesto del título (269mg, 0,29 mmol, 50%).



(2S,2'S)-2,2'-{[(2E)-1,4-dioxobut-2-en-1,4-diil]bis(6-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-benzimidazol-5,2-diil)}dipirrolidin-1-carboxilato de di-tert-butilo (Nomenclatura ACD v12)

A una solución de (2S,2'S)- 2,2'-(5,5'-(furan-2,5-diil)bis(6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (340 mg, ,36 mmol) en THF (8 mL) se agregó Selectfluor® (bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2,2,2]octano) (258 mg, 0,73 mmol) seguido por H2O (1 mL). La solución se agitó durante 1 hora, se diluyó con EtOAc, se lavó con H2O y salmuera, se secó (Na2SO4), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título.



(2S,2'S)-2,2'-[(1,4-dioxobutan-1,4-diil)bis(6-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-benzimidazol-5,2-diil)]dipirrolidin-1-carboxilato de di-tert-butilo (Nomenclatura ACD v12)

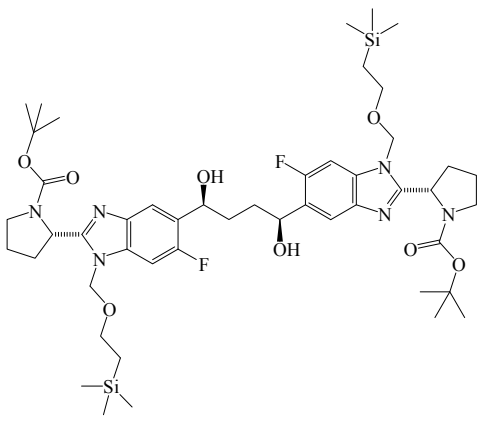
A una solución de (2S,2'S)-2,2'-{[(2E)-1,4-dioxobut-2-en-1,4-diil]bis(6-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-benzimidazol-5,2-diil)}dipirrolidin-1-carboxilato de di-tert-butilo (346 mg, 0,36 mmol) en EtOAc (7 mL) se agregó platino (3% sobre carbono) (71 mg, 0,36 mmol) y la solución se agitó bajo gas H2 a 1 atm durante 2 horas. La solución se filtró, se lavó con EtOAc y

el material filtrado se concentró para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc /hexano 0-50%) para dar el compuesto del título (269 mg, 0,28 mmol, 78%).

Procedimiento General 22

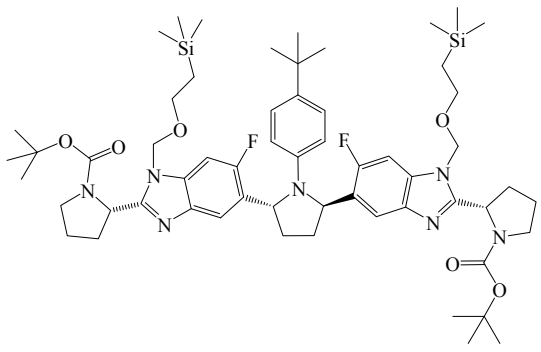
Como se describe precedentemente en forma general en el Esquema XIII, los compuestos (82,2) pueden convertirse a compuestos (84). A continuación se ilustra en el Procedimiento General 22A una síntesis representativa de compuestos (84) donde D es 4-tert-butilfenilo, las estereoquímicas de los alcoholes en el grupo butan-1,4-diilo son ambas (S), y X13 es 6-fluoro. La ciclización para formar la pirrolidina puede formar la trans-pirrolidina junto con diversas cantidades de cis-pirrolidina. La cis-pirrolidina puede separarse después de la desprotección (véase el Procedimiento General 23) o luego de culquier paso posterior a la desprotección.

Ilustración del Procedimiento General 22. Procedimiento General 22A



(2S,2'S)-2,2'-{[(1S,4S)-1,4-dihidroxibutan-1,4-diil]bis(6-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-benzimidazol-5,2-diil)}dipirrolidin-1-carboxilato de di-tert-butilo (Nomenclatura ACD v12)

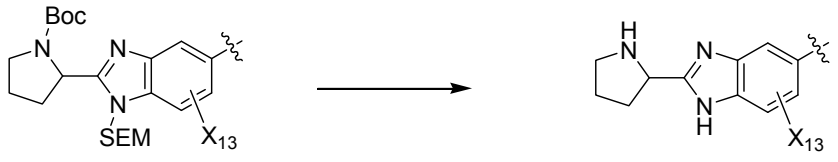
A una solución de (R)-(+)-α,α-difenil-2-pirrolidinmetanol (59,9 mg, 0,24 mmol) en THF (2,8 mL) se agregó trimetilborato (0,034 mL, 0,31 mmol), y la solución resultante se agitó durante 90 minutos. La solución se enfrió a 0 ºC y se agregó borano de N,N-dietilanilina (0,4 mL, 2,2 mmol) en porciones durante 30 minutos con agitación continua a 0 ºC. Esta solución se agregó mediante cánulas a una solución a 0˚C de (2S,2'S)-2,2'-[(1,4-dioxobutan-1,4-diil)bis(6-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-benzimidazol-5,2-diil)]dipirrolidin-1-carboxilato de di-tert-butilo (265 mg, ,28 mmol) en THF (2,8 mL) y luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La solución se enfrió a 0 ºC y se agregó CH3OH (0,09 mL, 2,2 mmol), y la solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se agregó HCl 1N, y la solución acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó (Na2SO4), se filtró y se concentró. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash (0-3% CH3OH/CH2Cl2) para dar el compuesto del título (248 mg, 0,26 mmol, 93%).



(2S,2'S)-2,2'-{[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis(6-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-benzimidazol-5,2-diil)}dipirrolidin-1-carboxilato de di-tert-butilo (Nomenclatura ACD v12)

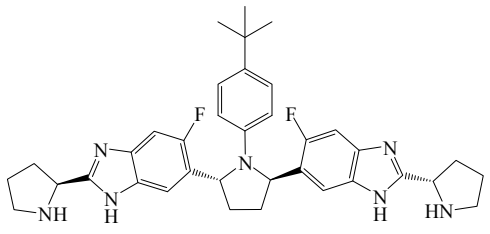
A una solución de (2S,2'S)-2,2'-{[(1S,4S)-1,4-dihidroxibutan-1,4-diil]bis(6-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-benzimidazol-5,2-diil)}dipirrolidin-1-carboxilato de di-tert-butilo (100 mg, ,10 mmol) en CH2Cl2 (1 mL) a -20 ºC se agregó trietilamina (0,044 mL, 0,31 mmol) seguida por cloruro de mesilo (0,018 mL, 0,23 mmol) y la solución se agitó a -20 ºC durante 1 hora. Se agregó 4-tert-butilanilina (0,083 mL, 0,52 mmol) en una porción, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche, con agitación. La solución se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1N, H2O, y salmuera, se secó (Na2SO4), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash (EtOAc /hexano 0-50%) dio el compuesto del título (46 mg, 0,04 mmol, 41%).

Procedimiento General 23. Procedimiento de separación de Boc/SEM



La eliminación simultánea de los grupos protectores Boc y SEM de acuerdo con la descripción precedente puede efectuarse usando condiciones estándar como por ejemplo por tratamiento con un ácido, como por ejemplo HCl, en solventes como por ejemplo dioxano o metanol o mezclas de los mismos a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 60 ºC. Los compuestos obtenidos de la desprotección pueden consistir en una mezcla de estereoisómeros que puede separarse por HPLC en fase reversa. Los compuestos desprotegidos obtenidos pueden aislarse como sal directamente de la reacción o de HPLC en fase reversa o como base libre luego de la neutralización, extracción con solvente orgánico y aislación estándar.

Ilustración del Procedimiento General 23. Procedimiento General 23A



6,6'-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{5-fluoro-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol} (Nomenclatura ACD v12)

A una solución de (2S,2'R)-2,2'-{[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis(6-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-benzimidazol-5,2-diil)}dipirrolidin-1-carboxilato de di-tert-butilo (44 mg, 0,04 mmol) en dioxano (1 mL) se agregó HCl 4 M/dioxano (1 mL, 4,0 mmol) y la solución se agitó a 50 ºC durante 2 horas. La solución enfriada se concentró y se colocó bajo vacío durante 1 hora para dar el compuesto del título crudo que se usó sin purificación.

Las siguientes diaminas

4-bromo-3-metilbencen-1,2-diamina;

5-bromo-3-fluorobencen-1,2-diamina;

4-bromo-3-clorobencen-1,2-diamina; y

4-bromo-5-fluorobencen-1,2-diamina.

puede someterse a una secuencia de los Procedimientos Generales 20/20A, 21/21A, 22/22A, 23/23A para dar los siguientes compuestos:

6,6'-[1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{4-fluoro-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol} (Nomenclatura ACD v12);

6,6'-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{7-fluoro-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol} (Nomenclatura ACD v12);

6,6'-[(2R,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{7-fluoro-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol} (Nomenclatura ACD v12);

6,6'-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{7-cloro-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol} (Nomenclatura ACD v12);

6,6'-[(2R,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{7-cloro-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol} (Nomenclatura ACD v12);

6,6'-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{7-metil-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol} (Nomenclatura ACD v12);

6,6'-[(2R,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{7-metil-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol} (Nomenclatura ACD v12);

6,6'-{(2R,5R)-1-[3-fluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{5-fluoro-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol} (Nomenclatura ACD v12);

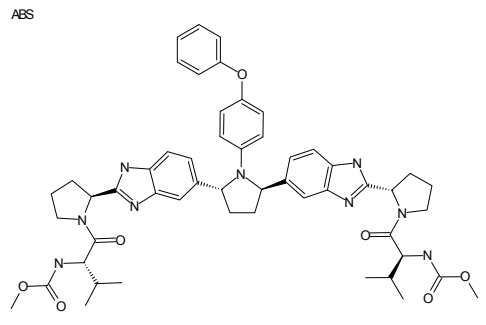
6,6'-{(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{5-fluoro-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol} (Nomenclatura ACD v12); y
6,6'-{(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{5-fluoro-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol} (Nomenclatura ACD v12).

Ejemplos

Los siguientes ejemplos de compuestos 1.1-1.8 pueden prepararse a partir de la pirrolidina sustituida apropiada siguiendo los métodos del Procedimiento General 8.1, Procedimiento General 9C (níquel-Raney), y Procedimiento General 10B.

Pirrolidinas:

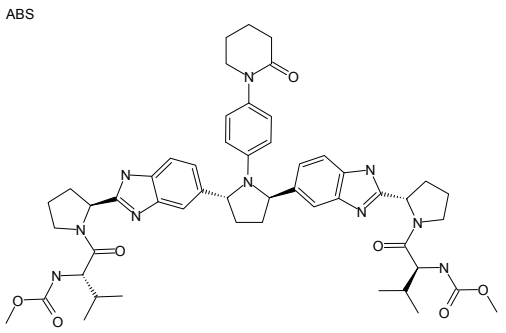
(2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-fenoxifenil)pirrolidina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)fenil)piridin-2(1H)-ona;
(2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina;
4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoropiridina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4,4-difluoropiperidina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fluoropiperidina;
(2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-((3-etiloxetan-3-il)metoxi)fenil)pirrolidina; y
(1R,5S)-3-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.2.0]heptano.



Ejemplo 1.1

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

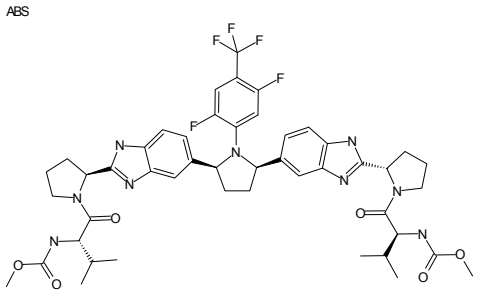
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,78 - 0,91 (m, 12 H) 1,70 (d, J=6,83 Hz, 2 H) 1,86 - 1,96 (m, 2 H) 1,99 (d, J=2,17 Hz, 4 H) 2,15 - 2,25 (m, 4 H) 2,55 - 2,61 (m, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 3,82 (s, 4 H) 4,06 (t, J=8,40 Hz, 2 H) 5,13 (t, J=7,26 Hz, 2 H) 5,35 - 5,43 (m, 2 H) 6,35 (d, J=9,11 Hz, 2 H) 6,62 - 6,69 (m, 2 H) 6,71 (d, J=8,02 Hz, 2 H) 6,93 (t, J=7,43 Hz, 1 H) 7,08 (t, J=9,43 Hz, 2 H) 7,18 - 7,25 (m, 3 H) 7,27 - 7,34 (m, 3 H) 7,39 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=8,02 Hz, 1 H) 12,05 (d, J=12,04 Hz, 2 H); MS (ESI+) m/z 924,4 (M+H)+.



Ejemplo 1.2

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

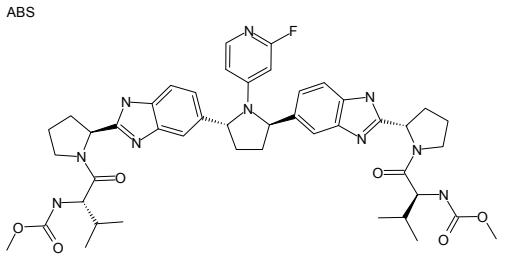
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,76 - 0,92 (m, 12 H) 1,66 - 1,76 (m, 6 H) 1,91 (dd, J=13,61, 7,54 Hz, 2 H) 1,95 - 2,04 (m, 4 H) 2,20 (dd, J=16,26, 3,80 Hz, 6 H) 2,58 - 2,64 (m, 2 H) 3,39 - 3,45 (m, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 3,82 (s, 4 H) 4,02 - 4,09 (m, 2 H) 5,09 - 5,19 (m, 2 H) 5,35 - 5,43 (m, 2 H) 6,29 (d, J=8,89 Hz, 2 H) 6,70 - 6,78 (m, 2 H) 7,07 (d, J=8,13 Hz, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 7,29 (d, J=8,35 Hz, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 7,38 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 12,04 (s, 2 H); MS (ESI+) m/z 929,5 (M+H)+.



Ejemplo 1.3

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

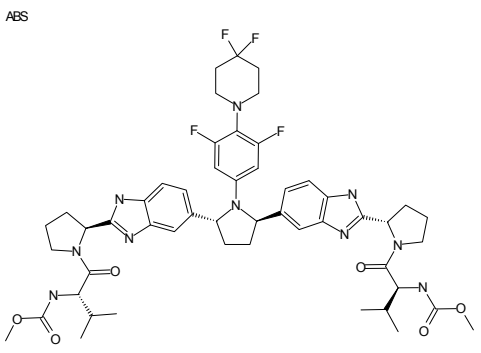
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,76 - 0,94 (m, 12 H) 1,83 - 2,07 (m, 8 H) 2,14 - 2,28 (m, 4 H) 2,35 - 2,45 (m, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 3,75 - 3,94 (m, 4 H) 4,07 (dd, J=8,19, 4,93 Hz, 2 H) 5,19 (dd, J=31,50, 3,74 Hz, 4 H) 6,48 - 6,61 (m, 1 H) 7,20 - 7,35 (m, 5 H) 7,40 - 7,46 (m, 1 H) 7,49 - 7,56 (m, 2 H) 7,58 - 7,65 (m, 1 H) 12,12 (d, J=4,66 Hz, 2 H); MS (APCI+) m/z 936,24 (M+H)+.



Ejemplo 1.4

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

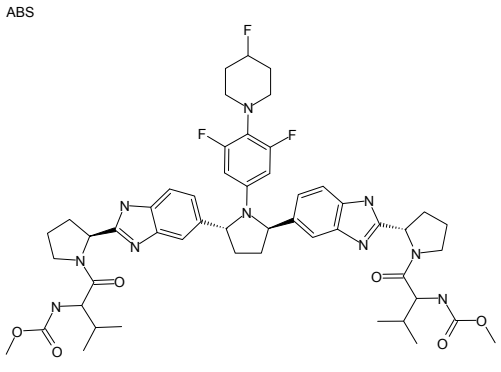
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,77 - 0,91 (m, 12 H) 1,32 (td, J=14,99, 7,43 Hz, 1 H) 1,53 (dt, J=21,23, 6,63 Hz, 1 H) 1,74 (dd, J=11,93, 6,07 Hz, 2 H) 1,86 - 2,05 (m, 6 H) 2,14 - 2,23 (m, 4 H) 3,54 (s, 6 H) 3,77 - 3,86 (m, 4 H) 4,05 - 4,10 (m, 2 H) 5,11 - 5,18 (m, 2 H) 5,45 - 5,59 (m, 2 H) 5,79 (s, 1 H) 6,18 - 6,23 (m, 1 H) 7,03 - 7,13 (m, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,29 (d, J=8,35 Hz, 2 H) 7,34 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 7,42 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 7,47 - 7,56 (m, 2 H) 12,11 (s, 2 H); MS (ESI+) m/z 851,3 (M+H)+.



Ejemplo 1.5

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

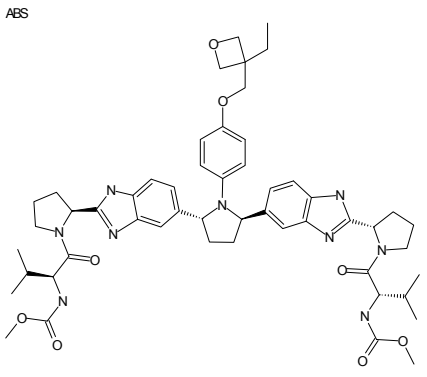
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,74 - 0,93 (m, 12 H) 1,63 - 1,74 (m, 2 H) 1,85 - 2,06 (m, 12 H) 2,19 (dd, J=9,49, 5,37 Hz, 4 H) 2,86 - 2,96 (m, 4 H) 3,54 (s, 6 H) 3,76 - 3,86 (m, 4 H) 4,07 (t, J=8,24 Hz, 2 H) 5,09 - 5,20 (m, 2 H) 5,33 - 5,42 (m, 2 H) 5,92 (d, J=12,90 Hz, 2 H) 7,07 (t, J=7,37 Hz, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,26 - 7,33 (m, 3 H) 7,41 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 12,08 (d, J=12,90 Hz, 2 H); MS (ESI+) m/z 987,5 (M+H)+.



Ejemplo 1.6

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

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,74 - 0,91 (m, 12 H) 1,63 - 1,71 (m, 6 H) 1,76 - 1,97 (m, 4 H) 1,98 - 2,07 (m, 4 H) 2,14 - 2,23 (m, 4 H) 2,71 - 2,78 (m, 2 H) 2,90 - 3,00 (m, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 3,82 (s, 4 H) 4,06 (t, J=8,73 Hz, 2 H) 4,58 - 4,78 (m, 1 H) 5,11 - 5,18 (m, 2 H) 5,33 - 5,43 (m, 2 H) 5,90 (d, J=12,69 Hz, 2 H) 7,07 (t, J=7,37 Hz, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 3 H) 7,41 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 12,07 (d, J=16,48 Hz, 2 H); MS (ESI+) m/z 969,5 (M+H)+.

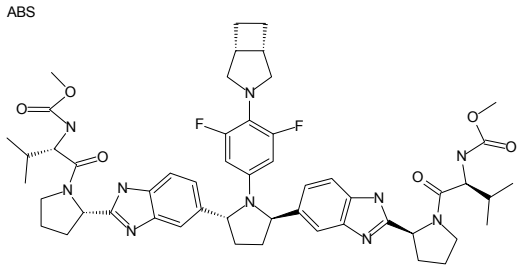


Ejemplo 1.7

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

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,26 – 11,98 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,2, 1H), 7,37 (d, J = 8,2, 1H), 7,33 – 7,18 (m, 4H), 7,05 (t, J = 8,1, 2H), 6,62 – 6,53 (m, 2H), 6,26 (d, J = 8,8, 2H), 5,40 – 5,30 (m, 2H), 5,17 – 5,08 (m, 2H), 4,29 (d, J = 5,7, 2H), 4,22 (d, J = 5,8, 2H), 4,06 (t, J = 8,3, 2H), 3,86 – 3,75 (m, 6H), 3,53 (s, 6H), 2,54 (s, 2H), 2,24 – 2,12 (m, 4H), 2,06 – 1,83 (m, 6H), 1,75 – 1,62 (m, 4H), 0,91 – 0,74 (m, 15H); MS (ESI+) m/z 946,5 (M+H)+.

ABS



Ejemplo 1.8

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{4-[(1R,5S)-3-azabiciclo[3.2.0]hept-3-il]-3,5-difluorofenil}-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,82 (s, 12 H) 1,61 (s, 3 H) 1,71 (d, 2 H) 1,97 (m, 9 H) 2,20 (s, 2 H) 2,74 - 2,78 (m, 2 H) 2,85 (s, 5 H) 3,53 (s, 6 H) 3,82 (s, 3 H) 4,06 (s, 2 H) 5,14 (s, 2 H) 5,38 (s, 2 H) 5,91 (s, 2 H) 7,09 (s, 1 H) 7,37 (m, 6 H) 7,63 (s, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 12,05 (s, 2 H); MS (ESI+) m/z 963,5 (M+H)+, (ESI-) m/z 961,4 (M-H)-.

Los siguientes ejemplos de compuestos 2.1-2.17 pueden prepararse a partir de la pirrolidina sustituida apropiada siguiendo los métodos del Procedimiento General 8.1, Procedimiento General 9D (PtO_2), y Procedimiento General 10B.

Pirrolidinas:

2-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)fenil)oxazol;

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

(2R,5R)-1-(4-(1,3-dioxan-5-iloxi)fenil)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidina;

(2R,5R)-1-(4-((1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidina;

(2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-((3-etiloxetan-3-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)pirrolidina;

1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,3,5,6-tetrafluorofenil)piperidina;

(2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)pirrolidina (obtenida por oxidación con mCPBA de (2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(3-fluoro-4-(metiltio)fenil)pirrolidina);

4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-N-tert-butil-2-fluoroanilina;

1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-metilpiperidina;

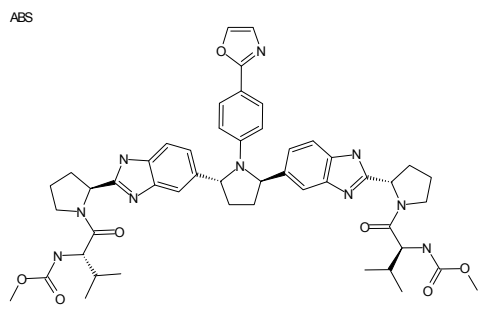
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(3-fenilpropil)piperidina;

8-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-8-azaespiro[4,5]decano;

1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(naftalen-2-il)piperidina;

2-(1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)piperidin-4-il)piridina;

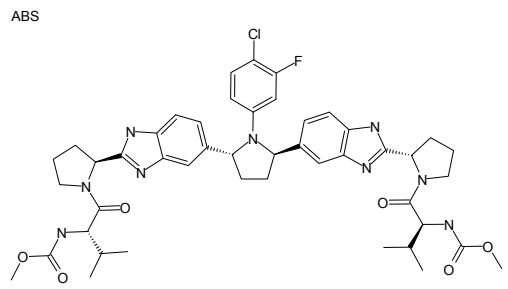
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(4-(trimetilsilil)fenil)piperidina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(naftalen-1-il)piperidina;
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-3,5-dimetilpiperidina; y
1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina.



Ejemplo 2.1

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

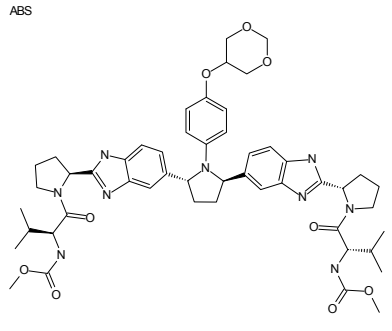
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,74 - 0,91 (m, 12 H) 1,70 - 1,79 (m, 2 H) 1,89 (ddd, J=14,20, 7,05, 6,94 Hz, 2 H) 1,95 - 2,04 (m, 4 H) 2,13 - 2,23 (m, 4 H) 2,55 - 2,61 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,77 - 3,84 (m, 4 H) 4,05 (t, J=8,67 Hz, 2 H) 5,09 - 5,18 (m, 2 H) 5,46 - 5,54 (m, 2 H) 6,45 (d, J=8,89 Hz, 2 H) 7,08 (t, J=7,75 Hz, 2 H) 7,13 (s, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,28 (d, J=8,24 Hz, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 7,39 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 7,45 - 7,56 (m, 3 H) 7,94 (s, 1 H) 12,06 (s, 2 H); MS (ESI+) m/z 899,4 (M+H)+.



Ejemplo 2.2

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

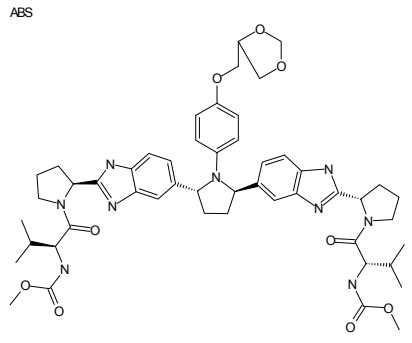
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,77 - 0,90 (m, 12 H) 1,66 - 1,78 (m, 2 H) 1,88 - 1,95 (m, 2 H) 1,96 - 2,06 (m, 4 H) 2,15 - 2,24 (m, 4 H) 2,54 - 2,60 (m, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 3,79 - 3,86 (m, 4 H) 4,06 (t, J=8,46 Hz, 2 H) 5,10 - 5,18 (m, 2 H) 5,37 - 5,45 (m, 2 H) 6,16 (dd, J=9,49, 2,01 Hz, 1 H) 6,22 (dd, J=13,55, 2,06 Hz, 1 H) 7,00 - 7,11 (m, 3 H) 7,22 (s, 1 H) 7,28 (d, J=8,57 Hz, 2 H) 7,32 (s, 1 H) 7,40 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 12,07 (d, J=2,93 Hz, 2 H); MS (APCI+) m/z 884 (M+H)+.



Ejemplo 2.3

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

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,28 – 11,98 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,1, 1H), 7,37 (d, J = 8,2, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,12 – 7,01 (m, 2H), 6,62 – 6,51 (m, 2H), 6,24 (d, J = 8,9, 2H), 5,40 – 5,27 (m, 2H), 5,18 – 5,09 (m, 2H), 4,72 (d, J = 6,1, 1H), 4,67 (d, J = 6,2, 1H), 4,06 (t, J = 8,4, 2H), 4,01 – 3,75 (m, 7H), 3,68 – 3,58 (m, 2H), 3,52 (d, J = 15,9, 6H), 2,28 – 1,83 (m, 12H), 1,74 – 1,62 (m, 2H), 0,93 – 0,73 (m, 12H); MS (ESI+) m/z 934,5 (M+H)+.

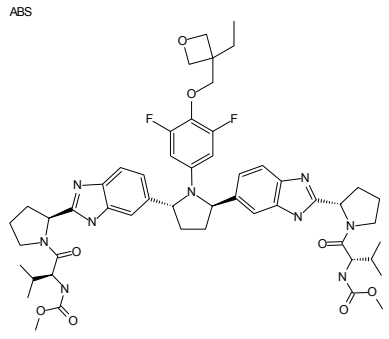


Ejemplo 2.4

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

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,27 – 11,95 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,1, 1H), 7,35 (d, J = 8,2, 1H), 7,32 – 7,22 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,03 (t, J = 7,4, 2H), 6,59 – 6,47 (m, 2H), 6,23 (d, J =

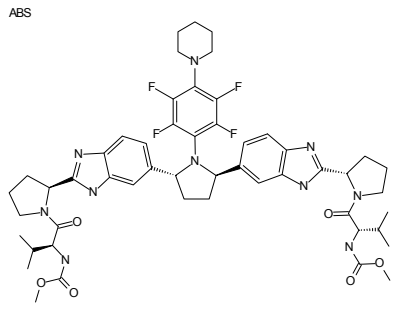
8,8, 2H), 5,39 – 5,27 (m, 2H), 5,16 – 5,04 (m, 2H), 4,83 (d, J = 2,6, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,22 – 4,12 (m, 1H), 4,04 (t, J = 8,3, 2H), 3,88 (t, J = 7,5, 1H), 3,83 – 3,67 (m, 6H), 3,57 – 3,47 (m, 7H), 2,29 – 1,80 (m, 12H), 1,74 – 1,60 (m, 2H), 0,93 – 0,71 (m, 12H); MS (ESI+) m/z 934,4 (M+H)+.



Ejemplo 2.5

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-{4-[(3-etiloxetan-3-il)metoxi]-3,5-difluorofenil}-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

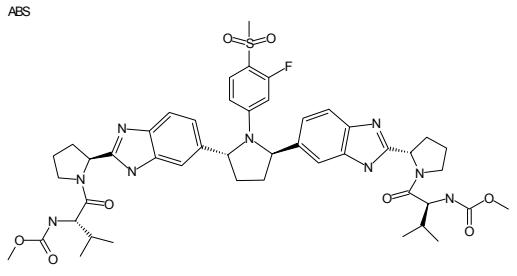
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,30 – 12,02 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,3, 1H), 7,40 (d, J = 8,3, 1H), 7,34 – 7,16 (m, 4H), 7,06 (t, J = 7,0, 2H), 5,98 (d, J = 12,3, 2H), 5,46 – 5,30 (m, 2H), 5,24 – 5,05 (m, 2H), 4,29 (d, J = 5,5, 2H), 4,21 (d, J = 5,8, 2H), 4,05 (t, J = 8,2, 2H), 3,90 – 3,72 (m, 6H), 3,52 (s, 6H), 2,27 – 1,81 (m, 12H), 1,73 – 1,60 (m, 4H), 0,91 – 0,69 (m, 15H); MS (ESI+) m/z 982,4 (M+H)+.



Ejemplo 2.6

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}-1-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2-il}-1H-benzimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

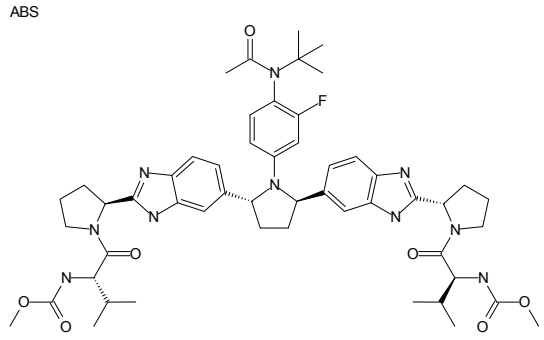
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,10 (dd, J = 58,0, 37,7, 2H), 7,52 – 7,21 (m, 6H), 7,07 (t, J = 8,1, 2H), 5,52 – 5,29 (m, 2H), 5,17 – 5,03 (m, 2H), 4,12 – 3,93 (m, 2H), 3,88 – 3,66 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,87 – 2,71 (m, 4H), 2,27 – 1,76 (m, 14H), 1,50 – 1,32 (m, 6H), 0,93 – 0,70 (m, 12H); MS (ESI+) m/z 987,3 (M+H)+.



Ejemplo 2.7

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,81 - 0,97 (m, 12 H), 1,30 (s, 2 H), 1,82 (d, J=4,2 Hz, 2 H), 1,90 - 2,35 (m, 12 H), 3,60 (s, 6 H), 3,88 (s, 3 H), 4,13 (t, J=8,3 Hz, 2 H), 5,20 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 5,62 (s, 2 H), 6,26 - 6,40 (m, J=9,5 Hz, 2 H), 7,15 (d, J=7,0 Hz, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,32 - 7,45 (m, 4 H), 7,49 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 12,16 (s, 2 H); MS (ESI+) m/z 928,4 (M+H)+, (ESI-) m/z 926,3 (M-H)-.

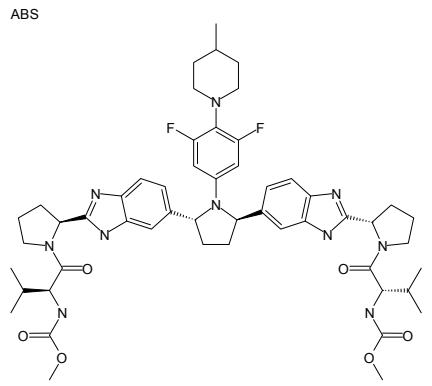


Ejemplo 2.8

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-{4-[acetil(tert-butil)amino]-3-fluorofenil}-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Comenzando con 4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-N-tert-butil-2-fluoroanilina, el producto inicial de la secuencia que se ha descrito fue {(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(tert-butilamino)-3-fluorofenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (Nomenclatura ACD v12). El grupo N-acetilo se agregó por reacción con anhídrido acético/piridina para dar el compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,73 - 0,90 (m, 12 H), 1,13 (d, J=5,20 Hz, 9 H), 1,37 - 1,44 (m, 4 H), 1,62 - 1,72 (m, 2 H), 1,92 - 2,02 (m, 9 H), 2,10 - 2,26 (m, 5 H), 2,51 - 2,58 (m, 2 H), 3,52 (s, 6 H), 3,73 - 3,85 (m, 4 H), 3,98 - 4,12 (m, 2 H), 5,09 - 5,17 (m, 2 H), 5,36 - 5,48 (m, 3 H), 6,08 -

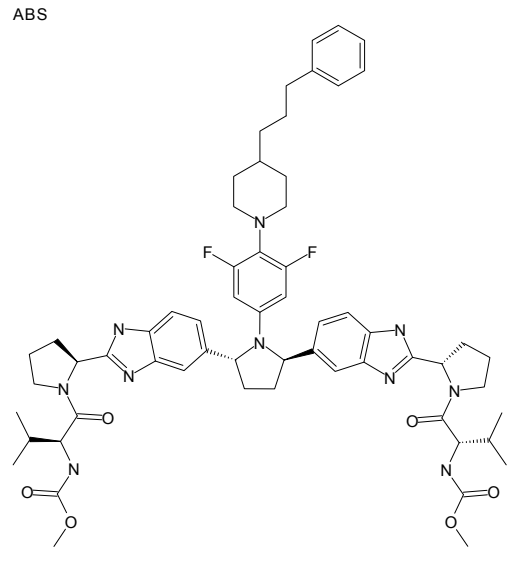
6,18 (m, 3 H), 6,74 - 6,87 (m, 1 H), 7,08 (dd, J=13,72, 8,29 Hz, 3 H), 7,20 (s, 1 H), 7,24 - 7,31 (m, 4 H), 7,40 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 7,48 (d, J=8,13 Hz, 1 H), 12,01 (s, 1 H), 12,17 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 964 (M+H)+.



Ejemplo 2.9

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(4-metilpiperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,75 - 0,90 (m, 12 H), 1,05 - 1,18 (m, 2 H), 1,24 - 1,37 (m, 2 H), 1,45 - 1,54 (m, 2 H), 1,62 - 1,73 (m, 2 H), 1,84 - 2,05 (m, 7 H), 2,12 - 2,25 (m, 5 H), 2,69 - 2,81 (m, 4 H), 3,52 (s, 6 H), 3,77 - 3,86 (m, 4 H), 4,05 (t, J=8,35 Hz, 2 H), 5,10 - 5,18 (m, 2 H), 5,35 (q, J=7,34 Hz, 2 H), 5,87 (d, J=12,69 Hz, 2 H), 7,02 - 7,10 (m, 2 H), 7,19 (s, 1 H), 7,24 - 7,32 (m, 3 H), 7,39 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 7,47 (d, J=8,13 Hz, 1 H), 12,06 (d, J=20,93 Hz, 2 H); MS (ESI+) m/z 966 (M+H)+.

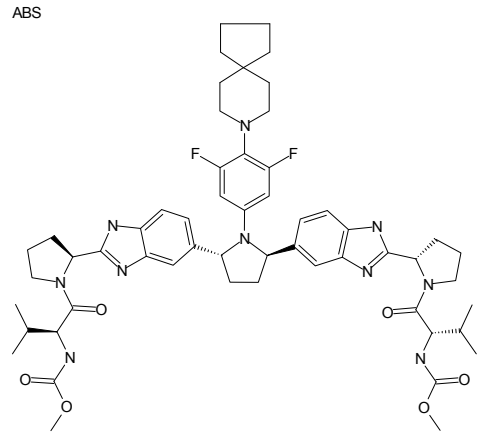


Ejemplo 2.10

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

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,72 - 0,95 (m, 12 H), 1,00 - 1,31 (m, 9 H), 1,46 - 1,59 (m, 4 H), 1,61 - 1,79 (m, 2 H), 1,83 - 2,08 (m, 6 H), 2,11 - 2,27 (m, 4 H), 2,77 (s, 4 H), 3,54 (s, 6 H), 3,82 (s, 4 H), 4,06 (t, J=8,46 Hz, 2 H), 5,08 - 5,19 (m, 2 H), 5,28 - 5,46 (m, 2 H), 5,88 (d, J=12,79 Hz, 2 H), 7,01 - 7,10 (m, 2 H), 7,10 - 7,33 (m, 9 H), 7,40 (d, J=8,13 Hz, 1 H), 7,48 (d, J=8,13 Hz, 1 H), 11,71 - 12,51 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 1069 (M+H)+; MS (ESI-) m/z 1067 (M-H)-.

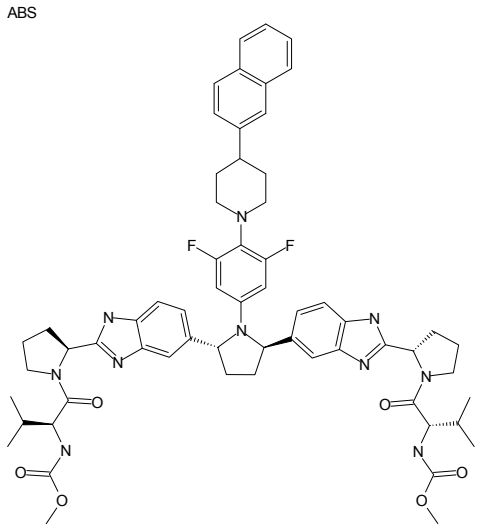
ABS



Ejemplo 2.11

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-3,5-difluorofenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

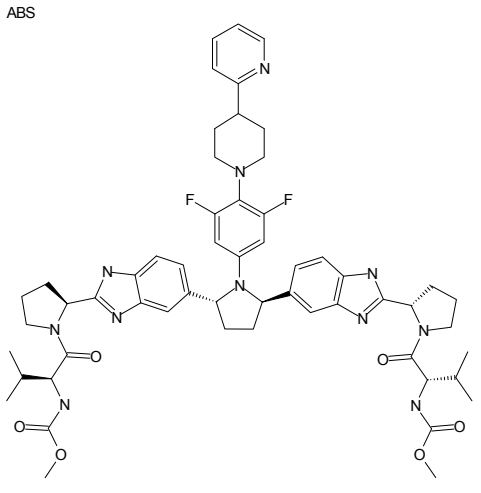
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,73 - 0,93 (m, 12 H), 1,29 - 1,43 (m, 9 H), 1,52 (t, J=6,83 Hz, 5 H), 1,68 (s, 2 H), 1,81 - 2,08 (m, 6 H), 2,10 - 2,26 (m, 4 H), 2,75 (s, 4 H), 3,54 (s, 6 H), 3,82 (s, 4 H), 4,06 (t, J=8,40 Hz, 2 H), 5,09 - 5,19 (m, 2 H), 5,29 - 5,46 (m, 2 H), 5,88 (d, J=12,58 Hz, 2 H), 7,03 - 7,11 (m, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 7,25 - 7,33 (m, 3 H), 7,40 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 7,49 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 11,63 - 12,57 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 1005 (M+H)+; MS (ESI-) m/z 1003 (M-H)-.



Ejemplo 2.12

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

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,76 - 0,91 (m, 12 H), 1,24 (d, J=2,28 Hz, 2 H), 1,63 - 2,08 (m, 12 H), 2,20 (s, 4 H), 2,86 - 3,19 (m, 5 H), 3,53 (s, 6 H), 3,82 (s, 4 H), 4,06 (t, J=8,29 Hz, 2 H), 5,10 - 5,22 (m, 2 H), 5,32 - 5,48 (m, 2 H), 5,93 (d, J=12,90 Hz, 2 H), 7,03 - 7,16 (m, 2 H), 7,19 - 7,36 (m, 4 H), 7,39 - 7,55 (m, 5 H), 7,69 - 7,89 (m, 4 H), 11,71 - 12,63 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 1077 (M+H)+; MS (ESI-) m/z 1075 (M-H)-.

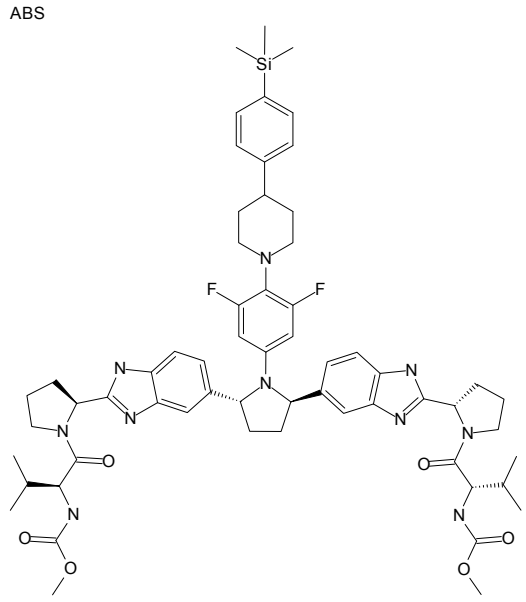


Ejemplo 2.13

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

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,71 - 1,02 (m, 12 H), 1,62 - 1,83 (m, 6 H), 1,81 - 2,08 (m, 7 H), 2,10 - 2,29 (m, 4 H), 2,47 - 2,63 (m, 2 H), 2,81 - 3,07 (m, 4 H), 3,53 (s, 6 H), 3,82 (s, 4 H), 4,06 (t, J=8,89 Hz, 2 H), 5,10 - 5,21 (m, 2 H), 5,31 - 5,47 (m, 2 H), 5,91 (d, J=12,69 Hz, 2 H), 7,04 - 7,13 (m, 2 H), 7,14 - 7,20 (m, 1 H), 7,20 - 7,34 (m, 5 H), 7,41 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 7,49 (d, J=8,35 Hz, 1 H), 7,62 - 7,72 (m, 1 H), 8,45 (d, J=4,55 Hz, 1 H), 11,74 - 12,57 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 1028 (M+H)+; MS (ESI-) m/z 1026 (M-H)-.

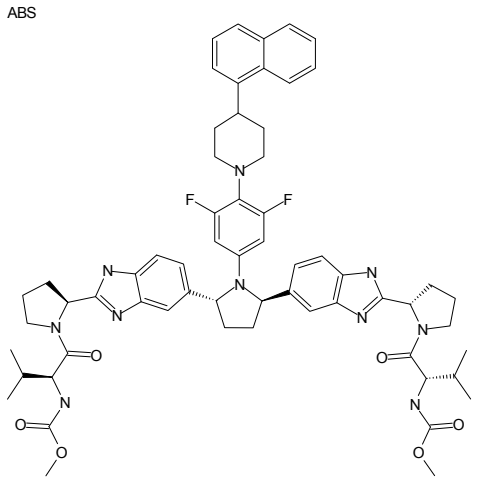
ABS



Ejemplo 2.14

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

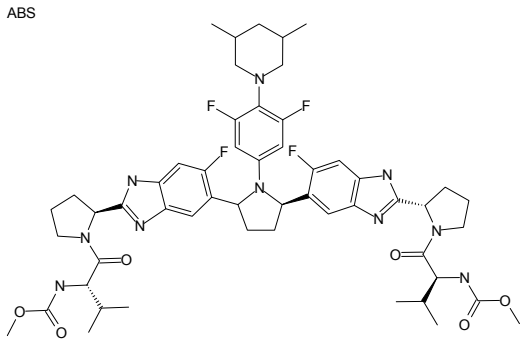
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,20 (s, 9 H), 0,74 - 0,94 (m, 12 H), 1,59 - 1,75 (m, 6 H), 1,83 - 2,09 (m, 7 H), 2,13 - 2,29 (m, 4 H), 2,44 - 2,59 (m, 2 H), 2,84 - 3,15 (m, 4 H), 3,53 (s, 6 H), 3,82 (s, 4 H), 4,06 (t, J=8,46 Hz, 2 H), 5,15 (d, J=3,04 Hz, 2 H), 5,31 - 5,47 (m, 2 H), 5,92 (d, J=12,79 Hz, 2 H), 7,04 - 7,14 (m, 2 H), 7,21 (d, J=7,92 Hz, 3 H), 7,27 - 7,37 (m, 3 H), 7,37 - 7,45 (m, 3 H), 7,50 (d, J=8,02 Hz, 1 H), 12,10 (d, J=17,57 Hz, 2 H); MS (ESI+) m/z 1099 (M+H)+; MS (ESI-) m/z 1097 (M-H)-.



Ejemplo 2.15

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

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,74 - 0,94 (m, 12 H), 1,64 - 2,05 (m, 12 H), 2,13 - 2,29 (m, 3 H), 2,45 - 2,62 (m, 2 H), 2,90 - 3,01 (m, J=11,06 Hz, 2 H), 3,08 - 3,25 (m, 2 H), 3,53 (s, 6 H), 3,82 (s, 4 H), 4,06 (t, J=8,29 Hz, 2 H), 5,08 - 5,23 (m, 2 H), 5,32 - 5,52 (m, 2 H), 5,94 (d, J=12,69 Hz, 2 H), 7,04 - 7,17 (m, 2 H), 7,20 - 7,37 (m, 4 H), 7,38 - 7,59 (m, 6 H), 7,75 (d, J=8,35 Hz, 1 H), 7,86 - 7,95 (m, 1 H), 8,14 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 11,61 - 12,69 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 1077 (M+H)+; (ESI-) m/z 1075 (M-H)-.



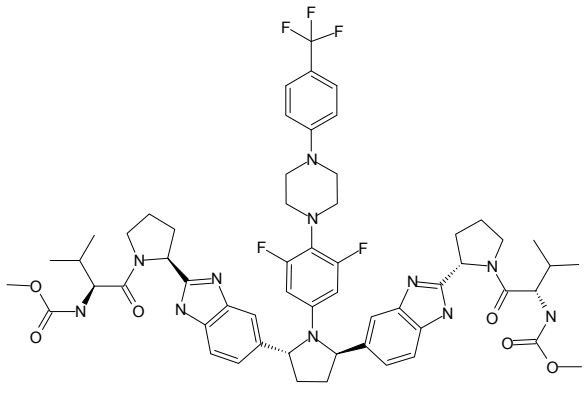
Ejemplo 2.16

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(5R)-1-[4-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil]-5-{6-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,64 - 0,94 (m, 18 H) 1,56 - 1,73 (m, 4 H) 1,75 - 1,93 (m, 6 H) 1,95 - 2,06 (m, 6 H) 2,12 - 2,26 (m, 4 H) 2,69 - 2,79 (m, 1 H) 3,20 - 3,29 (m, 1 H) 3,53 (s, 6 H) 3,74 - 3,89 (m, 4 H) 3,97 - 4,10 (m, 2 H) 5,05 - 5,19 (m, 2 H) 5,48 - 5,62 (m, 2 H) 5,87 (dd, J=11,49, 7,92 Hz, 2 H) 7,02 (dd, J=3,90, 1,95 Hz, 1 H) 7,12 (d, J=6,83 Hz, 1 H) 7,26 - 7,37 (m, 3

H) 7,40 (dd, J=11,11, 6,02 Hz, 1 H) 12,08 - 12,16 (m, 1 H) 12,23 - 12,31 (m, 1 H); MS (APCI+) m/z 1016 (M+H)+.

ABS



Ejemplo 2.17

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

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,69 - 0,96 (m, 14 H) 1,10 - 1,29 (m, 2 H) 1,69 (m, 2 H) 1,99 (m, 4 H) 2,20 (m, 2 H) 2,99 (m, 6 H) 3,22 - 3,26 (m, 6 H) 3,54 (s, 6 H) 3,82 (m, 6 H) 5,15 (m, 2 H) 5,39 (m, 2 H) 5,95 (m, 2 H) 7,03 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 7,22 (m, 2 H) 7,24 - 7,36 (m, 2 H) 7,40 - 7,56 (m, 4 H) 12,06 (s, 2 H); MS (ESI+) m/z 1096,4, (ESI-) m/z 1094,3.

Los siguientes ejemplos de compuestos 3.1-3.51 pueden prepararse a partir de los intermediarios apropiados siguiendo los métodos de los Procedimientos Generales 12/12A.

Aminas intermediarias:

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(piridin-2-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-clorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(bifenil-4-il)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((2S,4S)-4-metoxipirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

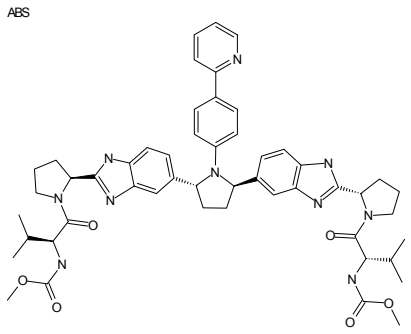
(S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((2S,4S)-4-fluoropirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((2S,4S)-4-fluoropirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((2S,4S)-4-metoxipirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((2S,4S)-4-fluoropirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2S,5S)-1-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3-fluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3-fluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((3S)-2-azabiciclo[2,2,1]heptan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-indolin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-4-metilenepirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S,S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((2S,3aS,6aS)-octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S,S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((2S,3aS,6aS)-octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
6,6'-{(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{5-fluoro-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol} (Nomenclatura ACD v12);
(S,S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((2S,3aS,6aS)-octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(3-(trimetilsilil)fenil)piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-(3,4-difluorofenil)piperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-(3,5-difluorofenil)piperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2S,5R)-1-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2S,5R)-1-(2-(piperidin-1-il)pirimidin-5-il)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-(2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2S,5S)-1-(4-(4-(2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol); y
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol).

Ácidos intermediarios:

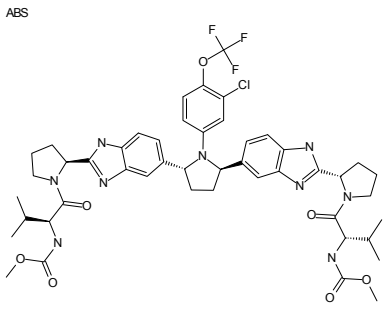
ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico;
ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético;
ácido (S)-2-ciclohexil-2-(metoxicarbonilamino)acético;
ácido (S)-2-ciclopentil-2-(metoxicarbonilamino)acético;
ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico;
ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico;
ácido (2S,3S)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico;
ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-((R)-tetrahidrofurano-3-il)acético;
ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-((S)-tetrahidrofurano-3-il)acético;
ácido (S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-(metoxicarbonilamino)acético;
ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)acético;
ácido 2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbut-2-enoico;
carboxílico (S)-tetrahidrofurano-2- ácido
ácido (S)-3-etil-2-(metoxicarbonilamino)pentanoico; y
ácido (S)-2-(etoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico.



Ejemplo 3.1

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

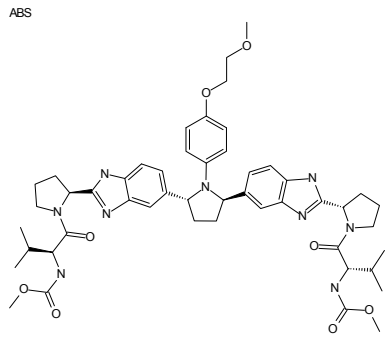
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,28 – 11,98 (m, 2H), 8,42 (d, J = 4,4, 1H), 7,70 – 7,56 (m, 4H), 7,46 (d, J = 8,2, 1H), 7,38 (d, J = 8,2, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 3H), 7,16 – 7,02 (m, 3H), 6,42 (d, J = 8,7, 2H), 5,56 – 5,42 (m, 2H), 5,18 – 5,06 (m, 2H), 4,03 (t, J = 9,3, 2H), 3,88 – 3,73 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 2,25 – 1,62 (m, 14H), 0,92 – 0,67 (m, 12H); MS (ESI+) m/z 909,5 (M+H)+.



Ejemplo 3.2

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

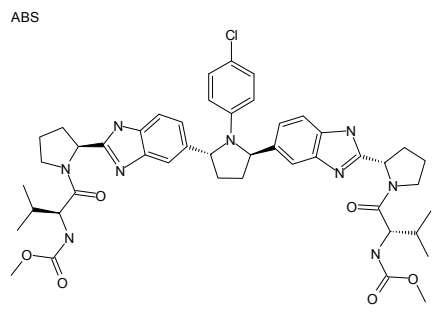
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,31 – 12,01 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7,9, 1H), 7,40 (d, J = 8,2, 1H), 7,34 – 7,17 (m, 4H), 7,15 – 6,99 (m, 3H), 6,44 (s, 1H), 6,30 (d, J = 8,9, 1H), 5,55 – 5,37 (m, 2H), 5,19 – 5,04 (m, 2H), 4,04 (t, J = 7,8, 2H), 3,89 – 3,73 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 2,28 – 1,79 (m, 12H), 1,77 – 1,59 (m, 2H), 0,92 – 0,64 (m, 12H); MS (ESI+) m/z 950,4 (M+H)+.



Ejemplo 3.3

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

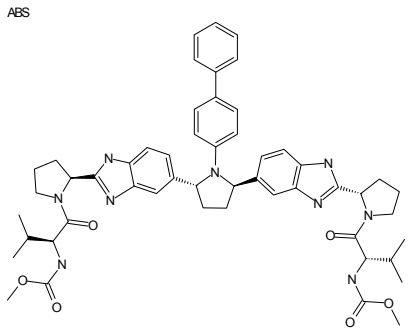
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,27 – 11,97 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,4, 1H), 7,36 (d, J = 7,7, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,12 – 7,00 (m, 2H), 6,58 – 6,47 (m, 2H), 6,24 (d, J = 9,0, 2H), 5,40 – 5,27 (m, 2H), 5,19 – 5,08 (m, 2H), 4,06 (t, J = 8,3, 2H), 3,88 – 3,76 (m, 6H), 3,54 (s, 6H), 3,51 – 3,45 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,26 – 1,83 (m, 12H), 1,75 – 1,64 (m, 2H), 0,93 – 0,74 (m, 12H); MS (ESI+) m/z 906,4 (M+H)+.



Ejemplo 3.4

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

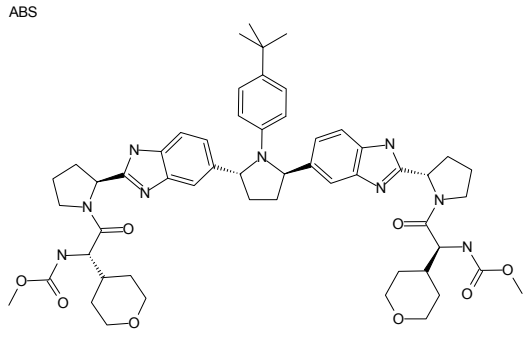
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,05 (s, 2H), 7,44 (d, J = 8,2, 1H), 7,36 (d, J = 8,1, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,03 (t, J = 8,2, 2H), 6,94 – 6,83 (m, 2H), 6,29 (d, J = 9,1, 2H), 5,42 – 5,32 (m, 2H), 5,16 – 5,04 (m, 2H), 4,04 (t, J = 8,4, 2H), 3,85 – 3,75 (m, 4H), 3,51 (s, 6H), 2,25 – 1,58 (m, 14H), 0,90 – 0,73 (m, 12H); MS (ESI+) m/z 866,4 (M+H)+.



Ejemplo 3.5

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

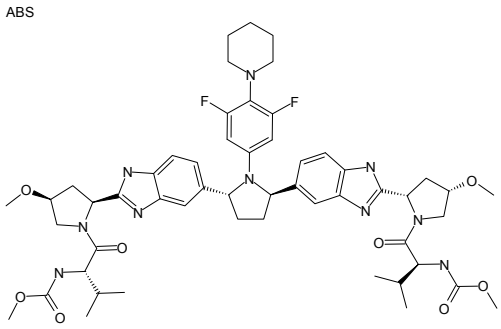
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,11 – 11,66 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,3, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 4H), 7,32 – 7,19 (m, 7H), 7,17 – 7,06 (m, 3H), 6,43 (d, J = 8,8, 2H), 5,52 – 5,41 (m, 2H), 5,18 – 5,09 (m, 2H), 4,05 (t, J = 8,2, 2H), 3,87 – 3,76 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,25 – 2,11 (m, 4H), 2,05 – 1,62 (m, 10H), 0,91 – 0,74 (m, 12H); MS (ESI+) m/z 908,5 (M+H)+.



Ejemplo 3.6

([(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{1H-benzimidazol-5,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etano-2,1-diil]})biscarbamato de dimetilo

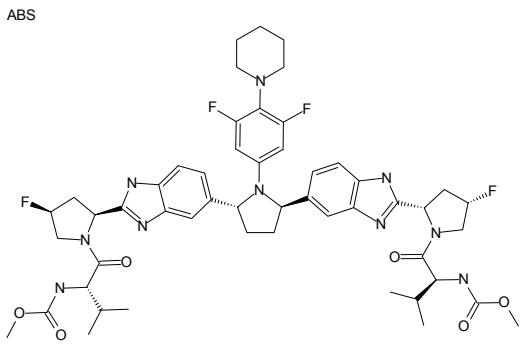
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 1,07 (s, 9 H) 1,22 - 1,32 (m, 2 H) 1,42 - 1,57 (m, 4 H) 1,64 - 1,72 (m, 2 H) 1,82 (dd, J=21,90, 10,63 Hz, 4 H) 1,92 - 2,02 (m, 4 H) 2,10 - 2,25 (m, 4 H) 2,90 - 2,99 (m, 1 H) 3,04 - 3,19 (m, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,56 - 3,63 (m, 1 H) 3,66 - 3,79 (m, 4 H) 3,83 (d, J=3,04 Hz, 4 H) 4,14 (q, J=8,10 Hz, 2 H) 5,07 - 5,15 (m, 2 H) 5,33 - 5,40 (m, 2 H) 6,24 (d, J=8,89 Hz, 2 H) 6,85 - 6,94 (m, 2 H) 7,09 (dd, J=14,10, 8,46 Hz, 2 H) 7,16 - 7,22 (m, 2 H) 7,30 - 7,41 (m, 3 H) 7,44 (d, J=9,43 Hz, 1 H) 11,99 - 12,12 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 972,5 (M+H)+.



Ejemplo 3.7

{(2S)-1-[(2S,4S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2S,4S)-4-metoxi-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}-4-metoxipirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

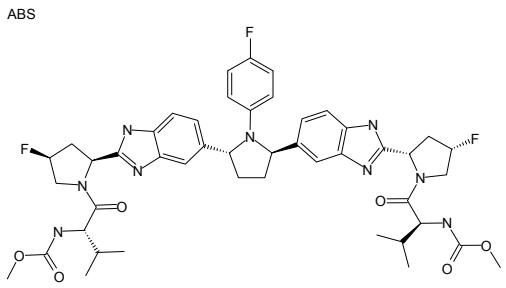
1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm 0,76 - 0,87 (m, 12 H) 1,35 - 1,40 (m, 2 H) 1,45 (s, 4 H) 1,66 - 1,72 (m, 2 H) 1,95 (dd, J=13,28, 7,17 Hz, 2 H) 2,14 (td, J=12,32, 5,87 Hz, 2 H) 2,41 - 2,46 (m, 2 H) 2,76 (s, 4 H) 3,03 - 3,18 (m, 2 H) 3,25 (d, J=3,66 Hz, 6 H) 3,54 (s, 6 H) 3,64 (td, J=11,14, 5,65 Hz, 2 H) 4,05 - 4,13 (m, 4 H) 4,19 - 4,27 (m, 2 H) 5,10 - 5,16 (m, 2 H) 5,31 - 5,39 (m, 2 H) 5,88 (d, J=12,66 Hz, 2 H) 7,06 (t, J=8,47 Hz, 2 H) 7,21 - 7,31 (m, 4 H) 7,41 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 7,48 (dd, J=8,39, 1,83 Hz, 1 H) 11,81 - 11,91 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 1011,6 (M+H)+.



Ejemplo 3.8

{(2S)-1-[(2S,4S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2S,4S)-4-fluoro-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}-4-fluoropirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

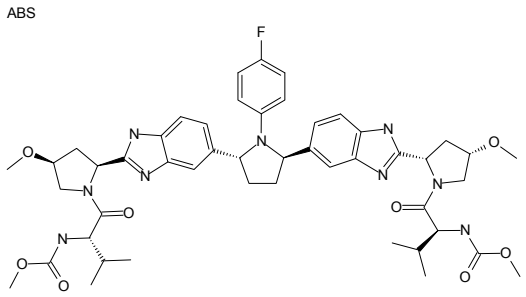
1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm 0,80 - 0,99 (m, 12 H) 1,38 (d, J=4,73 Hz, 2 H) 1,45 (s, 4 H) 1,64 - 1,74 (m, 2 H) 2,00 - 2,08 (m, 2 H) 2,37 - 2,45 (m, 2 H) 2,76 (s, 4 H) 3,08 - 3,19 (m, 2 H) 3,55 (s, 6 H) 3,99 - 4,26 (m, 6 H) 5,30 - 5,39 (m, 4 H) 5,47 (d, J=53,41 Hz, 4 H) 5,89 (d, J=12,66 Hz, 2 H) 7,02 - 7,11 (m, 2 H) 7,27 (d, J=25,02 Hz, 2 H) 7,41 (d, J=8,09 Hz, 3 H) 7,47 (d, J=7,93 Hz, 1 H) 11,85 (d, J=31,74 Hz, 2 H); MS (ESI+) m/z 987,5 (M+H)+.



Ejemplo 3.9

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

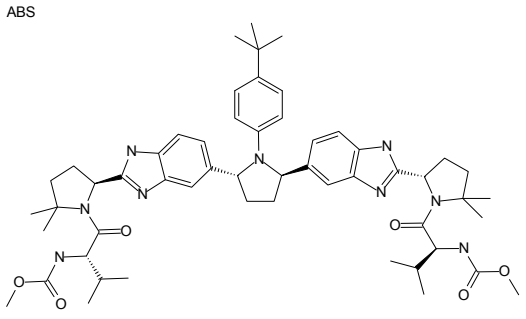
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,82 - 0,98 (m, 12 H) 1,68 - 1,77 (m, 2 H) 1,91 - 2,09 (m, 4 H) 2,36 - 2,44 (m, 2 H) 2,59 - 2,66 (m, 2 H) 3,52 - 3,57 (m, 6 H) 3,72 - 3,98 (m, 2 H) 4,07 - 4,18 (m, 4 H) 5,19 (t, J=8,08 Hz, 1 H) 5,31 - 5,44 (m, 4 H) 5,48 - 5,57 (m, 1 H) 6,24 - 6,31 (m, 2 H) 6,70 - 6,78 (m, 2 H) 7,02 - 7,12 (m, 2 H) 7,17 (s, 1 H) 7,24 - 7,34 (m, 2 H) 7,39 (t, J=7,92 Hz, 2 H) 7,47 (dd, J=20,38, 8,35 Hz, 1 H) 11,78 - 12,06 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 886,4 (M+H)+.



Ejemplo 3.10

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

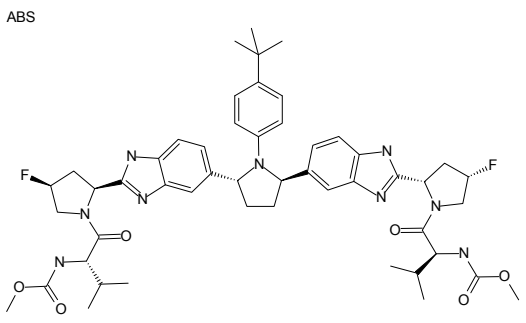
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,77 - 0,90 (m, 12 H) 1,66 - 1,76 (m, 2 H) 1,88 - 2,01 (m, 2 H) 2,06 - 2,19 (m, 2 H) 2,54 - 2,62 (m, 2 H) 3,25 (d, J=5,86 Hz, 6 H) 3,54 (s, 6 H) 3,59 - 3,72 (m, 2 H) 3,97 - 4,14 (m, 6 H) 4,16 - 4,30 (m, 2 H) 5,05 - 5,19 (m, 2 H) 5,36 (d, J=3,25 Hz, 2 H) 6,28 (dd, J=7,26, 4,34 Hz, 2 H) 6,69 - 6,79 (m, 2 H) 7,04 (d, J=8,57 Hz, 2 H) 7,22 - 7,33 (m, 4 H) 7,38 (d, J=8,02 Hz, 1 H) 7,45 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 11,81 (s, 2 H); MS (ESI+) m/z 910,4 (M+H)+.



Ejemplo 3.11

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

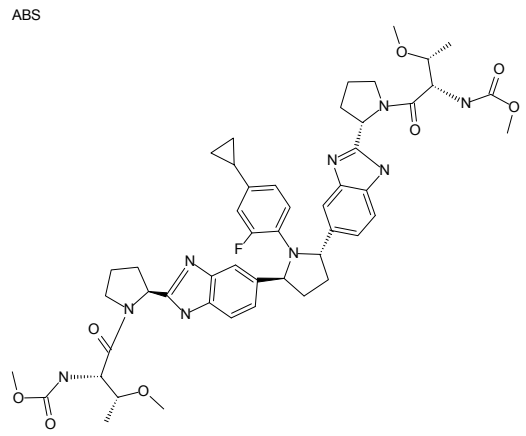
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,81 (d, J=6,61 Hz, 6 H) 0,89 (d, J=6,72 Hz, 6 H) 1,07 (s, 9 H) 1,38 (s, 6 H) 1,62 (s, 6 H) 1,68 - 1,77 (m, 4 H) 1,82 (s, 2 H) 1,94 (dd, J=13,61, 6,78 Hz, 2 H) 2,10 - 2,18 (m, 2 H) 2,27 (dd, J=4,12, 2,60 Hz, 2 H) 3,15 (d, J=3,36 Hz, 6 H) 3,96 - 4,03 (m, 2 H) 5,30 - 5,43 (m, 6 H) 6,24 - 6,31 (m, 2 H) 6,70 (t, J=6,67 Hz, 2 H) 6,84 - 6,91 (m, 2 H) 7,05 - 7,13 (m, 2 H) 7,24 (s, 1 H) 7,36 (d, J=1,08 Hz, 1 H) 7,40 (d, J=7,59 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 12,16 (d, J=29,28 Hz, 2 H); MS (ESI+) m/z 944,5 (M+H)+.



Ejemplo 3.12

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

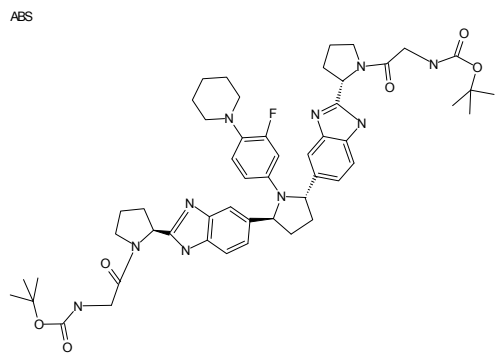
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,79 - 0,97 (m, 12 H) 1,07 (s, 9 H) 1,66 - 1,75 (m, 2 H) 1,99 - 2,08 (m, 2 H) 2,40 (dd, J=17,02, 3,04 Hz, 2 H) 3,09 - 3,21 (m, 4 H) 3,55 (s, 6 H) 4,05 - 4,13 (m, 4 H) 4,16 - 4,27 (m, 2 H) 5,35 (dd, J=8,51, 3,09 Hz, 4 H) 5,46 (d, J=53,24 Hz, 2 H) 6,23 - 6,29 (m, 2 H) 6,91 (d, J=8,89 Hz, 2 H) 7,03 - 7,11 (m, 2 H) 7,23 (d, J=3,47 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,39 (dd, J=8,08, 4,72 Hz, 3 H) 7,44 (d, J=8,57 Hz, 1 H) 11,80 (d, J=20,06 Hz, 2 H); MS (ESI+) m/z 924,4 (M+H)+.



Ejemplo 3.13

{(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2S,5S)-1-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-5-(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-threonil]pirrolidin-2-il}-1H-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

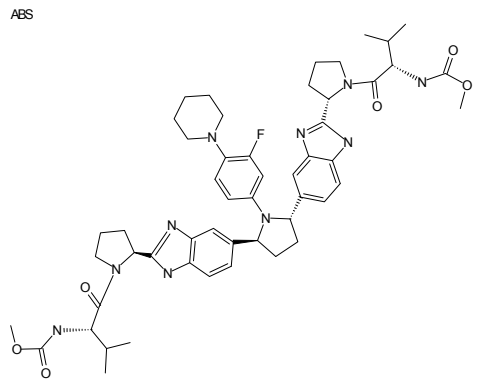
1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,35 - 0,57 (m, 2 H) 0,66 - 0,85 (m, 2 H) 1,07 - 1,17 (m, 7 H) 1,59 - 1,69 (m, 1 H) 1,82 (s, 2 H) 1,95 - 2,12 (m, 5 H) 2,13 - 2,33 (m, 5 H) 3,17 - 3,35 (m, 6 H) 3,48 - 3,65 (m, 6 H) 3,85 - 3,95 (m, 4 H) 4,29 - 4,38 (m, 2 H) 5,11 - 5,25 (m, 2 H) 5,58 (s, 2 H) 6,44 - 6,57 (m, 2 H) 6,59 - 6,70 (m, 1 H) 7,07 - 7,19 (m, 2 H) 7,25 - 7,32 (m, 2 H) 7,35 - 7,41 (m, 2 H) 7,45 (d, J=8,24 Hz, 2 H) 12,05 (d, J=16,63 Hz, 2 H); MS (ESI+) m/z 922,4 (M+H)+, (ESI-) m/z 920,3 (M-H)-.



Ejemplo 3.14

{2-[(2S)-2-(5-{(2S,5S)-5-{2-[(2S)-1-{[(tert-butoxicarbonil)amino]acetil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}-1-[3-fluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2-il}-1H-benzimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}carbamato de tert-butilo

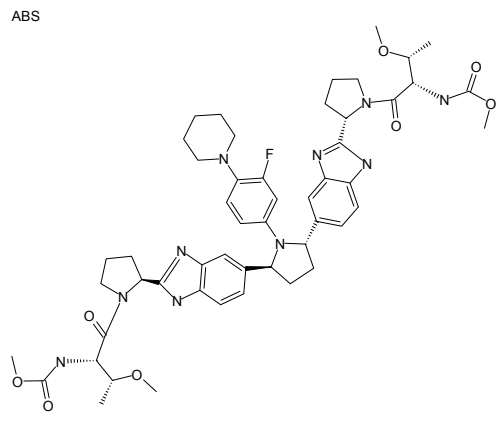
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 1,16 - 1,43 (m, 18 H) 1,42 - 2,27 (m, 14 H) 2,58 - 2,70 (m, 5 H) 3,38 - 4,02 (m, 9 H) 5,14 (s, 2 H) 5,33 (s, 3 H) 6,04 (s, 2 H) 6,74 (s, 3 H) 7,04 - 7,60 (m, 7 H) 11,83 - 12,43 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 933,4 (M+H)+, (ESI-) m/z 931,4 (M-H)-.



Ejemplo 3.15

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

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,73 - 0,93 (m, 12 H) 1,32 - 1,57 (m, 6 H) 1,58 - 2,06 (m, 14 H) 2,18 (s, 4 H) 2,67 (dd, J=3,69, 1,95 Hz, 4 H) 3,75 - 3,87 (m, 6 H) 4,07 (t, 2 H) 5,13 (s, 2 H) 5,37 (dd, J=6,02, 2,11 Hz, 2 H) 6,04 (s, 2 H) 6,65 (s, 1 H) 7,09 (s, 2 H) 7,16 - 7,23 (m, 1 H) 7,23 - 7,48 (m, 5 H) 12,01 (s, 2 H); MS (ESI+) m/z 933,5 (M+H)+, (ESI-) m/z 931,4 (M-H)-.

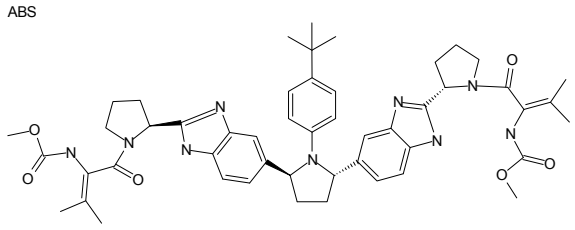


Ejemplo 3.16

{(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2S,5S)-1-[3-fluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il}-1H-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 1,00 - 1,14 (m, 6 H) 1,33 - 1,55 (m, 6 H) 1,59 - 2,28 (m, 14 H) 2,58 - 2,71 (m, 4 H) 3,10 - 3,27 (m, 6 H) 3,54 (d, J=1,41 Hz, 6 H) 3,71 - 3,90 (m, 6 H) 4,21 - 4,33 (m, 2 H) 5,02 - 5,22 (m, 2 H) 5,37 (dd, J=6,02, 2,01 Hz, 2 H) 6,04 (s, 2 H) 6,58 - 6,84 (m, 1 H) 7,06 (d, J=22,88 Hz, 2 H) 7,16 - 7,32 (m, 2 H) 7,39 (d, J=8,13 Hz, 2 H) 11,90 - 12,34 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 965,5 (M+H)+, (ESI-) m/z 963,3 (M-H)-.

ABS

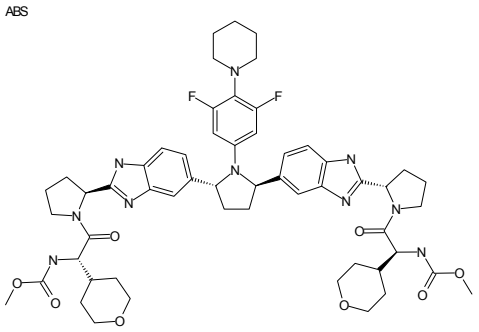


Ejemplo 3.17

{[(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-benzimidazol-5,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil(3-metil-1-oxobut-2-en-1,2-diil)]}biscarbamato de dimetilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,87 - 1,20 (m, 9 H) 1,60 - 1,77 (m, 14 H) 1,80 - 2,35 (m, 10 H) 3,16 - 3,79 (m, 10 H) 5,14 (s, 2 H) 5,37 (s, 2 H) 6,24 (d, J=3,04 Hz, 2 H) 6,92 (dd, J=8,57, 6,29 Hz, 2 H) 7,11 (s, 3 H) 7,31 (s, 1 H) 7,39 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 8,89 (d, 2 H) 11,64 - 12,14 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 884,5 (M+H)+, 918,4 (M+NH3+NH4)+.

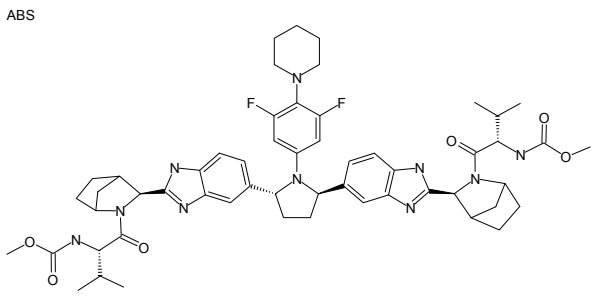
ABS



Ejemplo 3.18

({(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{1H-benzimidazol-5,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etano-2,1-diil]})biscarbamato de dimetilo

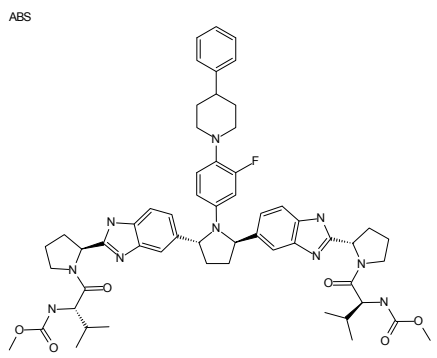
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 1,13 - 1,33 (m, 4 H) 1,36 - 1,57 (m, 10 H) 1,65 - 1,71 (m, 2 H) 1,79 - 1,90 (m, 2 H) 1,96 - 2,03 (m, 4 H) 2,13 - 2,26 (m, 4 H) 2,76 (s, 4 H) 2,93 - 3,15 (m, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,62 (dd, J=10,03, 2,01 Hz, 2 H) 3,68 - 3,80 (m, 4 H) 3,81 - 3,88 (m, 4 H) 4,11 - 4,18 (m, 2 H) 5,10 - 5,18 (m, 2 H) 5,33 - 5,40 (m, 2 H) 5,82 - 5,92 (m, 2 H) 7,09 (dd, J=12,52, 8,29 Hz, 2 H) 7,17 - 7,24 (m, 2 H) 7,35 (t, J=8,35 Hz, 2 H) 7,41 (d, J=7,92 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=6,94 Hz, 1 H) 12,05 (d, J=1,73 Hz, 1 H) 12,15 (d, J=2,17 Hz, 1 H); MS (ESI+) m/z 1035,5 (M+H)+.



Ejemplo 3.19

{(2S)-1-[(3S)-3-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(3S)-2-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}-2-azabiciclo[2,2,1]hept-3-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}-2-azabiciclo[2,2,1]hept-2-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,80 - 0,87 (m, 6 H) 0,93 (t, J=7,05 Hz, 6 H) 1,36 - 1,48 (m, 10 H) 1,49 - 1,57 (m, 2 H) 1,64 - 1,70 (m, 4 H) 1,72 - 1,79 (m, 4 H) 1,84 - 1,90 (m, 2 H) 1,92 - 1,98 (m, 2 H) 2,61 (s, 2 H) 2,72 - 2,78 (m, 4 H) 3,54 (s, 6 H) 4,10 - 4,17 (m, 2 H) 4,50 (s, 2 H) 4,59 (d, J=7,48 Hz, 2 H) 5,32 - 5,41 (m, 2 H) 5,89 (d, J=12,58 Hz, 2 H) 7,07 (d, J=7,70 Hz, 2 H) 7,18 (d, J=9,65 Hz, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,40 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=8,02 Hz, 1 H) 12,01 (dd, J=12,58, 1,08 Hz, 2 H); MS (ESI+) m/z 1003,4 (M+H)+.

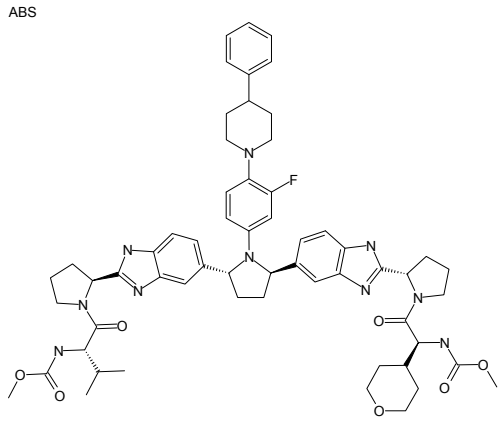


Ejemplo 3.20

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

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,77 - 0,90 (m, 12 H) 1,66 - 1,75 (m, 8 H) 1,86 - 1,95 (m, 2 H) 1,96 - 2,05 (m, 4 H) 2,14 - 2,24 (m, 4 H) 3,04 - 3,14 (m, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,77 - 3,86 (m, 4 H) 4,06 (t, J=8,40 Hz, 2 H) 5,11 - 5,17 (m, 2 H) 5,35 (q, J=6,83 Hz, 2 H) 6,05 - 6,12 (m, 2 H) 6,71 (ddd, J=13,99, 9,22, 4,34 Hz, 1 H) 7,07 (t, J=7,05 Hz, 2 H) 7,16 (t, J=6,94 Hz, 2 H) 7,20 - 7,32 (m, 8 H)

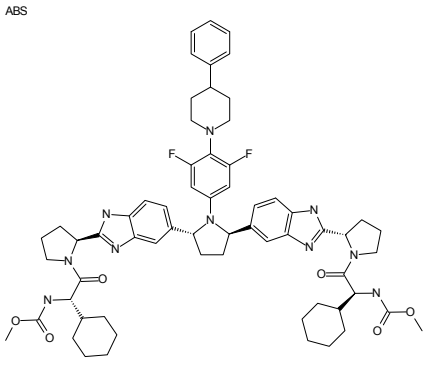
7,39 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 12,05 (d, J=5,64 Hz, 2 H); MS (ESI+) m/z 1009,4 (M+H)+.



Ejemplo 3.21

[(1S)-2-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3-fluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]carbamato de metilo

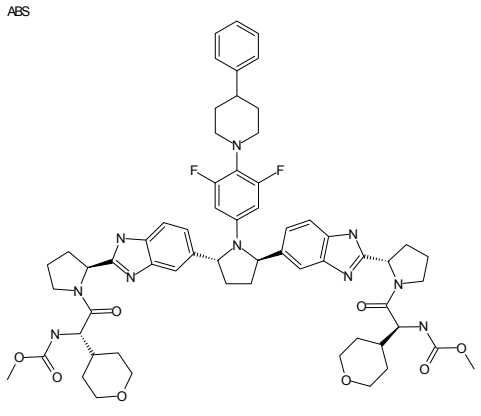
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,76 - 0,92 (m, 6 H) 1,47 - 1,57 (m, 2 H) 1,65 - 1,76 (m, 8 H) 1,81 - 1,94 (m, 2 H) 1,94 - 2,04 (m, 4 H) 2,15 - 2,23 (m, 4 H) 3,03 - 3,15 (m, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,57 - 3,67 (m, 2 H) 3,70 - 3,79 (m, 2 H) 3,79 - 3,89 (m, 4 H) 4,07 - 4,20 (m, 2 H) 5,10 - 5,19 (m, 2 H) 5,32 - 5,41 (m, 2 H) 6,04 - 6,11 (m, 2 H) 6,66 - 6,75 (m, 1 H) 7,03 - 7,36 (m, 12 H) 7,39 (dd, J=8,78, 1,63 Hz, 1 H) 7,46 (t, J=8,78 Hz, 1 H) 12,02 - 12,14 (m, 2 H); MS (APCI+) m/z 1051 (M+H)+.



Ejemplo 3.22

({(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{1H-benzimidazol-5,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(1S)-1-ciclohexil-2-oxoetano-2,1-diil]})biscarbamato de dimetilo

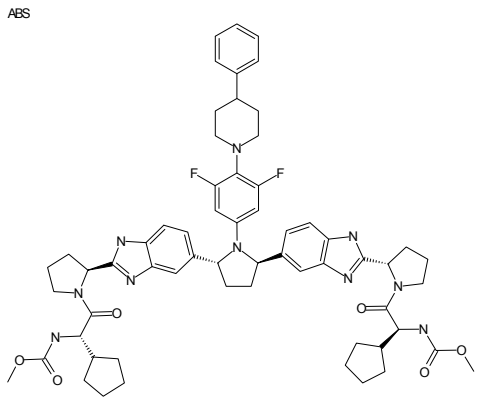
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,81 - 1,14 (m, 11 H) 1,40 - 1,71 (m, 20 H) 1,94 - 2,05 (m, 4 H) 2,14 - 2,26 (m, 4 H) 2,83 - 2,91 (m, 2 H) 2,93 - 3,02 (m, 2 H) 3,52 (d, J=3,80 Hz, 6 H) 3,76 - 3,87 (m, 4 H) 4,08 (q, J=8,53 Hz, 2 H) 5,14 (d, J=5,86 Hz, 2 H) 5,33 - 5,45 (m, 2 H) 5,85 - 5,98 (m, 2 H) 7,05 - 7,31 (m, 11 H) 7,42 (d, J=9,76 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 12,00 (s, 1 H) 12,16 (d, J=3,58 Hz, 1 H); MS (ESI+) m/z 1107,5 (M+H)+.



Ejemplo 3.23

({(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{1H-benzimidazol-5,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etano-2,1-diil]})biscarbamato de dimetilo

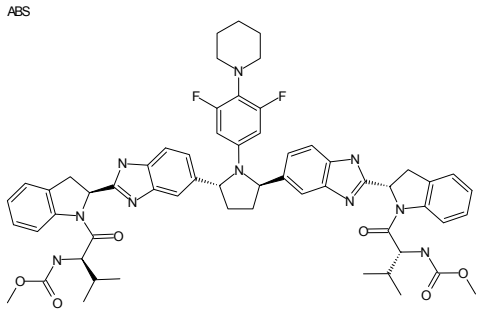
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 1,14 - 1,37 (m, 4 H) 1,43 - 1,57 (m, 4 H) 1,61 - 1,72 (m, 6 H) 1,77 - 1,91 (m, 2 H) 1,96 - 2,05 (m, 4 H) 2,14 - 2,25 (m, 4 H) 2,87 - 3,02 (m, 6 H) 3,06 - 3,22 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,58 - 3,67 (m, 2 H) 3,68 - 3,79 (m, 5 H) 3,81 - 3,89 (m, 4 H) 4,11 - 4,19 (m, 2 H) 5,14 (dd, J=7,32, 2,98 Hz, 2 H) 5,34 - 5,42 (m, 2 H) 5,85 - 5,95 (m, 2 H) 7,06 - 7,17 (m, 3 H) 7,19 - 7,29 (m, 6 H) 7,35 (t, J=9,05 Hz, 2 H) 7,42 (d, J=8,57 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 12,05 (s, 1 H) 12,16 (d, J=1,41 Hz, 1 H); MS (ESI+) m/z 1111,5 (M+H)+.



Ejemplo 3.24

({(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{1H-benzimidazol-5,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(1S)-1-ciclopentil-2-oxoetano-2,1-diil]})biscarbamato de dimetilo

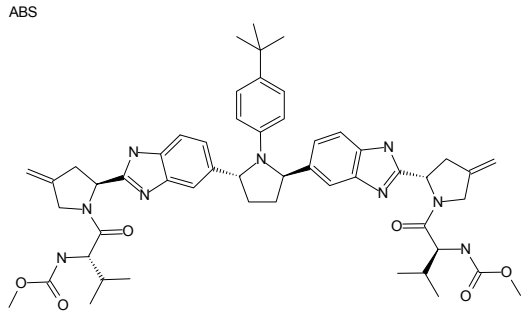
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 1,16 - 1,28 (m, 4 H) 1,31 - 1,54 (m, 10 H) 1,55 - 1,73 (m, 10 H) 1,95 - 2,06 (m, 4 H) 2,09 - 2,24 (m, 7 H) 2,85 - 3,07 (m, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,82 (s, 4 H) 4,15 (t, J=8,51 Hz, 2 H) 5,11 - 5,18 (m, 2 H) 5,34 - 5,43 (m, 2 H) 5,92 (d, J=12,69 Hz, 2 H) 7,06 - 7,18 (m, 3 H) 7,19 - 7,31 (m, 6 H) 7,37 - 7,45 (m, 3 H) 7,50 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 12,01 (s, 1 H) 12,08 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 1079,4 (M+H)+.



Ejemplo 3.25

{(2R)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

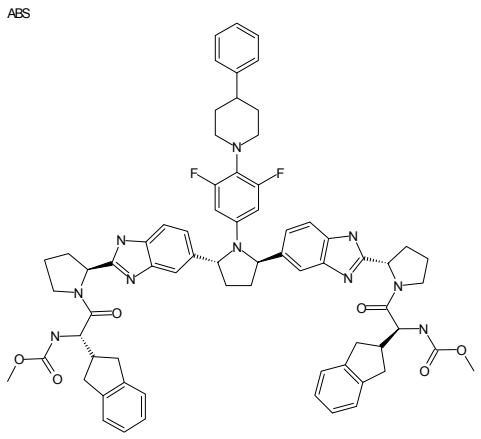
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,90 (dd, J=31,72, 6,23 Hz, 12 H) 1,31 - 1,51 (m, 7 H) 1,52 - 1,70 (m, 2 H) 2,06 - 2,29 (m, 4 H) 2,74 (s, 6 H) 3,08 (d, J=15,40 Hz, 6 H) 3,69 - 3,89 (m, 2 H) 4,27 (s, 1 H) 5,26 - 5,39 (m, 2 H) 5,77 - 6,01 (m, 4 H) 7,01 - 7,33 (m, 12 H) 7,37 - 7,53 (m, 2 H) 8,12 - 8,25 (m, 2 H) 12,34 (d, J=42,07 Hz, 2 H); MS (ESI+) m/z 1047,4 (M+H)+.



Ejemplo 3.26

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

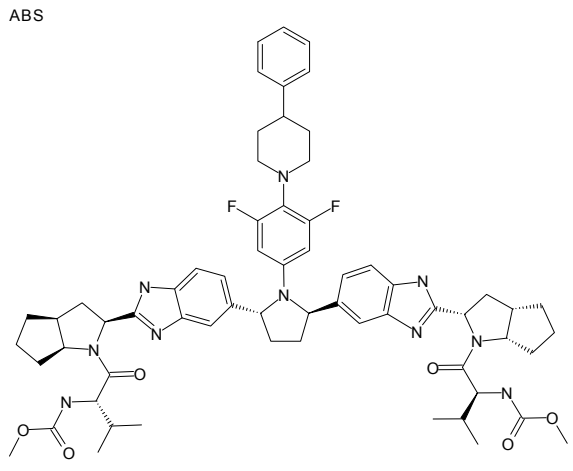
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,74 - 0,92 (m, 12 H) 1,07 (s, 9 H) 1,68 (s, 2 H) 1,91 (ddd, J=14,64, 7,64, 7,43 Hz, 2 H) 2,61 - 2,75 (m, 2 H) 2,97 - 3,09 (m, 2 H) 3,13 (s, 1 H) 3,54 (s, 6 H) 3,94 - 4,08 (m, 2 H) 4,46 (d, J=12,36 Hz, 2 H) 4,60 (d, J=14,20 Hz, 2 H) 5,02 (s, 3 H) 5,10 (s, 2 H) 5,31 - 5,45 (m, 4 H) 6,24 (d, J=8,67 Hz, 2 H) 6,86 - 6,94 (m, 2 H) 7,07 (t, J=8,51 Hz, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,34 - 7,50 (m, 4 H) 12,05 (d, J=15,72 Hz, 2 H); MS (ESI+) m/z 912,4 (M+H)+.



Ejemplo 3.27

({(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{1H-benzimidazol-5,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(1S)-1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-oxoetano-2,1-diil]})biscarbamato de dimetilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 1,51 - 1,76 (m, 6 H) 1,94 - 2,06 (m, 4 H) 2,12 - 2,28 (m, 8 H) 2,69 - 2,89 (m, 12 H) 2,92 - 3,05 (m, 1 H) 3,55 (s, 6 H) 3,77 - 3,86 (m, 4 H) 4,36 - 4,43 (m, 2 H) 5,16 - 5,24 (m, 2 H) 5,35 - 5,48 (m, 2 H) 5,97 (d, J=12,90 Hz, 2 H) 7,01 - 7,30 (m, 17 H) 7,34 (s, 1 H) 7,46 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 7,54 - 7,60 (m, 2 H) 12,07 (s, 1 H) 12,18 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 1175,5 (M+H)+.



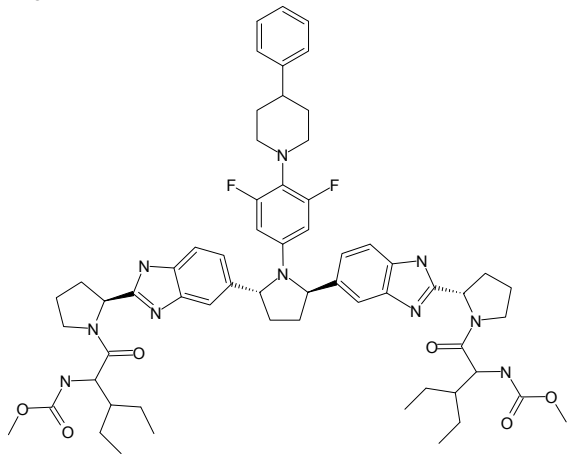
Ejemplo 3.28

{(2S)-1-[(2S,3aS,6aS)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2S,3aS,6aS)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}hexahidrociclopenta[b]pirrol-1(2H)-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,72 - 0,92 (m, 12 H) 1,50 - 1,59 (m, 4 H) 1,62 - 1,72 (m, 8 H) 1,73 - 1,81 (m, 2 H) 1,83 - 1,92 (m, 4 H) 1,95 - 2,03 (m, 2 H) 2,06 - 2,15 (m, 4 H) 2,38 - 2,46

(m, 2 H) 2,75 - 2,83 (m, 1 H) 2,86 - 3,01 (m, 4 H) 3,54 (s, 6 H) 4,01 (td, J=13,28, 6,83 Hz, 4 H) 4,78 (dd, J=7,70, 4,23 Hz, 2 H) 5,13 (t, J=8,24 Hz, 2 H) 5,33 - 5,45 (m, 2 H) 5,92 (dd, J=12,90, 2,82 Hz, 2 H) 7,07 (d, J=8,67 Hz, 2 H) 7,15 (t, J=6,94 Hz, 1 H) 7,20 - 7,29 (m, 5 H) 7,34 (d, J=4,01 Hz, 1 H) 7,39 - 7,47 (m, 3 H) 7,50 (d, J=8,02 Hz, 1 H) 11,97 (s, 1 H) 12,06 (s, 1 H);MS (ESI+) m/z 1107,4 (M+H)+.

ABS

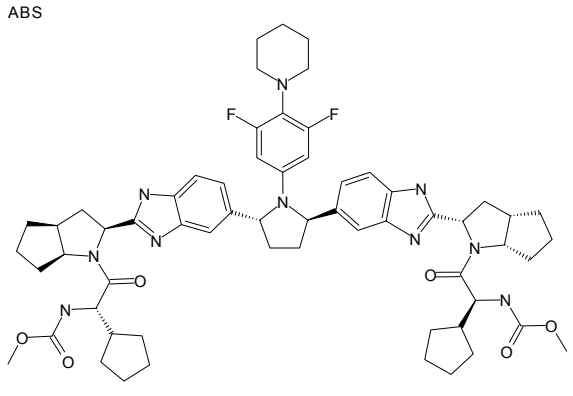


Ejemplo 3.29

{1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{3-etil-2-[(metoxicarbonil)amino]pentanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-etil-1-oxopentan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,16 (t, J=6,02 Hz, 1 H) 0,34 (t, J=6,89 Hz, 1 H) 0,56 - 0,99 (m, 10 H) 1,16 - 1,36 (m, 4 H) 1,53 - 1,80 (m, 8 H) 1,93 - 2,09 (m, 4 H) 2,14 - 2,30 (m, 4 H) 2,80 - 3,13 (m, 11 H) 3,53 (s, 6 H) 3,73 - 3,95 (m, 4 H) 4,24 - 4,41 (m, 2 H) 5,09 - 5,20 (m, 2 H) 5,30 - 5,44 (m, 2 H) 5,83 - 5,96 (m, 2 H) 7,03 - 7,36 (m, 11 H) 7,39 - 7,62 (m, 2 H) 12,00 (s, 1 H) 12,13 - 12,20 (m, 1 H); MS (ESI+) m/z 1083,5 (M+H)+.

ABS

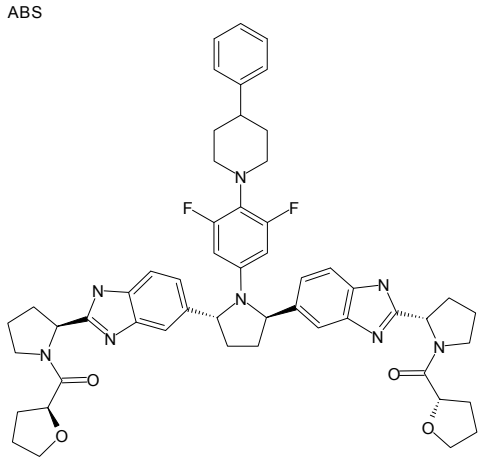


Ejemplo 3.30

({(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{1H-benzimidazol-5,2-diil(2S,3aS,6aS)hexahidrociclopenta[b]pirrol-2,1(2H)-diil[(1S)-1-ciclopentil-2-oxoetano-2,1-diil]})biscarbamato de dimetilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 1,17 - 1,32 (m, 10 H) 1,36 - 1,49 (m, 10 H) 1,51 - 1,79 (m, 10 H) 1,87 (dd, J=15,83, 7,26 Hz, 2 H) 1,98 (dd, J=13,07, 8,40 Hz, 2 H) 2,05 - 2,16 (m, 6 H) 2,36 - 2,46 (m, 4 H) 2,72 - 2,81 (m, 6 H) 3,54 (s, 6 H) 4,11 (q, J=9,40 Hz, 2 H) 4,75 - 4,85 (m, 2 H) 5,08 - 5,18 (m, 2 H) 5,36 (dt, J=13,66, 6,83 Hz, 2 H) 5,88 (ddd, J=12,69, 3,52, 3,42 Hz, 2 H) 7,07 (d, J=8,35 Hz, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,31 (d, J=4,01 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 7,46 - 7,56 (m, 3 H) 11,88 (d, J=2,49 Hz, 1 H) 12,01 (d, J=3,36 Hz, 1 H); MS (ESI+) m/z 1083,5 (M+H)+.

ABS

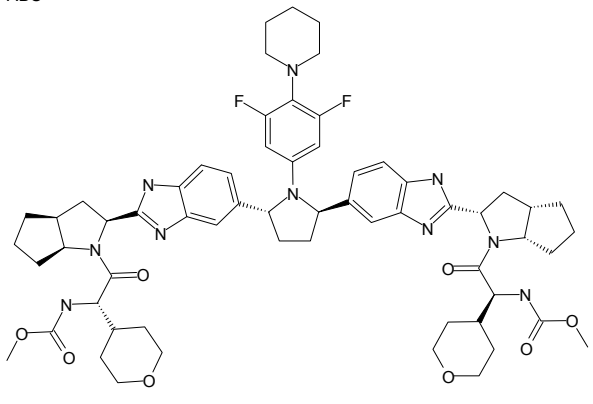


Ejemplo 3.31

({(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis[1H-benzimidazol-5,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil])bis[(2S)-tetrahidrofurano-2-ilmetanona]

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 1,36 - 1,49 (m, J=15,83 Hz, 2 H) 1,60 - 1,75 (m, 8 H) 1,77 - 1,91 (m, 6 H) 1,94 - 2,12 (m, 8 H) 2,16 - 2,27 (m, 2 H) 2,86 - 3,08 (m, 5 H) 3,74 (t, J=6,99 Hz, 6 H) 4,57 - 4,63 (m, 2 H) 5,13 (dd, J=9,00, 1,30 Hz, 2 H) 5,33 - 5,43 (m, 2 H) 5,93 (d, J=13,34 Hz, 2 H) 7,06 - 7,16 (m, 3 H) 7,20 - 7,29 (m, 5 H) 7,32 (s, 1 H) 7,42 (d, J=8,57 Hz, 1 H) 7,52 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 12,00 (s, 1 H) 12,08 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 909,4 (M+H)+.

ABS

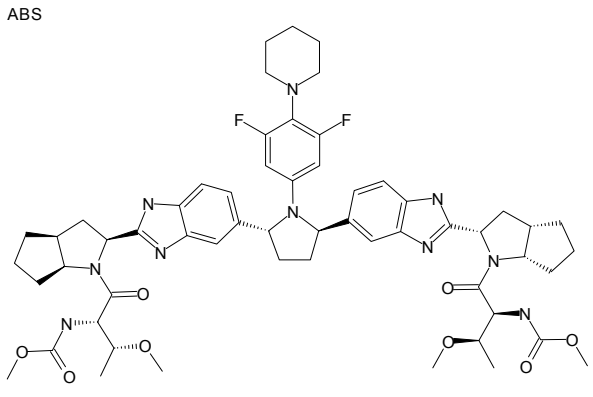


Ejemplo 3.32

({(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{1H-benzimidazol-5,2-diil(2S,3aS,6aS)hexahidrociclopenta[b]pirrol-2,1(2H)-diil[(1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etano-2,1-diil]})biscarbamato de dimetilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 1,10 - 1,27 (m, 4 H) 1,33 - 1,51 (m, 12 H) 1,51 - 1,65 (m, 6 H) 1,67 - 1,80 (m, 4 H) 1,83 - 2,00 (m, 6 H) 2,08 - 2,17 (m, 4 H) 2,39 - 2,45 (m, 2 H) 2,73 - 2,85 (m, 8 H) 3,03 - 3,12 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,70 - 3,87 (m, 2 H) 4,04 - 4,17 (m, 2 H) 4,74 - 4,83 (m, 2 H) 5,08 - 5,17 (m, 2 H) 5,31 - 5,42 (m, 2 H) 5,83 - 5,93 (m, 2 H) 7,04 - 7,11 (m, 2 H) 7,21 (d, J=15,83 Hz, 2 H) 7,41 (d, J=8,02 Hz, 1 H) 7,46 - 7,55 (m, 3 H) 11,96 (d, J=4,12 Hz, 1 H) 12,11 (d, J=4,55 Hz, 1 H); MS (ESI+) m/z 1115,4 (M+H)+.

ABS



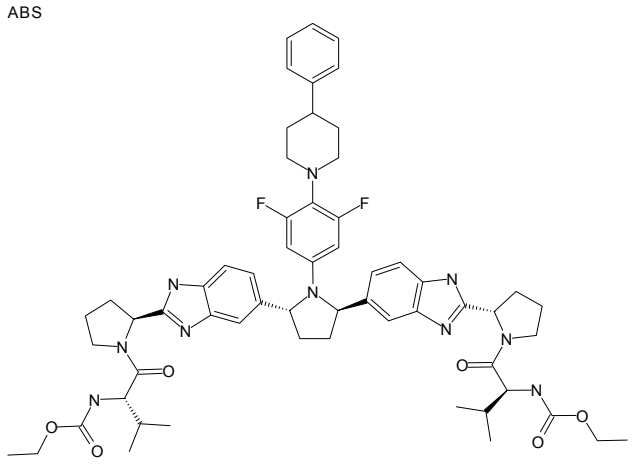
Ejemplo 3.33

{(2S,3R)-1-[(2S,3aS,6aS)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-(2-{(2S,3aS,6aS)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-threonil]octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il}-1H-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}hexahidrociclopenta[b]pirrol-1(2H)-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,95 (d, J=6,18 Hz, 3 H) 1,03 (d, J=5,75 Hz, 3 H) 1,35 - 1,49 (m, 8 H) 1,50 - 1,64 (m, 4 H) 1,66 - 1,81 (m, 6 H) 1,84 - 2,01 (m, 6 H) 2,07 - 2,16 (m, 4 H) 2,73 - 2,84 (m, 6 H) 3,13 (s, 3 H) 3,17 (s, 3 H) 3,54 (s, 6 H) 4,20 - 4,29 (m, 2 H) 4,76 - 4,84 (m, 2

H) 5,12 (t, J=8,19 Hz, 2 H) 5,37 (dd, J=6,51, 4,88 Hz, 2 H) 5,88 (d, J=13,45 Hz, 2 H) 7,05 (d, J=8,13 Hz, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,40 (d, J=7,81 Hz, 1 H) 7,47 - 7,57 (m, 3 H) 11,98 - 12,15 (m, 2 H); MS (APCI+) m/z 1063,4 (M+H)+.

ABS

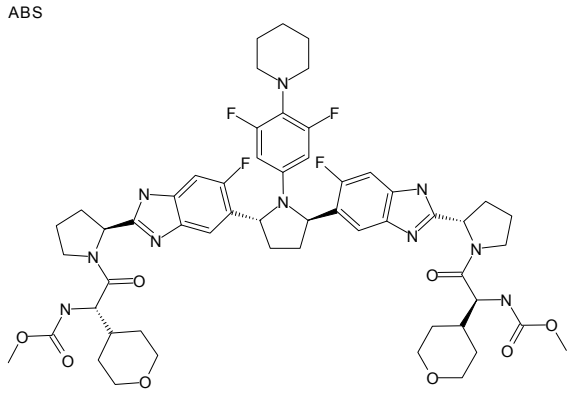


Ejemplo 3.34

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(etoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de etilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,75 - 0,91 (m, 12 H) 1,15 (t, J=7,43 Hz, 6 H) 1,60 - 1,74 (m, 6 H) 1,85 - 2,07 (m, 8 H) 2,16 - 2,27 (m, 4 H) 2,86 - 3,04 (m, 4 H) 3,40 - 3,48 (m, 1 H) 3,76 - 3,85 (m, 4 H) 3,98 (q, J=7,08 Hz, 4 H) 4,05 (t, J=8,29 Hz, 2 H) 5,11 - 5,19 (m, 2 H) 5,34 - 5,44 (m, 2 H) 5,92 (d, J=12,69 Hz, 2 H) 7,05 - 7,11 (m, 2 H) 7,15 (t, J=6,94 Hz, 1 H) 7,20 - 7,27 (m, 7 H) 7,31 (s, 1 H) 7,42 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=7,92 Hz, 1 H) 12,07 (s, 1 H) 12,12 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 1055,4 (M+H)+.

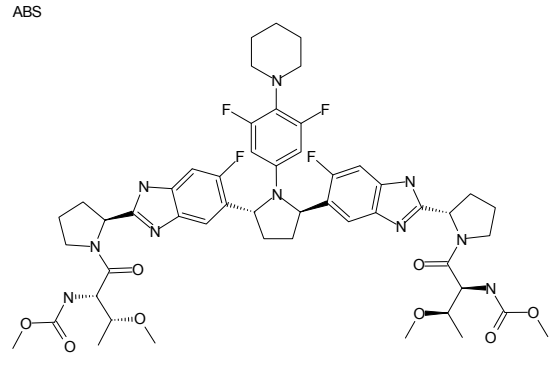
ABS



Ejemplo 3.35

({(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{(6-fluoro-1H-benzimidazol-5,2-diil)(2S)pirrolidin-2,1-diil[(1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etano-2,1-diil]})biscarbamato de dimetilo

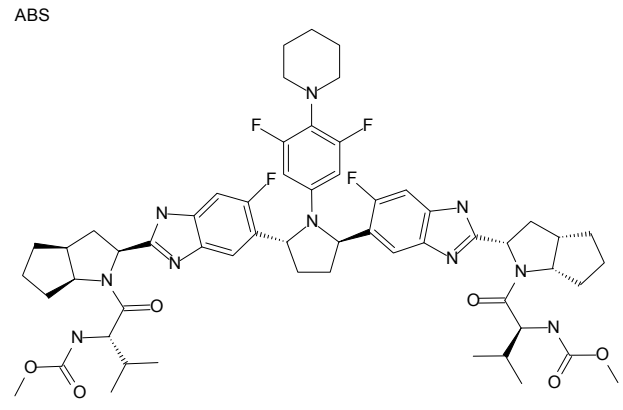
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 1,12 - 1,33 (m, 4 H) 1,38 - 1,55 (m, 10 H) 1,66 - 1,90 (m, 6 H) 1,94 - 2,04 (m, 4 H) 2,11 - 2,24 (m, 2 H) 2,75 - 2,85 (m, 6 H) 3,01 - 3,19 (m, 2 H) 3,52 (s, 6 H) 3,63 - 3,77 (m, 4 H) 3,78 - 3,89 (m, 6 H) 4,08 - 4,18 (m, 2 H) 5,07 - 5,16 (m, 2 H) 5,46 - 5,63 (m, 2 H) 5,81 - 5,93 (m, 2 H) 6,99 - 7,12 (m, 2 H) 7,31 - 7,44 (m, 4 H) 12,04 - 12,15 (m, 1 H) 12,28 - 12,35 (m, 1 H); MS (APCI+) m/z 1071,2 (M+H)+.



Ejemplo 3.36

{(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-(6-fluoro-2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-threonil]pirrolidin-2-il}-1H-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,87 - 1,11 (m, 8 H) 1,35 - 1,52 (m, 6 H) 1,71 - 1,84 (m, 2 H) 1,91 - 2,07 (m, 4 H) 2,12 - 2,26 (m, 4 H) 2,79 (s, 4 H) 3,08 (d, J=37,41 Hz, 6 H) 3,41 - 3,48 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,82 (d, J=4,88 Hz, 4 H) 4,18 - 4,30 (m, 2 H) 5,11 (s, 2 H) 5,47 - 5,63 (m, 2 H) 5,81 - 5,97 (m, 2 H) 6,99 - 7,28 (m, 4 H) 7,37 (dd, J=25,54, 9,60 Hz, 2 H) 12,10 (s, 1 H) 12,22 - 12,35 (m, 1 H); MS (ESI+) m/z 1019,4 (M+H)+.

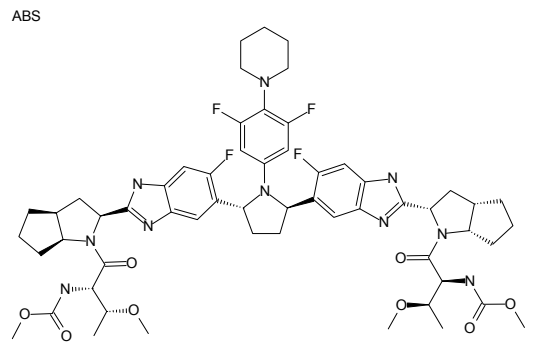


Ejemplo 3.37

{(2S)-1-[(2S,3aS,6aS)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{6-fluoro-2-[(2S,3aS,6aS)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il]-

1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}hexahidrociclopenta[b]pirrol-1(2H)-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

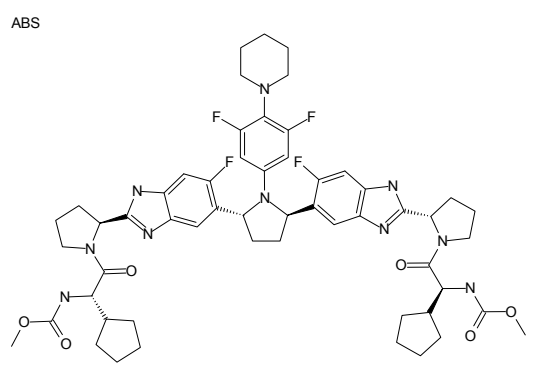
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,80 (dd, J=24,13, 6,45 Hz, 12 H) 1,36 - 1,67 (m, 10 H) 1,69 - 1,87 (m, 8 H) 1,92 - 2,17 (m, 6 H) 2,37 - 2,47 (m, 2 H) 2,78 (s, 6 H) 3,53 (s, 6 H) 3,92 - 4,07 (m, 2 H) 4,69 - 4,84 (m, 2 H) 5,08 (t, J=8,29 Hz, 2 H) 5,36 - 5,68 (m, 4 H) 5,86 (dd, J=11,71, 8,67 Hz, 2 H) 7,10 (dd, J=31,39, 6,89 Hz, 2 H) 7,28 - 7,51 (m, 4 H) 12,02 (s, 1 H) 12,21 (d, J=7,27 Hz, 1 H); MS (ESI+) m/z 1067,4 (M+H)+.



Ejemplo 3.38

{(2S,3R)-1-[(2S,3aS,6aS)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-(6-fluoro-2-{(2S,3aS,6aS)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-threonil]octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il}-1H-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}hexahidrociclopenta[b]pirrol-1(2H)-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,78 - 1,07 (m, 8 H) 1,36 - 1,51 (m, 8 H) 1,51 - 1,67 (m, 4 H) 1,75 (dd, J=12,20, 6,56 Hz, 4 H) 1,90 (dd, J=20,22, 8,95 Hz, 4 H) 2,00 - 2,14 (m, 4 H) 2,37 - 2,47 (m, 2 H) 2,79 (s, 6 H) 3,04 - 3,20 (m, 6 H) 3,54 (s, 6 H) 4,14 - 4,29 (m, 2 H) 4,77 (dd, J=18,00, 7,48 Hz, 2 H) 5,07 (t, J=8,24 Hz, 2 H) 5,47 - 5,65 (m, 2 H) 5,80 - 5,94 (m, 2 H) 7,08 (dd, J=27,27, 6,78 Hz, 2 H) 7,28 - 7,57 (m, 4 H) 12,04 (s, 1 H) 12,26 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 1099,4 (M+H)+.

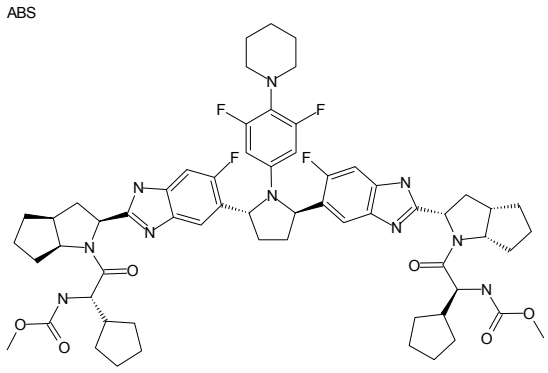


Ejemplo 3.39

({(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{(6-fluoro-1H-benzimidazol-5,2-diil)(2S)pirrolidin-2,1-diil[(1S)-1-ciclopentil-2-oxoetano-2,1-diil]})biscarbamato de dimetilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 1,10 - 1,29 (m, 6 H) 1,34 - 1,62 (m, 18 H) 1,71 - 1,86 (m, 2 H) 1,94 - 2,10 (m, 4 H) 2,11 - 2,24 (m, 4 H) 2,74 - 2,84 (m, 4 H) 2,94 - 3,12 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,73 - 3,87 (m, 4 H) 4,06 - 4,17 (m, 2 H) 5,07 - 5,18 (m, 2 H) 5,47 - 5,63 (m, 2 H) 5,82 - 5,95 (m, 2 H) 7,03 (d, J=6,40 Hz, 1 H) 7,13 (d, J=7,37 Hz, 1 H) 7,30 - 7,46 (m, 4 H) 12,07 (s, 1 H) 12,23 (s, 1 H); MS (APCI+) m/z 1040,3 (M+H)+.

ABS

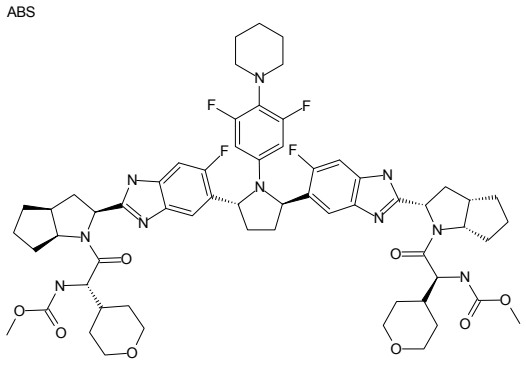


Ejemplo 3.40

({(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{(6-fluoro-1H-benzimidazol-5,2-diil)(2S,3aS,6aS)hexahidrociclopenta[b]pirrol-2,1(2H)-diil[(1S)-1-ciclopentil-2-oxoetano-2,1-diil]})biscarbamato de dimetilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 1,12 - 1,25 (m, 8 H) 1,35 - 1,64 (m, 18 H) 1,70 - 1,88 (m, 6 H) 1,92 - 2,15 (m, 8 H) 2,36 - 2,46 (m, 4 H) 2,78 (s, 6 H) 3,53 (s, 6 H) 4,07 (dt, J=18,38, 9,24 Hz, 2 H) 4,72 - 4,83 (m, 2 H) 5,07 (t, J=8,08 Hz, 2 H) 5,46 - 5,65 (m, 2 H) 5,81 - 5,91 (m, 2 H) 7,06 (d, J=6,07 Hz, 1 H) 7,11 - 7,19 (m, 1 H) 7,34 (dd, J=10,63, 4,88 Hz, 1 H) 7,43 (dd, J=11,22, 7,21 Hz, 1 H) 7,51 (dd, J=13,99, 7,92 Hz, 2 H) 11,95 (s, 1 H) 12,20 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 1119,4 (M+H)+.

ABS

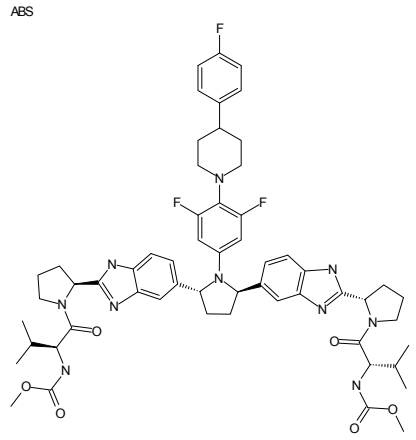


Ejemplo 3.41

({(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{(6-fluoro-1H-benzimidazol-5,2-diil)(2S,3aS,6aS)hexahidrociclopenta[b]pirrol-2,1(2H)-diil[(1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etano-2,1-diil]})biscarbamato de dimetilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 1,30 - 1,65 (m, 18 H) 1,69 - 1,94 (m, 12 H) 2,05 - 2,15 (m, 4 H) 2,37 - 2,45 (m, 4 H) 2,73 - 2,87 (m, 6 H) 2,97 - 3,11 (m, 3 H) 3,53 (s, 6 H) 3,77 (dd, J=27,65, 10,08 Hz, 4 H) 4,06 - 4,14 (m, 2 H) 4,71 - 4,81 (m, 2 H) 5,07 (t, J=8,35 Hz, 2 H) 5,43 - 5,65 (m, 2 H) 5,78 - 5,92 (m, 2 H) 6,99 - 7,05 (m, 1 H) 7,09 (t, J=6,94 Hz, 1 H) 7,33 (dd, J=10,03, 6,13 Hz, 1 H) 7,50 (dd, J=18,16, 7,86 Hz, 2 H) 11,99 (s, 1 H) 12,29 (d, J=5,75 Hz, 1 H); MS (ESI+) m/z 1151,4 (M+H)+.

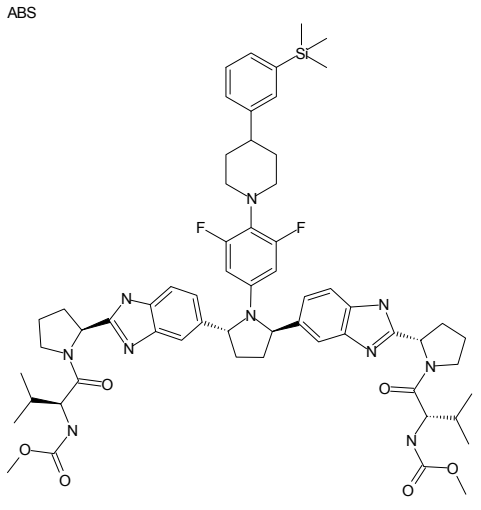
ABS



Ejemplo 3.42

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

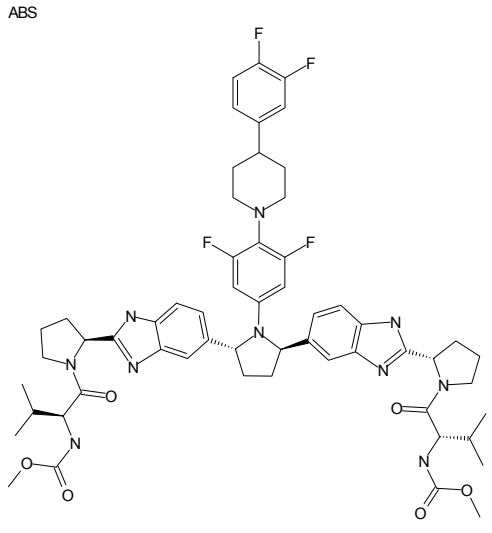
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,08 (d, J = 18,9, 2H), 7,50 (d, J = 8,0, 1H), 7,41 (d, J = 8,3, 1H), 7,33 – 7,18 (m, 6H), 7,13 – 7,01 (m, 4H), 5,91 (d, J = 13,1, 2H), 5,42 – 5,33 (m, 2H), 5,19 – 5,10 (m, 2H), 4,06 (t, J = 8,6, 2H), 3,86 – 3,77 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,03 – 2,83 (m, 5H), 2,28 – 1,54 (m, 18H), 0,91 – 0,73 (m, 12H); MS (ESI+) m/z 1045,4 (M+H)+.



Ejemplo 3.43

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

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,31 – 12,04 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,4, 1H), 7,40 (d, J = 8,2, 1H), 7,34 – 7,17 (m, 8H), 7,11 – 7,04 (m, 2H), 5,95 – 5,86 (m, 2H), 5,43 – 5,31 (m, 2H), 5,18 – 5,09 (m, 2H), 4,05 (t, J = 8,3, 2H), 3,86 – 3,76 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 3,12 – 2,82 (m, 4H), 2,58 – 2,52 (m, 2H), 2,26 – 1,83 (m, 11H), 1,72 – 1,58 (m, 6H), 0,90 – 0,73 (m, 12H), 0,20 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 1099,4 (M+H)+.

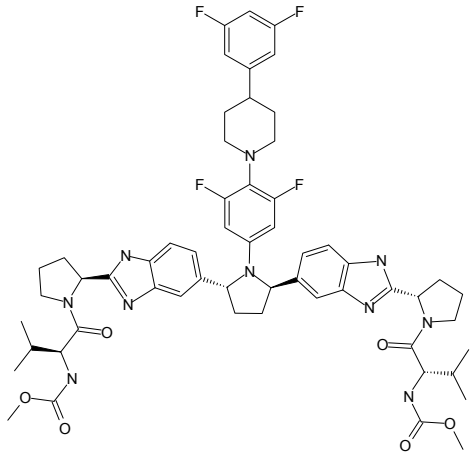


Ejemplo 3.44

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

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,32 – 12,04 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,5, 1H), 7,41 (d, J = 8,3, 1H), 7,36 – 7,25 (m, 5H), 7,21 (s, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 3H), 5,91 (d, J = 12,8, 2H), 5,37 (dd, J = 6,0, 2,1, 2H), 5,18 – 5,11 (m, 2H), 4,06 (t, J = 8,3, 2H), 3,86 – 3,79 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,12 – 2,83 (m, 4H), 2,27 – 2,10 (m, 4H), 2,08 – 1,49 (m, 15H), 0,93 – 0,67 (m, 12H); MS (ESI+) m/z 1063,3 (M+H)+.

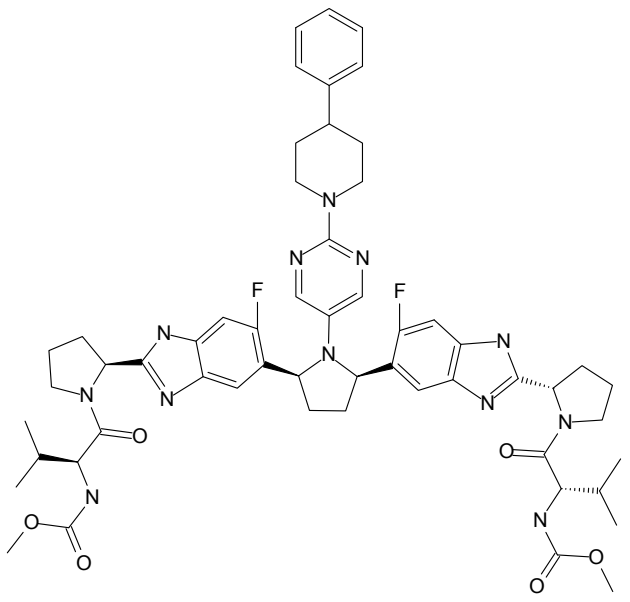
ABS



Ejemplo 3.45

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

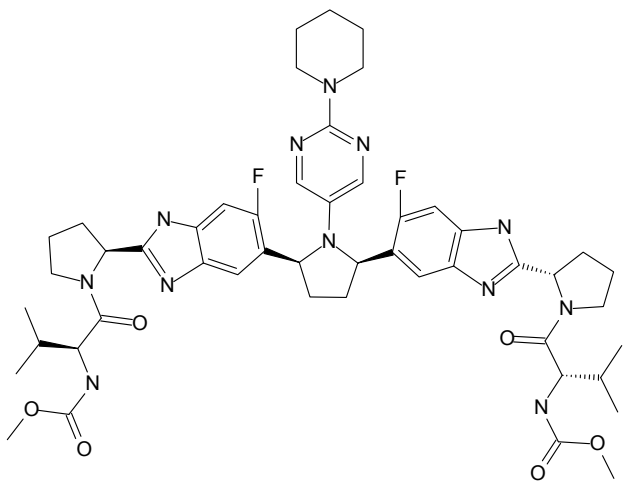
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,47 – 11,91 (m, 2H), 7,52 – 7,40 (m, 2H), 7,36 – 7,19 (m, 4H), 7,10 (d, J = 7,9, 2H), 7,04 – 6,92 (m, 3H), 5,92 (d, J = 12,7, 2H), 5,46 – 5,32 (m, 2H), 5,20 – 5,10 (m, 2H), 4,06 (t, J = 8,3, 2H), 3,89 – 3,75 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,13 – 2,82 (m, 4H), 2,63 – 2,54 (m, 3H), 2,28 – 2,12 (m, 4H), 2,08 – 1,84 (m, 6H), 1,77 – 1,56 (m, 6H), 0,91 – 0,71 (m, 12H); MS (ESI+) m/z 1063,4 (M+H)+.



Ejemplo 3.46

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-fluoro-5-{(2R,5S)-5-{6-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}-1-[2-(4-fenilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il]pirrolidin-2-il}-1H-benzimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 12,42 – 12,16 (m, 2H), 7,81 – 7,55 (m, 4H), 7,45 – 7,12 (m, 9H), 5,23 – 5,06 (m, 2H), 5,02 – 4,86 (m, 2H), 4,57 – 4,45 (m, 2H), 4,13 – 3,96 (m, 2H), 3,92 – 3,70 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,75 (t, J=12,8, 2H), 2,62 – 2,54 (m, J=8,1, 2H), 2,28 – 1,59 (m, 15H), 1,53 – 1,36 (m, 2H), 0,98 – 0,66 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 1029,4.

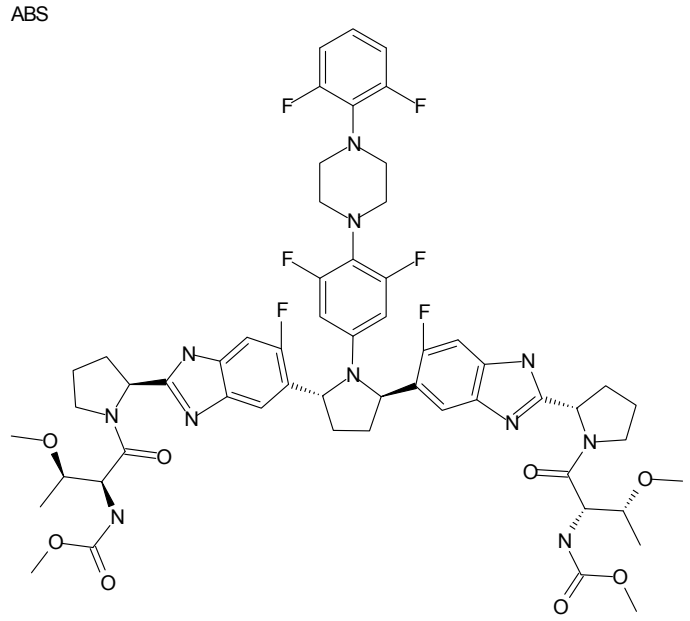


Ejemplo 3.47

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-fluoro-5-{(2R,5S)-5-{6-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}-1-[2-(piperidin-1-il)pirimidin-5-il]pirrolidin-2-il}-1H-benzimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,41 – 12,15 (m, 2H), 7,79 – 7,54 (m, 4H), 7,45 – 7,24 (m, 4H), 5,20 – 5,06 (m, 2H), 5,01 – 4,85 (m, 2H), 4,12 – 4,01 (m, 2H), 3,88 – 3,73 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 3,50 – 3,42 (m, 4H), 2,55 (s, 2H), 2,27 – 1,77 (m, 12H), 1,51 (s, 2H), 1,38 (s, 4H), 0,93 – 0,73 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 953,4.

ABS

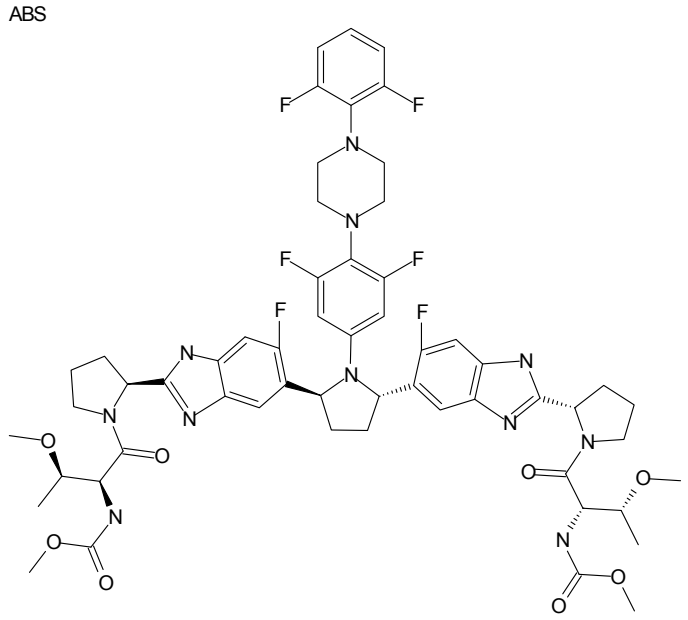


Ejemplo 3.48

{(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{4-[4-(2,6-difluorofenil)piperazin-1-il]-3,5-difluorofenil}-5-(6-fluoro-2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-threonil]pirrolidin-2-il}-1H-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,37 – 12,08 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 11,2, 6,3, 1H), 7,34 (dd, J = 10,4, 4,7, 1H), 7,24 (d, J = 8,3, 1H), 7,18 – 6,97 (m, 6H), 5,90 (dd, J = 22,3, 9,7, 2H), 5,57 (s, 2H), 5,16 – 5,06 (m, 2H), 4,25 (dd, J = 15,5, 8,2, 2H), 3,87 – 3,76 (m, 3H), 3,53 (s, 6H), 3,50 – 3,40 (m, 2H), 3,25 (d, J = 3,5, 1H), 3,13 (d, J = 1,1, 3H), 3,09 (s, 4H), 3,04 (d, J = 2,6, 3H), 2,96 (s, 4H), 2,55 – 2,47 (m, 2H), 2,26 – 1,71 (m, 10H), 1,08 – 0,89 (m, 6H). MS (ESI; M+H) m/z = 1132,4.

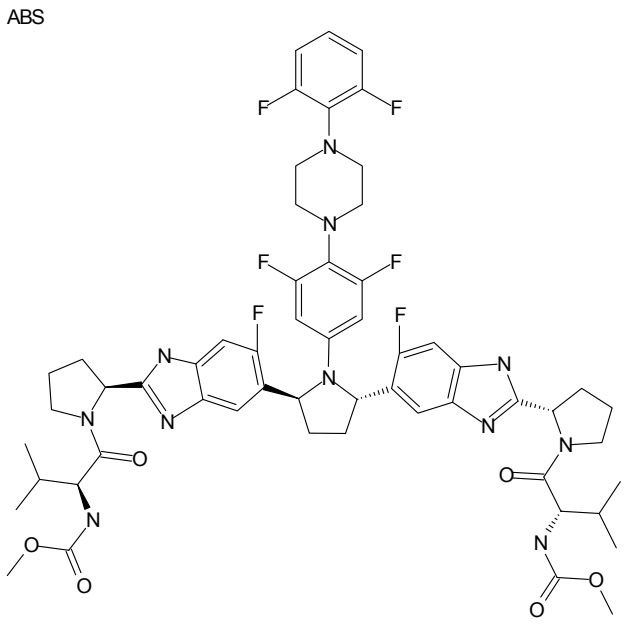
ABS



Ejemplo 3.49

{(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2S,5S)-1-{4-[4-(2,6-difluorofenil)piperazin-1-il]-3,5-difluorofenil}-5-(6-fluoro-2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-threonil]pirrolidin-2-il}-1H-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

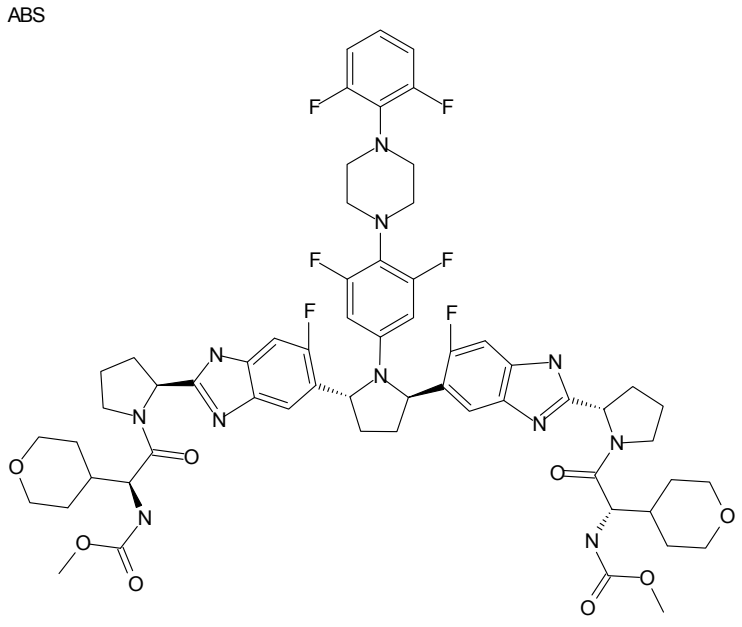
1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,33 – 12,04 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 11,3, 4,7, 1H), 7,36 (dd, J = 10,5, 3,0, 1H), 7,28 (d, J = 7,9, 1H), 7,21 (d, J = 8,1, 1H), 7,16 (t, J = 7,8, 1H), 7,10 – 6,96 (m, 4H), 5,92 (q, J = 10,7, 2H), 5,69 – 5,49 (m, 2H), 5,12 (dd, J = 7,6, 4,1, 2H), 4,27 (t, J = 7,6, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,53 (d, J = 3,1, 6H), 3,47 (d, J = 6,3, 2H), 3,24 (d, J = 2,3, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,09 (s, 4H), 2,96 (s, 4H), 2,46 (s, 2H), 2,28 – 1,71 (m, 10H), 1,09 – 1,00 (m, 6H). MS (ESI; M+H) m/z = 1132,4.



Ejemplo 3.50

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2S,5S)-1-{4-[4-(2,6-difluorofenil)piperazin-1-il]-3,5-difluorofenil}-5-{6-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

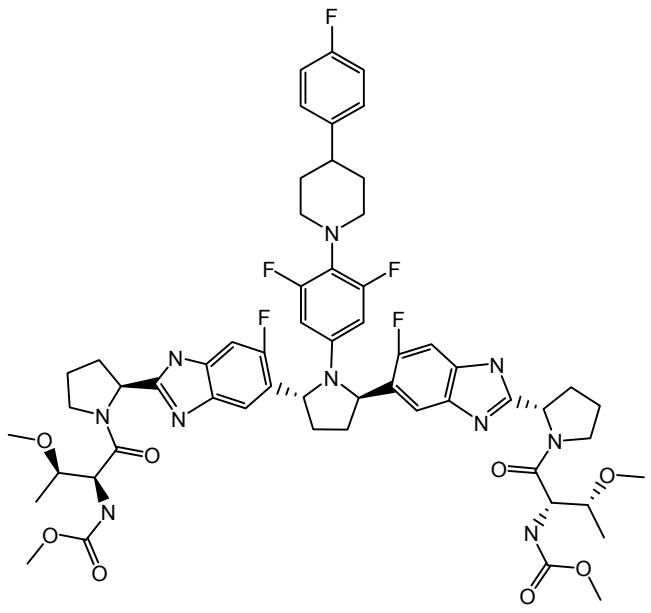
1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,47 – 11,97 (m, 2H), 7,44 – 7,26 (m, 4H), 7,19 – 6,96 (m, 5H), 5,93 (q, J = 12,0, 2H), 5,67 – 5,48 (m, 2H), 5,18 – 5,07 (m, 2H), 4,05 (dd, J = 14,8, 8,3, 2H), 3,87 – 3,71 (m, 4H), 3,53 (d, J = 3,1, 6H), 3,09 (s, 4H), 2,96 (s, 4H), 2,46 (s, 2H), 2,25 – 1,70 (m, 12H), 0,89 – 0,76 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 1100,4.



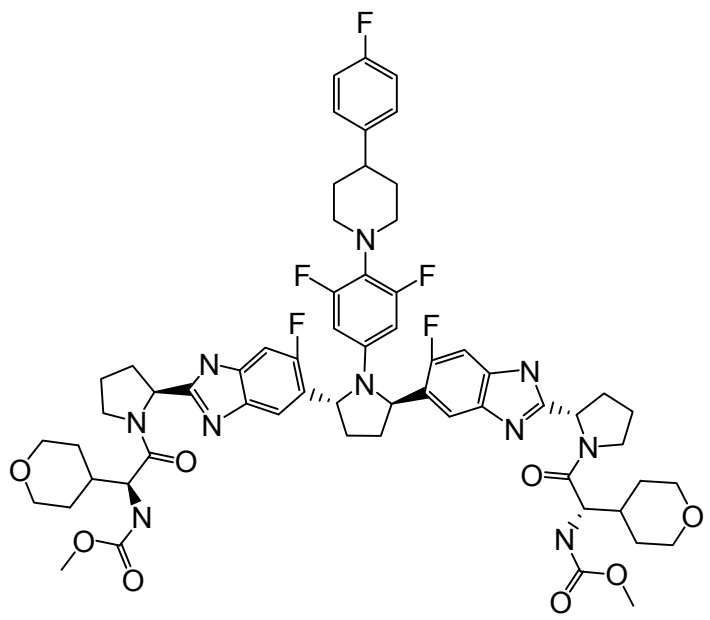
Ejemplo 3.51

([(2R,5R)-1-{4-[4-(2,6-difluorofenil)piperazin-1-il]-3,5-difluorofenil}pirrolidin-2,5-diil]bis{(6-fluoro-1H-benzimidazol-5,2-diil)(2S)pirrolidin-2,1-diil[(1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etano-2,1-diil]})biscarbamato de dimetilo

1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,37 – 12,08 (m, 2H), 7,44 – 7,30 (m, 4H), 7,12 – 6,95 (m, 5H), 5,90 (q, J = 11,6, 2H), 5,66 – 5,47 (m, 2H), 5,16 – 5,05 (m, 2H), 4,17 – 4,04 (m, 2H), 3,88 – 3,61 (m, 7H), 3,52 (d, J = 3,1, 6H), 3,23 – 2,80 (m, 13H), 2,26 – 1,67 (m, 12H), 1,55 – 1,05 (m, 10H). MS (ESI; M+H) m/z = 1184,4



Ejemplo 3.52 {(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]fenil}-5-(6-fluoro-2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-threonil]pirrolidin-2-il}-1H-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,36 – 12,06 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 11,2, 6,3, 1H), 7,34 (dd, J = 10,4, 4,8, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 3H), 7,17 – 6,98 (m, 5H), 5,98 – 5,82 (m, 2H), 5,65 – 5,47 (m, 2H), 5,17 – 5,06 (m, 2H), 4,25 (dd, J = 15,6, 8,1, 2H), 3,88 – 3,74 (m, 3H), 3,53 (d, J = 1,3, 6H), 3,49 – 3,38 (m, 2H), 3,31 (d, 1H), 3,25 (d, J = 3,7, 1H), 3,13 (d, J = 1,3, 3H), 3,03 (d, J = 2,3, 3H), 3,00 – 2,84 (m, 3H), 2,60 – 2,53 (m, J = 2,5, 2H), 2,26 – 1,55 (m, 14H), 1,28 – 1,13 (m, 1H), 1,10 – 0,88 (m, 6H). MS (ESI; M+H) m/z = 1113,4.



Ejemplo 3.53 ([(2R,5R)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]fenil}pirrolidin-2,5-diil]bis{(6-fluoro-1H-benzimidazol-5,2-diil)(2S)pirrolidin-2,1-diil[(1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etano-2,1-diil]})biscarbamato de dimetilo1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,36 – 12,07 (m, 2H), 7,44 – 7,22 (m, 6H), 7,12 – 6,99 (m, 4H), 5,88 (dd, J = 23,6, 11,2, 2H), 5,64 – 5,47 (m, 2H), 5,15 – 5,06 (m, 2H), 4,17 – 4,06 (m, 2H), 3,89 – 3,61 (m, 7H), 3,52 (d, J = 3,3, 6H), 3,25 – 2,82 (m, 9H), 2,26 – 2,08 (m, 4H), 2,05 – 1,92 (m, 4H), 1,91 – 1,57 (m, 9H), 1,54 – 1,38 (m, 4H), 1,38 – 1,02 (m, 6H). MS (ESI; M+H) m/z = 1165,5.

Los siguientes ejemplos de compuestos 4.1-4.62 pueden prepararse a partir de los intermediarios apropiados siguiendo los métodos de los Procedimientos Generales 12/12B.

Aminas intermediarias:

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(ciclopentiloxi)-3-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3-metil-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-((3aR,7aS)-1H-isoindol-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-dicloro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(2,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(2,3,5-trifluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-ciclohexil-3-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-etoxifenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
6,6'-{(2R,5R)-1-[4-(pentafluoro-λ6-sulfanil)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol} (Nomenclatura ACD v12);
(S)-6,6'-((2S,5S)-1-(4-ciclopropilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2S,5S)-1-(4-ciclopropil-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
1-(1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fenilpiperidin-4-il)etanona;
(S,S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((2S,3aS,6aS)-octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S,S,S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((2S,3aS,6aS)-octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
2-(4-((2R,5R)-2,5-bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-2-azabiciclo[2,2,2]octano;
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-isopropilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(3-fenilpropil)piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-tert-butilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(naftalen-2-il)piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(3-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fluoro-4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-fluoro-4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(fluorodifenilmetil)piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(benciloxi)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

6-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)-5-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirrolidin-2-il)-5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol;

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-bencilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

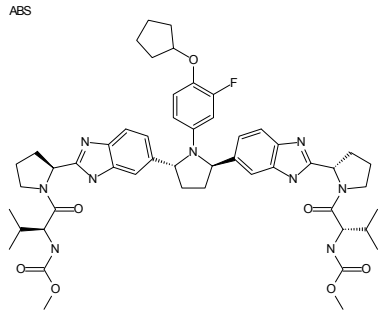
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-bencilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

(S)-6,6'-((2S,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);

4-(4-((2R,5R)-2,5-bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-2-fenilmorfolina;

(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(2-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(2S,6R)-4-(4-((2R,5R)-2,5-bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-2,6-dimetilmorfolina;
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(3-azaespiro[5,5]undecan-3-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-ciclohexilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-4-(4-((2R,5R)-2,5-bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-2-fenilmorfolina;
(S)-6,6'-((2S,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S,R)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((2S,4R)-4-fluoropirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-(2,4-difluorofenil)piperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol);
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol).
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(5-metiltiofen-2-il)piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol); y
(S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fluoro-4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol).

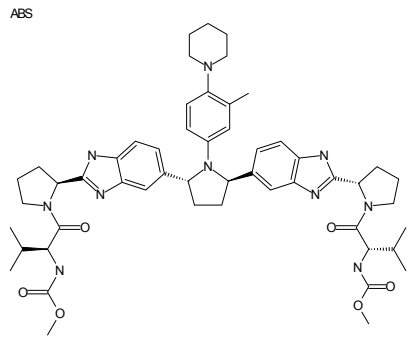
Ácidos intermediarios:
ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico;
ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético;
ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico;
ácido (S)-2-ciclopropil-2-(metoxicarbonilamino)acético;
ácido (2S,3R)-3-tert-butoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico;
ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético;
ácido (S)-2-ciclopentil-2-(metoxicarbonilamino)acético; y
ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico.



Ejemplo 4.1

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(ciclopentiloxi)-3-fluorofenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

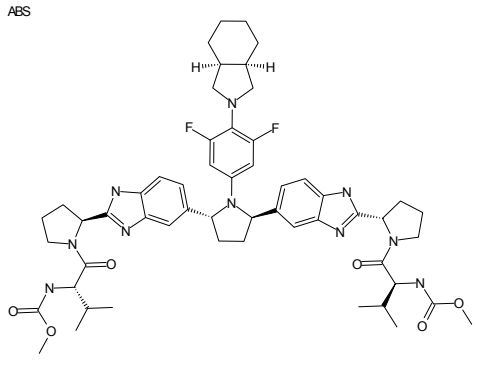
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,74 - 0,89 (m, 12 H), 1,37 - 1,77 (m, 12 H), 1,81 - 2,06 (m, 6 H), 2,11 - 2,29 (m, 4 H), 3,54 (s, 6 H), 3,72 - 3,92 (m, 4 H), 3,95 - 4,16 (m, 2 H), 4,40 - 4,52 (m, 1 H), 5,07 - 5,23 (m, 2 H), 5,26 - 5,44 (m, 2 H), 5,96 - 6,17 (m, 2 H), 6,63 - 6,98 (m, 2 H), 7,00 - 7,16 (m, 2 H), 7,16 - 7,35 (m, 4 H), 7,35 - 7,54 (m, J=31,23 Hz, 2 H), 11,93 - 12,32 (m, 2 H); MS (ESI) m/z = 934,5 (M+H)+.



Ejemplo 4.2

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

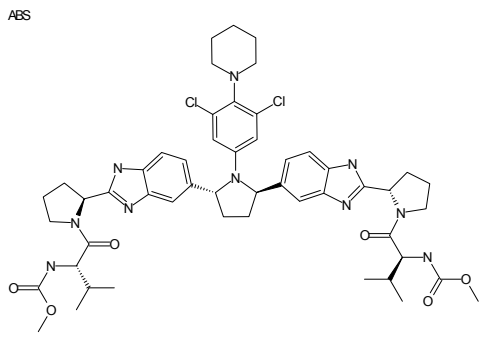
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,74 - 0,89 (m, 12 H) 1,35 - 1,41 (m, 2 H) 1,44 - 1,52 (m, 4 H) 1,62 - 1,67 (m, 2 H) 1,86 - 1,93 (m, 5 H) 1,94 - 2,03 (m, 4 H) 2,15 - 2,24 (m, 4 H) 2,48 - 2,54 (m, 6 H) 3,52 (s, 6 H) 3,74 - 3,84 (m, 4 H) 4,00 - 4,09 (m, 2 H) 5,06 - 5,18 (m, 2 H) 5,28 - 5,37 (m, 2 H) 6,07 - 6,12 (m, 1 H) 6,17 - 6,21 (m, 1 H) 6,56 - 6,62 (m, 1 H) 6,99 - 7,30 (m, 6 H) 7,35 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 11,94 - 12,04 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 929,5 (M+H)+.



Ejemplo 4.3

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-difluoro-4-[(3aR,7aS)-octahidro-2H-isoindol-2-il]fenil}-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

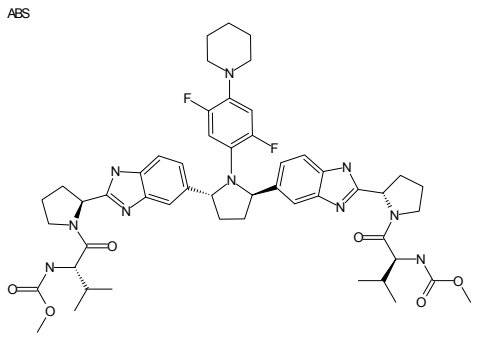
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,71 - 0,94 (m, 12 H) 1,22 - 1,31 (m, 2 H) 1,35 - 1,53 (m, 6 H) 1,66 - 1,74 (m, 2 H) 1,86 - 2,24 (m, 12 H) 2,90 - 2,97 (m, 2 H) 3,05 - 3,15 (m, 2 H) 3,36 - 3,42 (m, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 3,77 - 3,86 (m, 4 H) 4,06 (t, J=8,29 Hz, 2 H) 5,09 - 5,20 (m, 2 H) 5,29 - 5,40 (m, 2 H) 5,89 (d, J=12,25 Hz, 2 H) 7,03 - 7,13 (m, 2 H) 7,18 - 7,33 (m, 4 H) 7,40 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 7,48 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 11,95 - 12,25 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 991,5 (M+H)+.



Ejemplo 4.4

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

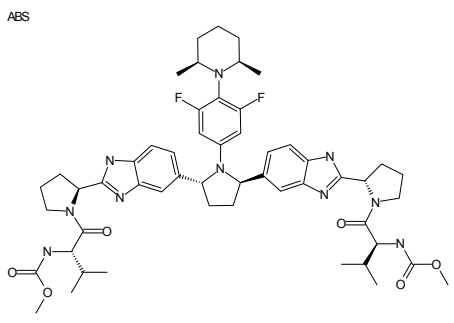
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,68 - 0,94 (m, 12 H) 1,36 - 2,28 (m, 20 H) 2,84 (s, 4 H) 3,54 (s, 6 H) 3,82 (s, 4 H) 4,04 - 4,09 (m, 2 H) 5,09 - 5,19 (m, 2 H) 5,33 - 5,50 (m, 2 H) 6,30 (t, J=2,49 Hz, 2 H) 6,99 - 7,57 (m, 8 H) 12,04 (s, 1 H) 12,09 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 983 (M+H)+.



Ejemplo 4.5

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

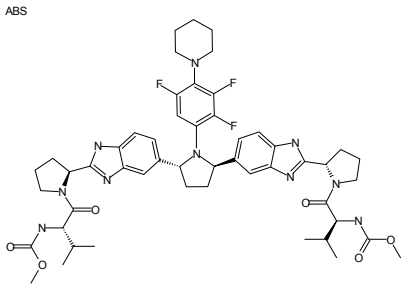
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,80 (s, 12 H) 1,08 - 2,71 (m, 24 H) 3,53 (s, 6 H) 3,81 (s, 4 H) 3,97 - 4,11 (m, 2 H) 5,13 (s, 2 H) 5,51 (s, 2 H) 6,34 - 6,70 (m, 2 H) 7,00 - 7,60 (m, 8 H) 11,87 - 12,30 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 952 (M+H)+.



Ejemplo 4.6

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{4-[(2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il]-3,5-difluorofenil}-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

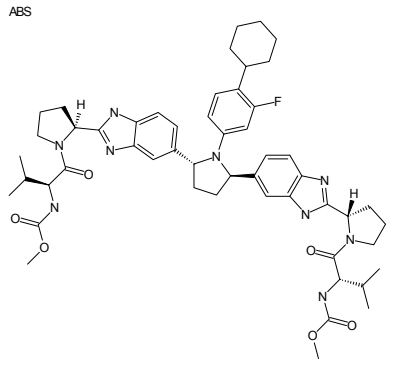
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,58 (s, 6 H) 0,73 - 0,92 (m, 12 H) 1,08 - 2,37 (m, 20 H) 3,53 (s, 6 H) 3,82 (s, 4 H) 4,06 (q, J=7,92 Hz, 2 H) 5,15 (s, 2 H) 5,39 (s, 2 H) 5,88 (d, J=13,01 Hz, 2 H) 7,02 - 7,58 (m, 10 H) 12,01 (s, 1 H) 12,18 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 979 (M+H)+.



Ejemplo 4.7

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

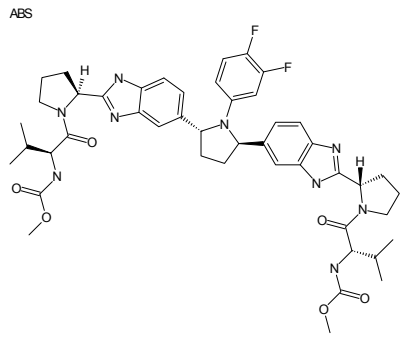
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,72 - 0,93 (m, 12 H) 1,34 - 2,38 (m, 20 H) 2,77 (s, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,82 (s, 4 H) 4,00 - 4,13 (m, 2 H) 5,14 (s, 2 H) 5,56 (s, 2 H) 6,27 - 6,47 (m, 1 H) 6,97 - 7,49 (m, 8 H) 12,01 (s, 1 H) 12,08 (d, J=1,84 Hz, 1 H); MS (ESI+) m/z 970 (M+H)+.



Ejemplo 4.8

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-ciclohexil-3-fluorofenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

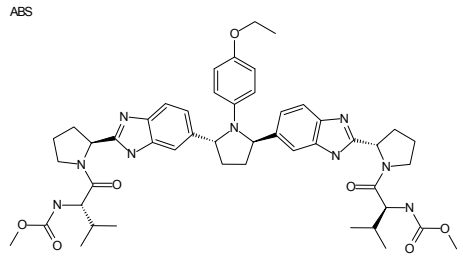
1H RMN (400 MHz, CDCl3) □ ppm 10,48 (m, 1 H), 10,32 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 5,5 Hz, 3 H), 6,72 (s, 1 H), 6,03 (m, 2 H), 5,40 (m, 5 H), 5,26 (d, J = 1,7 Hz, 3 H), 4,34 (dd, J = 8,7, 7,0 Hz, 2 H), 3,84 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 3,70 (s, 6 H), 3,62 (m, 3 H), 3,09 (m, 2 H), 2,57 (m, 4 H), 2,33 (m, 2 H), 2,17 (m, 5 H), 1,97 (m, 3 H), 1,73 (m, 8 H), 1,17 (m, 8 H), 0,89 (t, J = 6,4, 12 H); MS (ESI+) m/z (abundancia relativa) 933 (100, M+H), 934 (53).



Ejemplo 4.9

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(3,4-difluorofenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

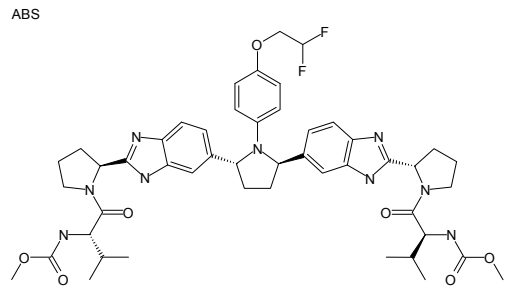
1H RMN (400 MHz, CDCl3) □ ppm 10,49 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 10,38 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,12 (dd, J = 10,9, 6,3 Hz, 3 H), 6,69 (dd, J = 9,4, 5,7 Hz, 1 H), 6,13 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,41 (m, 4 H), 5,27 (m, 2 H), 4,34 (m, 2 H), 4,06 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 3,85 (m, 2 H), 3,73 (s, 6 H), 3,64 (m, 2 H), 3,08 (m, 2 H), 2,61 (m, 2 H), 2,34 (m, 2 H), 2,19 (m, 4 H), 1,96 (m, 2 H), 1,79 (m, 2 H), 1,64 (m, 4 H), 0,92 (m, 12 H); MS (ESI+) m/z (abundancia relativa) 868 (100, M+H), 869 (43).



Ejemplo 4.10

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-etoxifenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,92 - 0,75 (m, 12H), 1,21 - 1,10 (m, 3H), 1,33 - 1,21 (m, 1H), 1,76 - 1,64 (m, 2H), 2,06 - 1,85 (m, 7H), 2,28 - 2,08 (m, 4H), 3,54 (s, 6H), 3,73 (q, J = 7,0, 2H), 3,81 (s, 4H), 4,11 - 3,99 (m, 2H), 5,18 - 5,06 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 6,24 (d, J = 8,9, 2H), 6,51 (dt, J = 4,9, 9,4, 2H), 7,04 (t, J = 7,7, 2H), 7,34 - 7,18 (m, 4H), 7,36 (d, J = 8,2, 1H), 7,44 (d, J = 8,2, 1H), 12,02 (s, 2H); MS (ESI) m/z 876 $(M+H)^+$, 874 $(M-H)^-$.

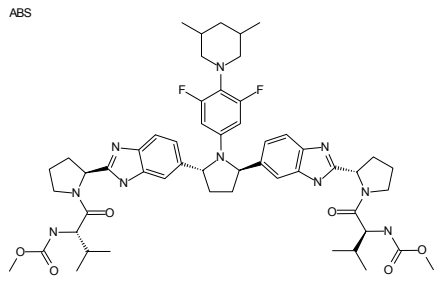


Ejemplo 4.11

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 0,85 (dd, J = 6,7, 20,0, 12H), 1,88 - 1,75 (m, 2H), 2,06 - 1,95 (m, 3H), 2,22 - 2,06 (m, 3H), 2,34 - 2,23 (m, 2H), 2,49 - 2,34 (m, 2H), 2,71 - 2,56 (m, 2H), 3,64 (s, 6H), 4,13 - 3,76 (m, 6H), 4,22 (dd, J = 5,4, 10,3, 1H), 5,28 - 5,17 (m, 2H), 5,37 (t, J = 6,4, 2H), 5,96 (tt, J = 3,9, 55,2, 1H), 6,31 (t, J = 9,7, 2H), 6,60 - 6,51 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,4,

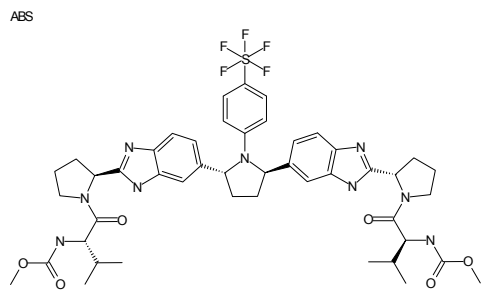
1H), 7,23 (d, J = 8,3, 2H), 7,35 (d, J = 17,8, 2H), 7,50 (d, J = 8,3, 2H); MS (ESI) m/z 912 $(M+H)^+$, 910 $(M-H)^-$.



Ejemplo 4.12

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

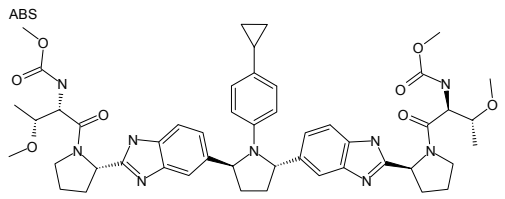
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,50 (q, J = 11,9, 1H), 0,97 - 0,64 (m, 18H), 1,32 - 1,20 (m, 2H), 1,81 - 1,46 (m, 5H), 2,09 - 1,80 (m, 6H), 2,32 - 2,13 (m, 5H), 2,75 (dd, J = 10,0, 40,2, 2H), 3,18 - 3,05 (m, 1H), 3,54 (s, 6H), 3,82 (s, 4H), 4,14 - 3,95 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,36 (d, J = 7,2, 2H), 5,88 (d, J = 12,8, 2H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 3H), 7,41 (d, J = 8,2, 1H), 7,49 (d, J = 8,2, 1H), 12,37 - 11,98 (m, 2H); MS (ESI) m/z 979 $(M+H)^+$.



Ejemplo 4.13

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}-1-[4-(pentafluoro-lambda~6~-sulfanil)fenil]pirrolidin-2-il}-1H-benzimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

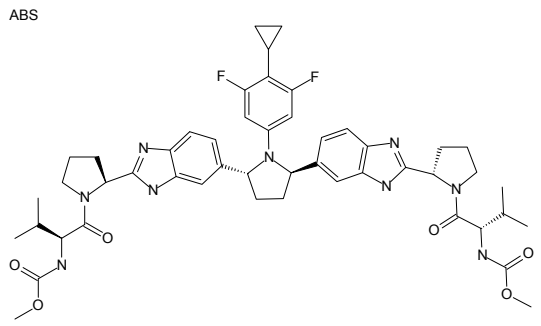
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,92 - 0,69 (m, 12H), 2,08 - 1,61 (m, 8H), 2,20 (s, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,82 (s, 4H), 4,05 (t, J = 8,0, 2H), 5,13 (dt, J = 4,9, 9,8, 2H), 5,49 (dd, J = 10,8, 15,8, 2H), 6,37 (d, J = 8,6, 2H), 7,13 - 6,81 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,8, 1H), 7,28 (dd, J = 4,6, 9,9, 3H), 7,45 - 7,34 (m, 4H), 7,48 (d, J = 8,2, 1H), 12,16 (dd, J = 22,6, 68,2, 2H); MS (ESI) m/z 958 $(M+H)^+$, 956 $(M-H)^-$.



Ejemplo 4.14

{(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2S,5S)-1-(4-ciclopropilfenil)-5-(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-threonil]pirrolidin-2-il}-1H-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

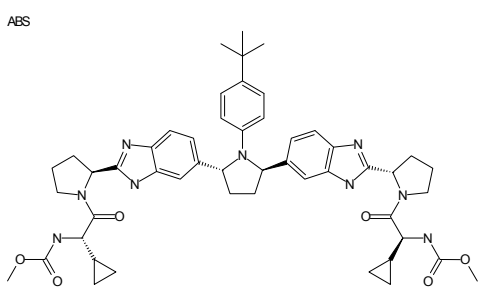
1H RMN (400 MHz, DMSO- d6)□ ppm 0,37 (m, 2 H) 0,68, (s, 2 H) 1,08 (d, 6 H) 1,54 -1,64 (m, 2 H) 1,69 (s, 2 H) 1,99 (s, 4 H) 2,17 (s, 7 H) 3,18 (s, 6 H) 3,42 - 3,53 (m, 2 H) 3,54 (s, J=1,41 Hz, 6 H) 3,84 (s, 3 H) 4,28 (s, 2 H) 5,12 (s, 2 H) 5,34 (s, 2 H) 6,22 (s, 2 H) 6,61 (s, 2 H) 7,05 (s, 2 H) 7,16 (s, 2 H) 7,36 (s, 2 H) 11,97 (s, 1 H),12,08 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 904,5 (M+H)+, (ESI-) m/z 902,3 (M-H)-.



Ejemplo 4.15

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-ciclopropil-3,5-difluorofenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 10,47 (s ancho, 1H) 10,30-10,41 (s ancho, 1H) 7,69 (s ancho, 1H) 7,49 (s, 1H) 7,30-7,43 (s ancho, 1H) 7,04-7,20 (m, 3H) 5,75-5,89 (m, 2H) 5,37 (m, 4H) 5,23 (s, 2H) 4,34 (t, 2H) 3,83 (m, 2H) 3,71 (s, 6H) 3,56-3,67 (m, 2H) 3,11 (m, 2H) 2,58 (s ancho, 2H) 2,33 (m, 2H) 2,08-2,27 (m, 4H) 2,01 (m, 2H) 1,78 (s ancho, 2H) 0,82-0,96 (m, 12H) 0,71 (m, 4H).

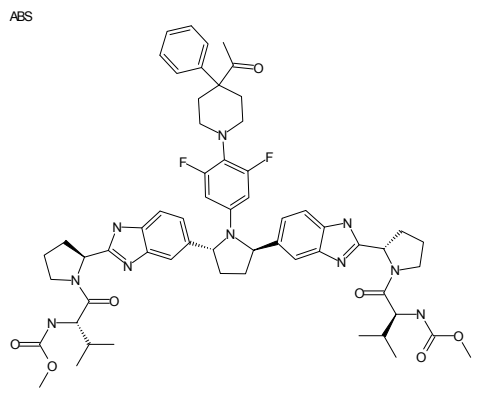


Ejemplo 4.16

([(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{1H-benzimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(1S)-1-ciclopropil-2-oxoetano-2,1-diil]})biscarbamato de dimetilo

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,48 - 0,24 (m, 7H), 0,89 - 0,81 (m, 1H), 1,01 (s, 3H), 1,07 (s, 6H), 1,14 (dd, J = 8,7, 16,6, 1H), 1,32 - 1,17 (m, 4H), 1,75 - 1,64 (m, 1H), 2,05 - 1,78 (m, 4H), 2,24 - 2,09 (m, 3H), 2,45 - 2,39 (m, 2H), 3,21 - 3,12 (m, 1H), 3,53 (s, 6H), 3,72 - 3,63 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 4,03 - 3,85 (m, 2H), 5,17 - 5,04 (m, 1H), 5,44 - 5,26 (m, 2H), 6,26 (d, J = 8,8, 1H), 6,95 - 6,81 (m, 2H), 7,06 - 6,95 (m, 1H), 7,09 (t, J = 8,3, 1H), 7,20 (d, J = 4,3, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 1H), 7,55 - 7,36 (m, 4H), 12,28 - 11,84 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 884 $(M+H)^+$, (ESI-) m/z 882 $(M-H)^-$.

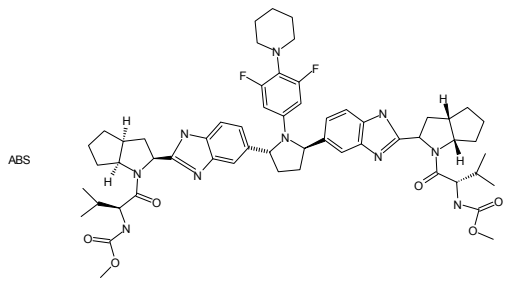
ABS



Ejemplo 4.17

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(4-acetil-4-fenilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

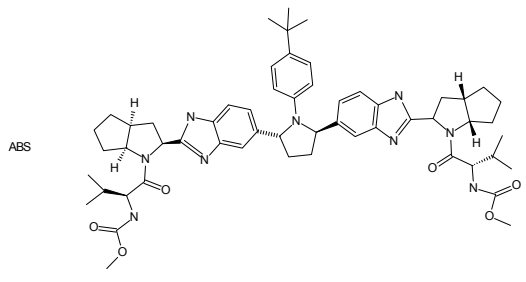
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,75 - 0,91 (m, 12 H) 1,68 (d, J=4,66 Hz, 2 H) 1,83 (s, 3 H) 1,87 - 2,38 (m, 16 H) 2,78 - 2,90 (m, 4 H) 3,54 (s, 6 H) 3,82 (s, 4 H) 4,06 (t, J=8,35 Hz, 2 H) 5,09 - 5,18 (m, 2 H) 5,27 - 5,41 (m, 2 H) 5,88 (d, J=12,90 Hz, 2 H) 7,02 - 7,51 (m, 13 H) 12,07 (d, J=16,91 Hz, 2 H); MS (ESI+) m/z 1070 (M+H)+.



Ejemplo 4.18

{(2S)-1-[(2S,3aS,6aS)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(3aS,6aS)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}hexahidrociclopenta[b]pirrol-1(2H)-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,64 - 0,96 (m, 13 H) 1,31 - 2,18 (m, 21 H) 3,50 - 3,57 (m, 6 H) 3,93 - 4,07 (m, 2 H) 4,72 - 4,85 (m, 1 H) 5,13 (t, 1 H) 5,37 (s, 2 H) 5,90 (dd, 2 H) 7,06 (d, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,33 (d, 1 H) 7,36 - 7,56 (m, J=8,13 Hz, 4 H) 11,96 (s, 1 H) 12,03 - 12,08 (m, 1 H) 12,24 (none, 1 H); MS (ESI+) m/z 1031,5 (M+H)+, (ESI-) m/z 1029,4 (M-H)-.

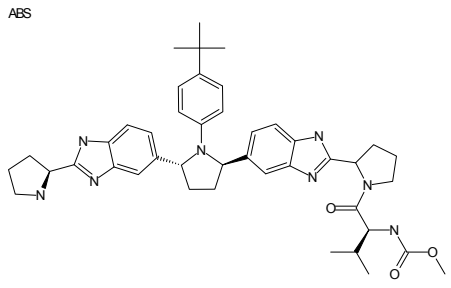


Ejemplo 4.19

{(2S)-1-[(2S,3aS,6aS)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-{2-[(3aS,6aS)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}hexahidrociclopenta[b]pirrol-1(2H)-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,62 - 0,93 (m, 13 H) 1,42 - 2,16 (m, 25 H) 2,78 (s, 1 H) 3,54 (s, 6 H) 4,01 (s, 2 H) 4,77 (s, 1 H) 5,11 (t, J=8,08 Hz, 2 H) 5,35 (s, 2 H) 6,26 (d, J=8,67 Hz, 2 H) 6,83 - 6,97 (m, 2 H) 7,05 (s, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,27 - 7,32 (m, 1 H) 7,34 - 7,55 (m, 4 H)

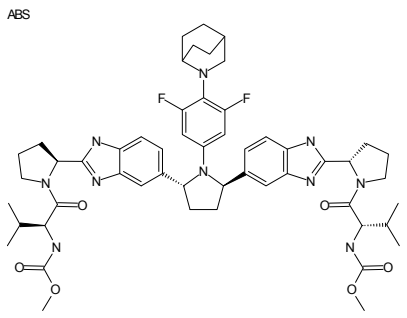
11,92 (s, 1 H) 12,01 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 968,5 (M+H)+, (ESI-) m/z 966,4 (M-H)-, 1011,7 (M+COOH-H)-.



Ejemplo 4.20

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

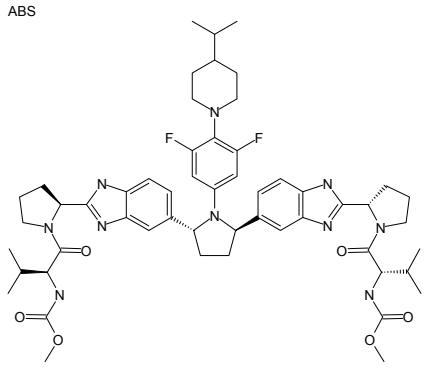
El compuesto del título puede prepararse haciendo reaccionar la amina con un equivalente de un ácido en lugar de dos. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,67 - 0,90 (m, 6 H) 0,97 - 1,17 (m, 9 H) 1,53 - 2,46 (m, 13 H) 3,26 - 3,42 (m, J=11,39 Hz, 2 H) 3,54 (s, 3 H) 3,85 (d, J=4,34 Hz, 2 H) 4,07 - 4,13 (m, 1 H) 4,88 - 4,98 (m, 1 H) 5,15 - 5,23 (m, 1 H) 5,45 (d, J=7,16 Hz, 1 H) 5,50 (d, J=6,94 Hz, 1 H) 6,26 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 6,92 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 7,19 - 7,77 (m, 7 H) 9,15 (s, 1 H) 9,66 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 731 (M+H)+.



Ejemplo 4.21

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(2-azabiciclo[2,2,2]oct-2-il)-3,5-difluorofenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

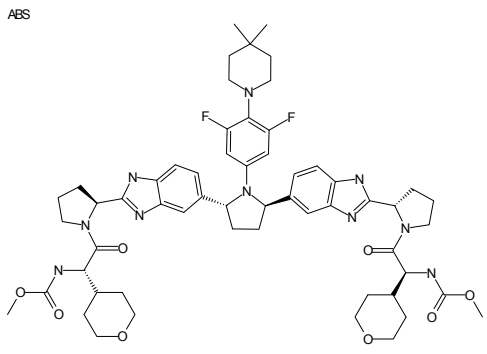
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,74 - 1,02 (m, 12 H), 1,41 - 2,27 (m, 26 H), 2,65 (s, 1 H), 3,05 - 3,26 (m, 3 H), 3,54 (s, 6 H), 4,06 (t, J=8,35 Hz, 2 H), 5,07 - 5,20 (m, 2 H), 5,26 - 5,45 (m, 2 H), 5,89 (d, J=12,36 Hz, 2 H), 7,00 - 7,14 (m, 2 H), 7,16 - 7,33 (m, 4 H), 7,44 (dd, J=32,42, 8,24 Hz, 2 H), 12,06 (dos s, 2 H); MS (ESI+) m/z 977 (M+H)+, (ESI-) m/z 975 (M-H)-.



Ejemplo 4.22

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

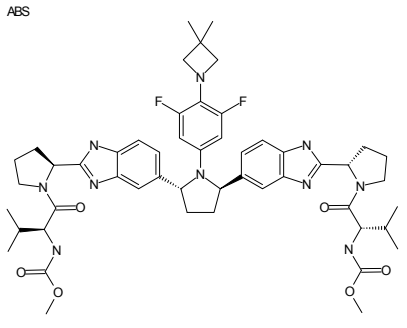
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,74 - 0,91 (m, 18 H), 0,91 - 1,05 (m, 1 H), 1,07 - 1,21 (m, 3 H), 1,31 - 1,43 (m, 1 H), 1,51 (d, J=11,17 Hz, 2 H), 1,63 - 1,77 (m, 2 H), 1,84 - 2,26 (m, 11 H), 2,72 - 2,88 (m, 4 H), 3,54 (s, 6 H) 3,82 (s ancho, 4 H), 4,06 (t, J=8,35 Hz, 2 H), 5,07 - 5,23 (m, 2 H), 5,29 - 5,45 (m, 2 H), 5,88 (d, J=12,79 Hz, 2 H), 7,02 - 7,12 (m, 2 H), 7,16 - 7,32 (m, 4 H), 7,41 (d, J=8,13 Hz, 1 H), 7,49 (d, J=8,13 Hz, 1 H), 12,07 (dos s, 2 H); MS (ESI+) m/z 994 (M+H)+.



Ejemplo 4.23

({(2R,5R)-1-[4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{1H-benzimidazol-5,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etano-2,1-diil]})biscarbamato de dimetilo

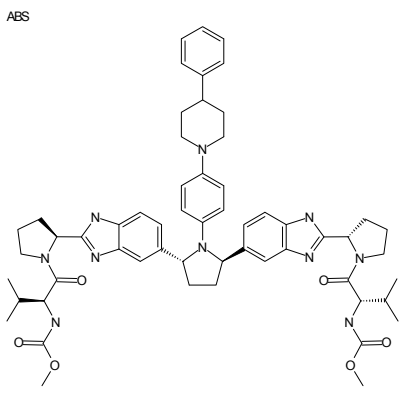
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,87 (s, 6 H), 1,18 - 1,34 (m, 9 H), 1,34 - 1,59 (m, 4 H), 1,61 - 1,93 (m, 5 H), 1,93 - 2,06 (m, 4 H), 2,09 - 2,27 (m, 4 H), 2,77 (s, 4 H), 2,90 - 3,27 (m, 4 H), 3,53 (s, 6 H), 3,62 (d, J=11,71 Hz, 1 H), 3,67 - 3,89 (m, 7 H), 4,14 (q, J=8,10 Hz, 2 H), 5,08 - 5,20 (m, 2 H), 5,30 - 5,43 (m, 2 H), 5,81 - 5,94 (m, 2 H), 7,03 - 7,52 (m, 8 H), 12,10 (dos s, 2 H); MS (ESI+) m/z 1063 (M+H)+, (ESI-) m/z 1061 (M-H)-.



Ejemplo 4.24

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

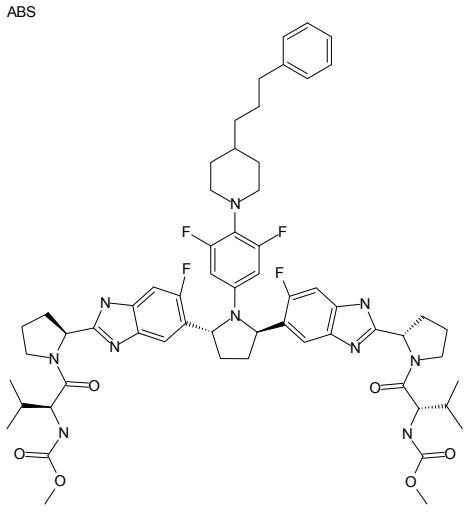
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,76-0,94 (m, 12 H), 1,13 (s, 6 H), 1,61-1,74 (m, 2 H), 1,81-2,28 (m, 9 H), 3,07-3,18 (m, 1 H), 3,49 (s, 4 H), 3,54 (s, 6 H), 3,82 (s ancho, 4 H), 4,07 (t, J=8,24 Hz, 2 H), 5,14 (t, J=7,54 Hz, 2 H), 5,25-5,40 (m, 2 H), 5,79-5,94 (m, 2 H), 7,01-7,07 (m, 2 H), 7,08-7,34 (m, 4 H), 7,39 (d, J=8,13 Hz, 1 H), 7,47 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 12,05 (dos s, 2 H); MS (ESI+) m/z 951 (M+H)+.



Ejemplo 4.25

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

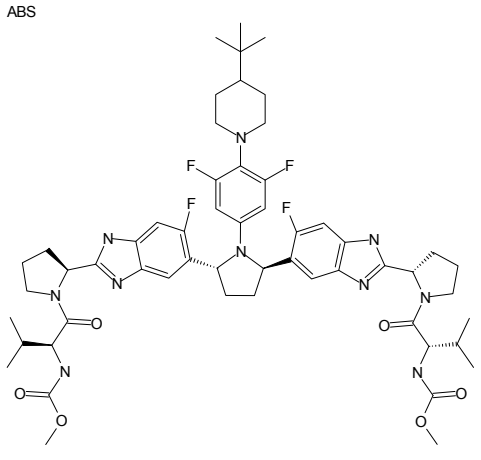
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,74 - 0,93 (m, 12 H), 1,61 - 1,79 (m, 6 H), 1,84 - 2,09 (m, 6 H), 2,11 - 2,27 (m, 4 H), 2,40 - 2,60 (m, 4 H), 3,35 (s, 3 H), 3,53 (s, 6 H), 3,82 (s, 4 H), 4,06 (t, J=8,29 Hz, 2 H), 5,08 - 5,19 (m, 2 H), 5,28 - 5,46 (m, 2 H), 6,26 (d, J=8,67 Hz, 2 H), 6,55 - 6,67 (m, 2 H), 7,06 (t, J=7,32 Hz, 2 H), 7,13 - 7,32 (m, 9 H), 7,37 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 7,45 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 12,02 (s, 2 H); MS (ESI+) m/z 991 (M+H)+, (ESI-) m/z 989 (M-H)-.



Ejemplo 4.26

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(3-fenilpropil)piperidin-1-il]fenil}-5-{6-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

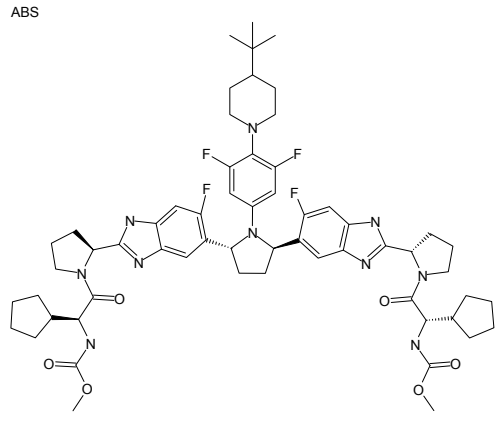
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,68 - 0,84 (m, 12 H), 0,98 - 1,30 (m, 8 H), 1,47 - 1,60 (m, 5 H), 1,63 - 2,07 (m, 9 H), 2,09 - 2,24 (m, 3 H), 2,78 (s, 4 H), 3,51 (s, 6 H), 3,71 - 3,87 (m, 4 H), 3,97 - 4,12 (m, 2 H), 5,03 - 5,17 (m, 2 H), 5,43 - 5,63 (m, 2 H), 5,78 - 5,96 (m, 2 H), 7,02 (dd, J=6,78, 2,33 Hz, 1 H), 7,08 - 7,19 (m, 4 H), 7,19 - 7,35 (m, 5 H), 7,39 (dd, J=11,28, 6,29 Hz, 1 H), 11,50 - 12,73 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 1105 (M+H)+; MS (ESI-) m/z 1103 (M-H)-.



Ejemplo 4.27

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(4-tert-butilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil]-5-{6-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

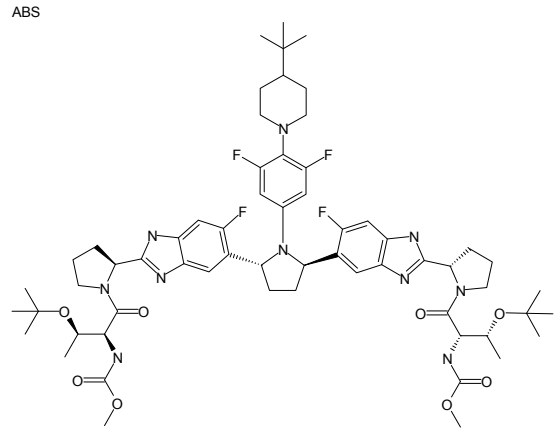
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,69 - 0,76 (m, 4 H), 0,76 - 0,91 (m, 17 H), 1,13 - 1,27 (m, 3 H), 1,55 (d, J=11,39 Hz, 2 H), 1,67 - 2,09 (m, 9 H), 2,11 - 2,26 (m, 4 H), 2,72 - 2,94 (m, 4 H), 3,50 - 3,57 (m, 6 H), 3,62 - 3,86 (m, 5 H), 3,99 - 4,11 (m, 2 H), 5,03 - 5,17 (m, 2 H), 5,46 - 5,63 (m, 2 H), 5,87 (dd, J=12,52, 7,21 Hz, 2 H), 7,03 (d, J=6,40 Hz, 1 H), 7,13 (d, J=6,94 Hz, 1 H), 7,25 - 7,37 (m, 3 H), 7,40 (dd, J=11,17, 6,29 Hz, 1 H), 11,67 - 12,63 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 1043 (M+H)+; MS (ESI-) m/z 1041 (M-H)-.



Ejemplo 4.28

({(2R,5R)-1-[4-(4-tert-butilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{(6-fluoro-1H-benzimidazol-5,2-diil)(2S)pirrolidin-2,1-diil[(1S)-1-ciclopentil-2-oxoetano-2,1-diil]})biscarbamato de dimetilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,80 (s, 9 H), 1,08 - 1,63 (m, 24 H), 1,65 - 1,87 (m, 3 H), 1,92 - 2,25 (m, 10 H), 2,37 - 2,45 (m, 1 H), 2,73 - 2,93 (m, 4 H), 3,60 - 3,91 (m, 4 H), 4,13 (t, J=8,24 Hz, 2 H), 5,11 (d, J=6,83 Hz, 2 H), 5,45 - 5,63 (m, 2 H), 5,80 - 5,97 (m, 2 H), 6,95 - 7,08 (m, 1 H), 7,13 (d, J=6,61 Hz, 1 H), 7,34 (dd, J=10,25, 3,74 Hz, 1 H), 7,37 - 7,46 (m, 3 H), 11,73 - 12,50 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 1095 (M+H)+; MS (ESI-) m/z 1093 (M-H)-.

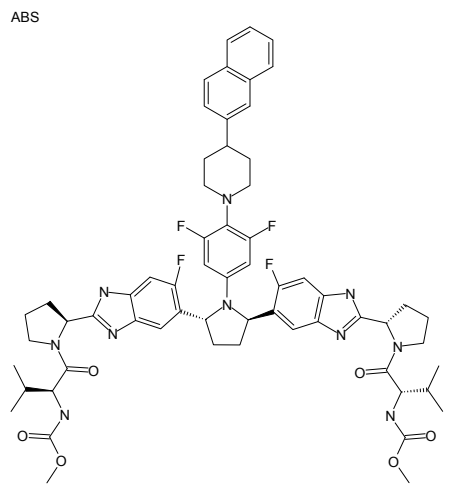


Ejemplo 4.29

{(2S,3R)-3-tert-butoxi-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S,3R)-3-tert-butoxi-2-[(metoxicarbonil)amino]butanoil}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-5-il}-1-[4-(4-tert-butilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil]pirrolidin-2-il}-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,82 (d, J=14,64 Hz, 13 H), 0,88 - 0,96 (m, 4 H), 1,02 (s, 7 H), 1,12 (d, J=33,83 Hz, 11 H), 1,49 - 2,31 (m, 9 H), 2,69 - 2,93 (m, 4 H), 3,27 (s, 1 H), 3,50 - 3,57 (m, 6 H), 3,64 - 3,94 (m, 9 H), 4,03 - 4,31 (m, 3 H), 5,06 - 5,23 (m, 1 H), 5,38 - 5,69 (m, 2 H), 5,78 - 5,95 (m, 2 H), 6,46 - 6,63 (m, 1 H), 6,70 - 6,87 (m, 1 H), 6,92 - 7,04 (m, 1 H), 7,08 - 7,29 (m, 1 H), 7,34 (dd, J=10,63, 1,84 Hz, 1 H), 7,38 - 7,55 (m, 1 H), 11,40 - 12,88 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 1159 (M+H)+.

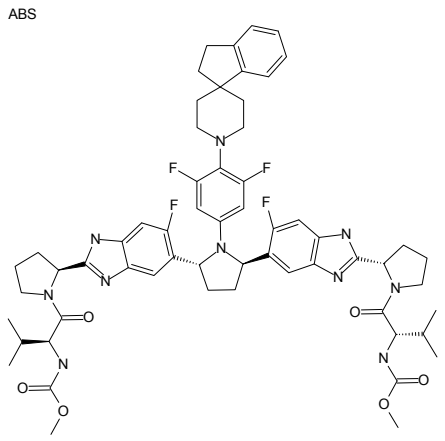
ABS



Ejemplo 4.30

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(2-naftil)piperidin-1-il]fenil}-5-{6-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

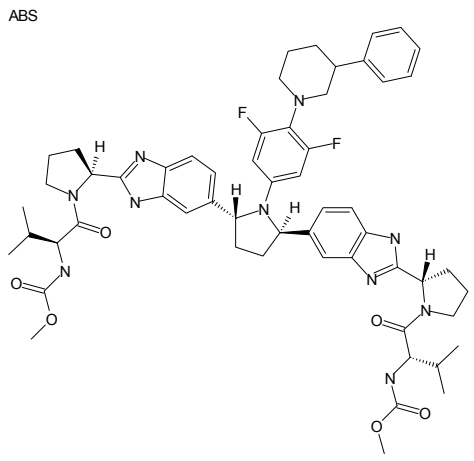
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,73 (d, J=6,51 Hz, 4 H), 0,76 - 0,85 (m, 8 H), 1,19 - 1,32 (m, 2 H), 1,69 - 2,08 (m, 12 H), 2,11 - 2,25 (m, 3 H), 2,67 - 2,78 (m, 1 H), 2,92 - 3,18 (m, 5 H), 3,52 (d, J=1,19 Hz, 6 H), 3,72 - 3,87 (m, 4 H), 3,99 - 4,11 (m, 2 H), 5,06 - 5,19 (m, 2 H), 5,49 - 5,67 (m, 2 H), 5,83 - 6,00 (m, 2 H), 7,01 - 7,09 (m, 1 H), 7,16 (d, J=7,05 Hz, 1 H), 7,25 - 7,37 (m, 3 H), 7,38 - 7,53 (m, 4 H), 7,68 - 7,93 (m, 4 H), 11,88 - 12,65 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 1113 (M+H)+; MS (ESI-) m/z 1111 (M-H)-.



Ejemplo 4.31

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(2,3-dihidro-1'H-espiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-il)-3,5-difluorofenil]-5-{6-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 10,53-10,63 (m, 1H) 10,31-10,41 (m, 1H) 7,43-7,52 (m, 1H) 7,30-7,40 (m, 1H) 7,10-7,25 (m, 5H) 6,92-7,00 (m, 1H) 5,86 (d, 2H) 5,23-5,51 (m, 6H) 4,26-4,40 (m, 2H) 3,77-3,91 (m, 2H) 3,68-3,72 (m, 6H) 3,56-3,66 (m, 2H) 2,83-3,26 (m, 8H) 1,81-2,61 (m, 16H) 0,71-1,10 (m, 12H); MS (ESI) m/z 1089 (M+H)+.

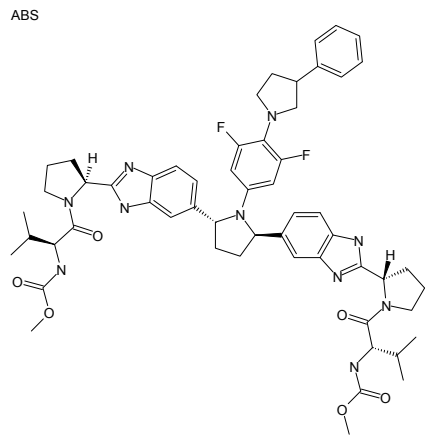


Ejemplo 4.32

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(3-fenilpiperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 12,07 (s, 1 H), 12,01 (s, 1 H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,38 (m, 2 H), 7,20 (s, 8 H), 7,09 (m, 2 H), 5,90 (d, J = 12,9 Hz, 2 H), 5,36 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 4,05 (t, J = 8,1 Hz, 2 H), 3,81 (s, 4 H), 3,54 (s, 6 H), 2,85 (s, 4 H), 2,18 (s, 5 H),

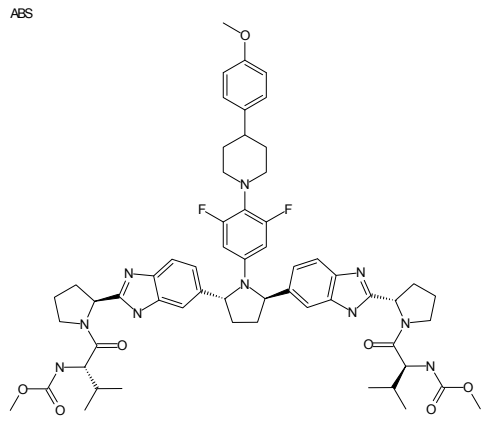
1,94 (m, 7 H), 1,61 (m, 5 H), 0,77 (m, 12 H); MS (ESI+) m/z (abundancia relativa) 1027 (100, M+H)+.



Ejemplo 4.33

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 12,09 (d, J = 14,8 Hz, 2 H), 7,47 (m, 2 H), 7,45 (m, 2 H), 7,24 (m, 8 H), 7,08 (s, 2 H), 5,93 (d, J = 12,1 Hz, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 4,06 (t, J = 8,4 Hz, 2 H), 3,82 (s, 4 H), 3,53 (s, 6 H), 3,13 (m, 4 H), 2,19 (s, 4 H), 1,90 (m, 6 H), 1,70 (s, 2 H), 0,80 (m, 12 H); MS (ESI+) m/z (abundancia relativa) 1013 (100, M+H)+, 1014 (58).



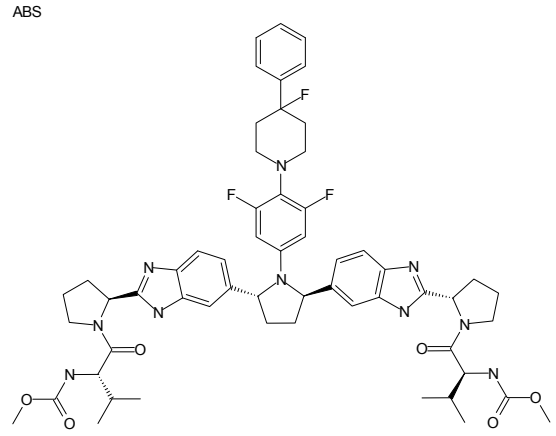
Ejemplo 4.34

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il]fenil}-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,97 - 0,69 (m, 12H), 1,24 (s, 1H), 1,78 - 1,50 (m, 6H), 2,10 - 1,85 (m, 7H), 2,19 (s, 4H), 2,47 - 2,38 (m, 1H), 3,03 - 2,80 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,82 (s, 4H), 4,17 - 3,93 (m, 2H), 5,22 - 5,08 (m, 2H), 5,45 - 5,29 (m, 2H), 5,91 (d, J = 12,8,

2H), 6,81 (d, J = 8,7, 2H), 7,17 - 7,02 (m, 4H), 7,21 (s, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 3H), 7,41 (d, J = 8,2, 1H), 7,50 (d, J = 8,2, 1H), 12,17 (dd, J = 19,9, 74,7, 2H); MS (ESI) m/z 1057 (M+H)+, 1055 (M-H)+.

ABS

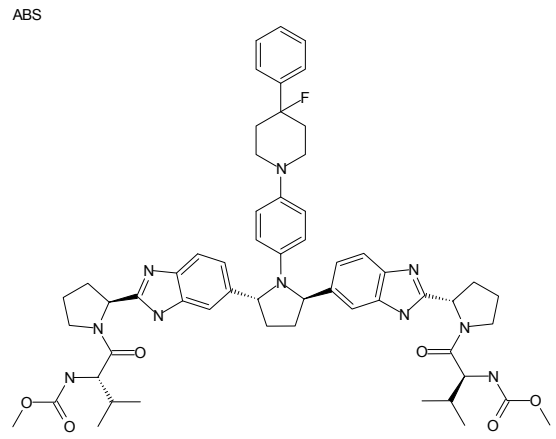


Ejemplo 4.35

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fluoro-4-fenilpiperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,91 - 0,75 (m, 12H), 2,11 - 1,60 (m, 12H), 2,28 - 2,12 (m, 4H), 2,55 (d, J = 5,5, 2H), 2,84 - 2,71 (m, 2H), 3,28 - 3,06 (m, 2H), 3,53 (s, 6H), 3,83 (s, 4H), 4,11 - 3,99 (m, 2H), 5,19 - 5,09 (m, 2H), 5,45 - 5,30 (m, 2H), 5,94 (d, J = 12,8, 2H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 7,45 - 7,18 (m, 10H), 7,50 (d, J = 8,3, 1H), 12,11 (d, J = 15,2, 2H); MS (ESI) m/z 1045 (M+H)+, 1043 (M-H)+.

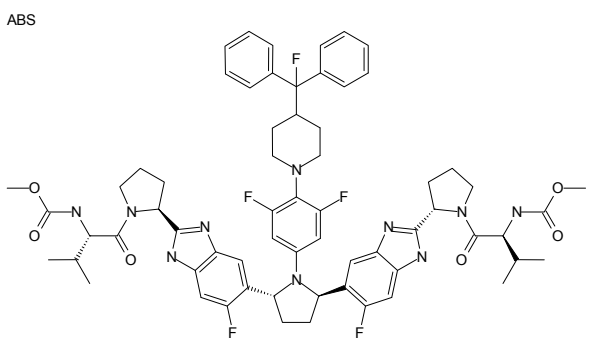
ABS



Ejemplo 4.36

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(4-fluoro-4-fenilpiperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

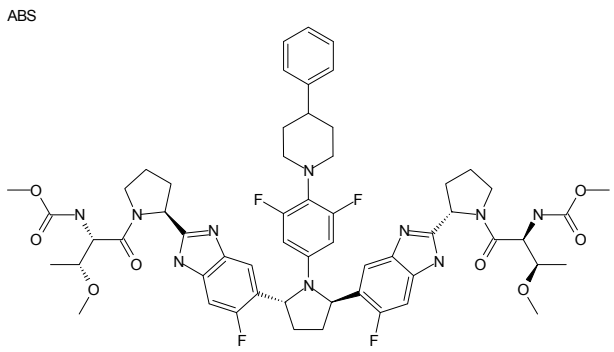
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,92 - 0,74 (m, 12H), 1,23 (d, J = 3,9, 1H), 1,69 (d, J = 3,6, 2H), 2,09 - 1,80 (m, 9H), 2,26 - 2,09 (m, 5H), 2,81 - 2,69 (m, 2H), 3,26 - 3,10 (m, 3H), 3,53 (s, 6H), 3,89 - 3,74 (m, 4H), 4,05 (t, J = 8,4, 2H), 5,18 - 5,06 (m, 2H), 5,34 (d, J = 4,5, 2H), 6,27 (d, J = 8,7, 2H), 6,65 (dt, J = 4,2, 8,6, 2H), 7,06 (t, J = 7,8, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,43 - 7,26 (m, 9H), 7,45 (d, J = 8,2, 1H), 12,04 (s, 2H); MS (ESI) m/z 1009 (M+H)+, 1007 (M-H)+.



Ejemplo 4.37

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-{4-[fluoro(difenil)metil]piperidin-1-il}fenil)-5-{6-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 0,99 - 0,69 (m, 12H), 1,42 - 1,26 (m, 3H), 1,55 (dd, J = 12,0, 24,4, 2H), 2,42 - 1,85 (m, 12H), 2,62 - 2,43 (m, 3H), 3,01 - 2,74 (m, 4H), 3,63 (s, 6H), 3,90 - 3,77 (m, 2H), 4,05 - 3,90 (m, 2H), 4,20 (d, J = 7,4, 1H), 5,24 - 5,08 (m, 2H), 5,52 (t, J = 5,8, 2H), 5,92 - 5,72 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,18 (t, J = 7,3, 2H), 7,29 (t, J = 7,5, 6H), 7,33 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,3, 4H); MS (ESI) m/z 1171 (M+H)+.

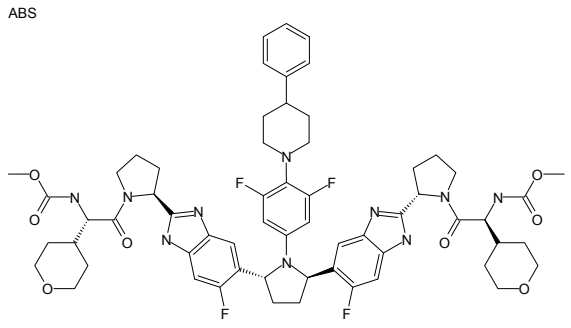


Ejemplo 4.38

{(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]-5-(6-fluoro-2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-threonil]pirrolidin-2-il}-1H-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,92 (d, J = 5,5, 2H), 1,04 (dd, J = 5,8, 12,0, 4H), 1,68 (s, 4H), 1,80 (s, 2H), 2,09 - 1,91 (m, 4H), 2,27 - 2,10 (m, 4H), 3,01 - 2,82 (m, 3H), 3,03 (s, 4H), 3,13

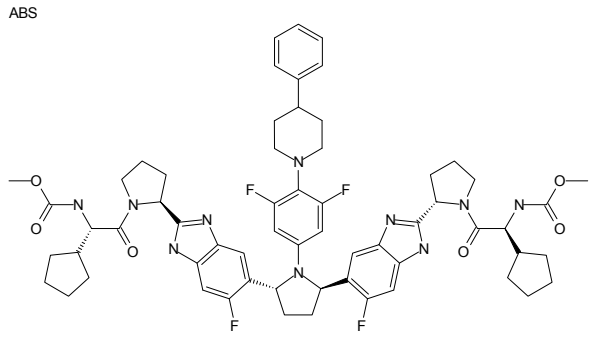
(s, 4H), 3,25 (s, 2H), 3,44 (dd, J = 6,5, 12,8, 3H), 3,53 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 4,31 - 4,14 (m, 2H), 5,17 - 5,02 (m, 2H), 5,66 - 5,41 (m, 2H), 5,97 - 5,80 (m, 2H), 7,13 - 6,99 (m, 2H), 7,19 - 7,13 (m, 2H), 7,31 - 7,19 (m, 5H), 7,38 (dd, J = 9,8, 26,3, 2H), 12,39 - 12,01 (m, 2H); MS (ESI) m/z 1095 (M+H)+, 1093 (M-H)+.



Ejemplo 4.39

({(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{(6-fluoro-1H-benzimidazol-5,2-diil)(2S)pirrolidin-2,1-diil[(1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etano-2,1-diil]})biscarbamato de dimetilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,37 - 1,07 (m, 6H), 1,56 - 1,36 (m, 4H), 1,73 - 1,60 (m, 4H), 1,78 (s, 4H), 2,06 - 1,93 (m, 4H), 2,26 - 2,06 (m, 4H), 3,26 - 2,81 (m, 8H), 3,52 (s, 6H), 3,91 - 3,60 (m, 8H), 4,12 (dd, J = 6,9, 15,8, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,54 (d, J = 10,0, 2H), 5,99 - 5,81 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 6,3, 23,5, 2H), 7,16 (t, J = 6,9, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 5H), 7,45 - 7,30 (m, 4H), 12,23 (d, J = 83,3, 2H); MS (ESI) m/z 1147 (M+H)+.

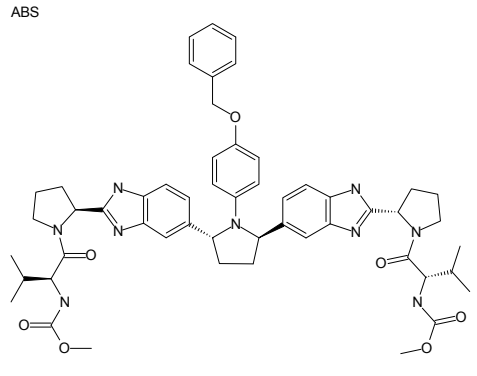


Ejemplo 4.40

({(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{(6-fluoro-1H-benzimidazol-5,2-diil)(2S)pirrolidin-2,1-diil[(1S)-1-ciclopentil-2-oxoetano-2,1-diil]})biscarbamato de dimetilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,61 - 1,10 (m, 18H), 1,67 (s, 4H), 1,90 - 1,72 (m, 2H), 2,13 - 1,93 (m, 6H), 2,18 (s, 4H), 3,08 - 2,86 (m, 4H), 3,17 (d, J = 5,1, 1H), 3,52 (s, 6H), 3,89 - 3,70 (m, 4H), 4,20 - 4,01 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,56 (d, J = 21,5, 2H), 5,96 - 5,83 (m, 2H), 7,04

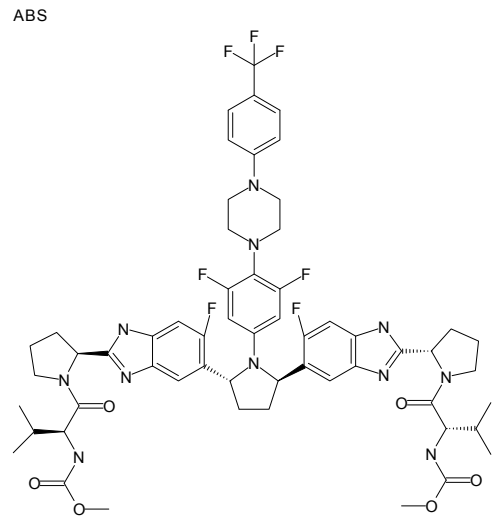
(d, J = 6,7, 1H), 7,16 (t, J = 7,0, 2H), 7,31 - 7,20 (m, 4H), 7,39 (dt, J = 8,1, 25,5, 4H), 12,16 (d, J = 61,1, 2H); MS (ESI) m/z 1115 (M+H)+, 1113 (M-H)+.



Ejemplo 4.41

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

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 12,02 (s, 2H), 7,28 (m, 13H), 6,60 (m, 2H), 6,23 (m, 2H), 5,33 (m, 2H), 5,14 (m, 2H), 4,90 (m, 2H), 3,81 (m, 4H), 3,56 (s, 6H), 2,20 (m, 6H), 1,98 (m, 6H), 1,70 (m, 2H), 0,86 (m, 12H); MS (ESI) m/z 938 (M+H)+.

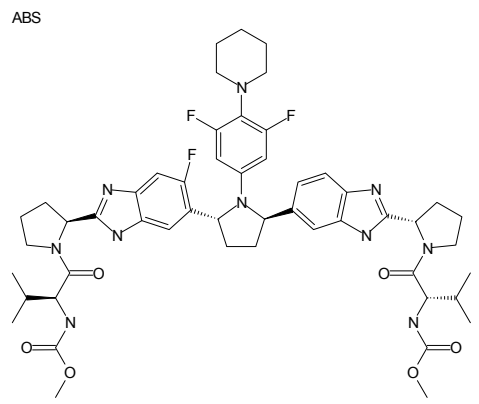


Ejemplo 4.42

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-{4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}fenil)-5-{6-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 7,55 (m, 2H), 7,48 (d, J=8,8Hz, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,04 (d, J=7,8Hz, 2H), 5,99 (m, 2H), 5,63 (m, 2H), 5,13 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,80 (m,

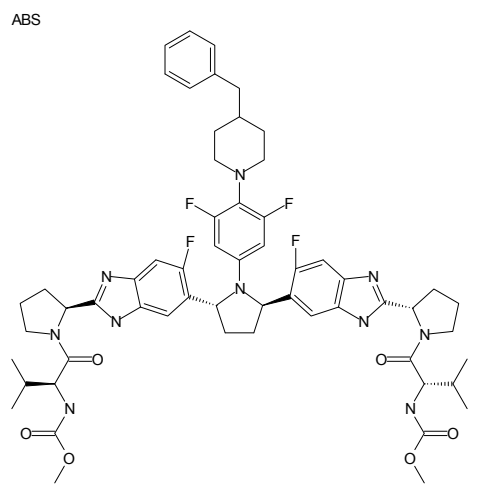
2H), 3,53 (s, 6H), 3,25 (m, 8H), 2,99 (m, 4H), 2,05 (m, 12H), 0,81 (m, 12H); MS (ESI) m/z 1132 (M+H)+.



Ejemplo 4.43

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{5-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,68 - 0,89 (m, 12 H) 1,34 - 1,50 (m, 6 H) 1,65 - 2,06 (m, 9 H) 2,12 - 2,24 (m, 4 H) 2,70 - 2,82 (m, 4 H) 3,52 (d, J=2,49 Hz, 6 H) 3,73 - 3,86 (m, 4 H) 3,99 - 4,08 (m, 2 H) 5,06 - 5,19 (m, 2 H) 5,26 - 5,43 (m, 1 H) 5,46 - 5,56 (m, 1 H) 5,86 (d, J=12,04 Hz, 2 H) 6,98 (d, J=6,51 Hz, 1 H) 7,02 - 7,11 (m, 1 H) 7,21 (d, J=6,94 Hz, 1 H) 7,26 - 7,35 (m, 2 H) 7,39 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 7,45 - 7,51 (m, 1 H) 12,01 - 12,26 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 969 (M+H)+.

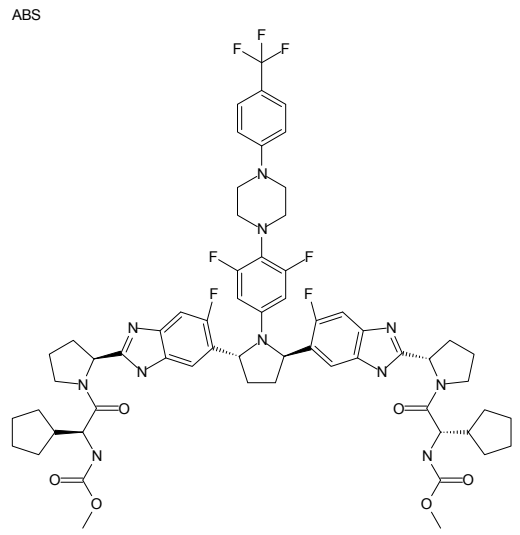


Ejemplo 4.44

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(4-bencilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil]-5-{5-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,67 - 0,88 (m, 12 H) 1,22 (s, 12 H) 1,42 - 1,51 (m, 5 H) 1,73 - 2,04 (m, 12 H) 2,12 - 2,21 (m, 4 H) 2,72 - 2,81 (m, 5 H) 3,48 - 3,54 (m, 6 H) 3,72 - 3,83

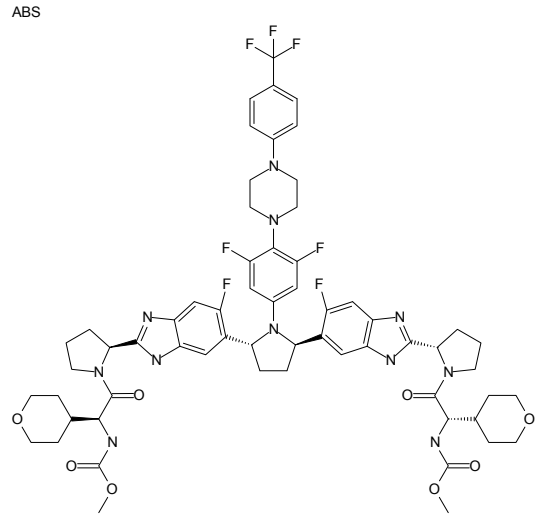
(m, 3 H) 3,97 - 4,06 (m, 2 H) 5,05 - 5,13 (m, 2 H) 5,46 - 5,58 (m, 2 H) 5,79 - 5,89 (m, 2 H) 6,99 - 7,04 (m, 1 H) 7,09 - 7,16 (m, 5 H) 7,20 - 7,34 (m, 6 H) 7,35 - 7,42 (m, 1 H) 7,51 - 7,64 (m, 3 H) 12,10 (s, 1 H) 12,23 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 1077 (M+H)+.



Ejemplo 4.45

([(2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-{4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}fenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{(5-fluoro-1H-benzimidazol-6,2-diil)(2S)pirrolidin-2,1-diil[(1S)-1-ciclopentil-2-oxoetano-2,1-diil]})biscarbamato de dimetilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,09 - 1,64 (m, 18 H) 1,71 - 1,86 (m, 2 H) 1,92 - 2,23 (m, 10 H) 2,91 - 3,03 (m, 5 H) 3,22 - 3,30 (m, 4 H) 3,52 (s, 6 H) 3,71 - 3,87 (m, 4 H) 4,12 (t, J=8,40 Hz, 2 H) 5,05 - 5,16 (m, 2 H) 5,48 - 5,65 (m, 2 H) 5,85 - 5,99 (m, 2 H) 7,03 (d, J=8,89 Hz, 3 H) 7,14 (d, J=6,29 Hz, 1 H) 7,30 - 7,38 (m, 1 H) 7,40 (d, J=9,54 Hz, 2 H) 7,46 (d, J=8,67 Hz, 2 H) 12,08 (s, 1 H) 12,20 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 1184 (M+H)+.

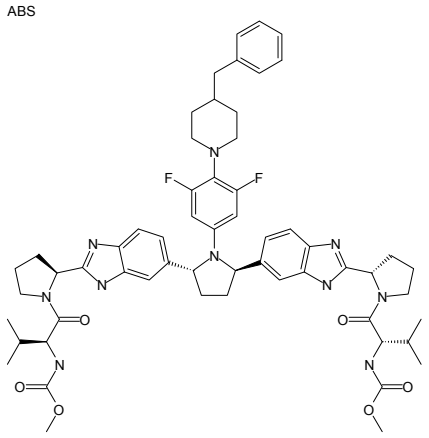


Ejemplo 4.46

([(2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-{4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}fenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{(5-fluoro-1H-benzimidazol-6,2-diil)(2S)pirrolidin-2,1-diil[(1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etano-2,1-diil]})biscarbamato de dimetilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,09 - 1,33 (m, 4 H) 1,38 - 1,54 (m, 4 H) 1,70 - 1,88 (m, 4 H) 1,92 - 2,05 (m, 4 H) 2,10 - 2,25 (m, 3 H) 2,95 - 3,03 (m, 4 H) 3,03 - 3,20 (m, 3 H) 3,21 - 3,29 (m, 4 H) 3,51 (s, 6 H) 3,62 - 3,89 (m, 6 H) 4,05 - 4,17 (m, 2 H) 5,06 - 5,15 (m, 2 H) 5,48 - 5,64 (m, 2 H) 5,83 - 5,98 (m, 2 H) 7,03 (d, J=8,67 Hz, 3 H) 7,07 (d, J=6,29 Hz, 1 H) 7,29 - 7,42 (m, 3 H) 7,46 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 12,11 (s, 1 H) 12,32 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 1216 (M+H)+.

ABS

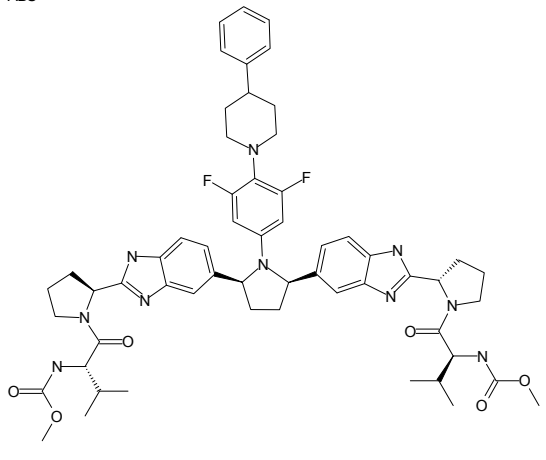


Ejemplo 4.47

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(4-bencilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,07 (d, J = 19,1, 2H), 7,48 (d, J = 8,3, 2H), 7,40 (d, J = 8,1, 2H), 7,34 – 7,10 (m, 8H), 7,07 (s, 2H), 5,87 (d, J = 12,3, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,14 (s, 1H), 3,78 (d, J = 28,9, 2H), 3,54 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 2,19 (s, 4H), 2,07 – 1,80 (m, 6H), 1,68 (s, 2H), 1,46 (d, J = 10,4, 3H), 1,25 – 1,08 (m, 2H), 0,92 – 0,71 (m, 12H); MS (ESI+) m/z 1041,4 (M+H)+, (ESI-) m/z 1039,3 (M-H)-.

ABS

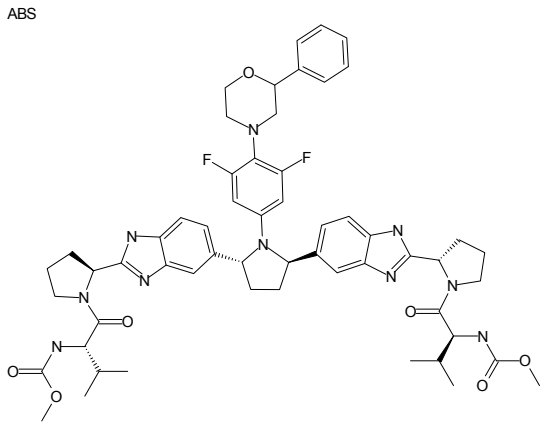


Ejemplo 4.48

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

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,76 - 0,94 (m, 12 H), 1,60 - 2,30 (m, 14 H), 2,88 - 3,09 (m, 4 H), 3,54 (s, 6 H), 3,84 (s, 3 H), 4,02 - 4,15 (m, J=8,1, 8,1 Hz, 2 H), 4,77 - 4,97 (m, 2 H), 5,17 (d, J=2,9 Hz, 2 H), 5,95 - 6,10 (m, 2 H), 7,08 - 7,70 (m, 13 H), 12,09 - 12,23 (m, 2 H).

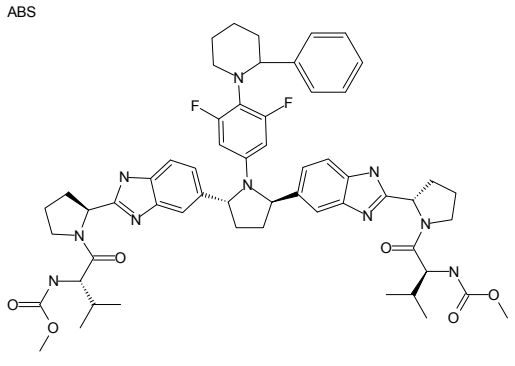
ABS



Ejemplo 4.49

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

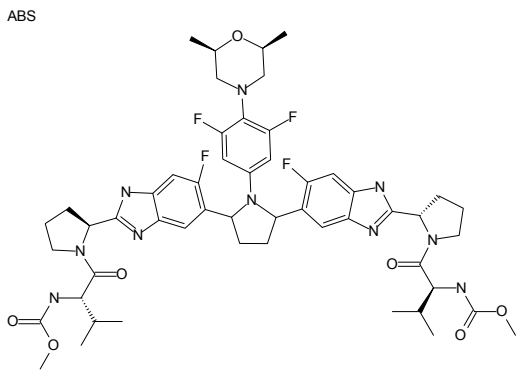
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,69 - 0,92 (m, 12 H), 1,69 (d, J=5,1 Hz, 2 H), 1,82 - 2,30 (m, 12 H), 2,70 - 3,16 (m, J=63,6 Hz, 6 H), 3,54 (s, 6 H), 3,81 (s, 3 H), 3,99 - 4,12 (m, 2 H), 4,47 (dd, J=9,1, 3,7 Hz, 1 H), 5,08 - 5,19 (m, 2 H), 5,29 - 5,48 (m, 2 H), 5,92 (d, J=13,4 Hz, 2 H), 7,07 (t, J=7,9 Hz, 2 H), 7,16 - 7,35 (m, J=0,8 Hz, 10 H), 7,40 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,49 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 12,06 (s, 1 H), 12,11 (s, 1 H); MS (APCI+) m/z 1030,1(M+H).



Ejemplo 4.50

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

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,81 - 1,01 (m, 12 H), 1,24 - 2,35 (m, 22 H), 3,60 (s, 6 H), 3,89 (s, 4 H), 3,94 - 4,20 (m, 3 H), 5,22 (s, 2 H), 5,30 (d, J=4,3 Hz, 2 H), 5,73 (dd, J=13,1, 3,6 Hz, 2 H), 6,92 - 7,44 (m, 13 H), 7,48 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 12,08 (s, 1 H), 12,17 (s, 1 H); MS (APCI+) m/z 1028,2 (M+H)+.

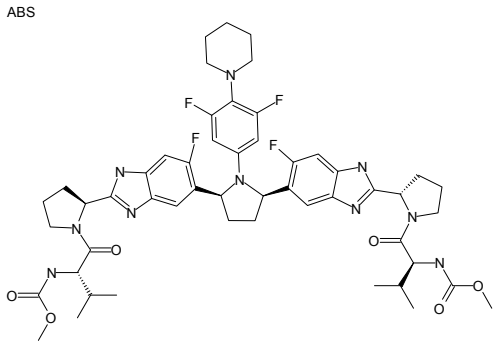


Ejemplo 4.51

[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(1-{4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3,5-difluorofenil}-5-{6-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il)-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,67 - 0,90 (m, 12 H), 0,96 (s, 6 H), 1,01 - 1,31 (m, 2 H), 1,68 - 2,25 (m, 12 H), 3,51 (s, 6 H), 3,78 (s, 3 H), 4,01 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 5,10 (d, J=4,8 Hz, 2 H), 5,43 - 5,65 (m, 2 H), 5,79 - 5,97 (m, 2 H), 7,02 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 7,11 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 7,21 - 7,46 (m, 4 H), 12,11 (s, 1 H), 12,24 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 1017,4 (M+H)+.

ABS

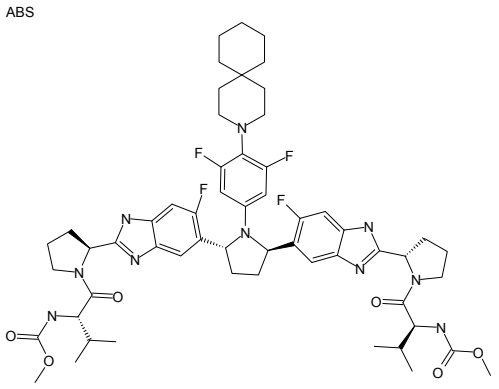


Ejemplo 4.52

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2S,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{6-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,72 - 0,94 (m, J=10,5, 10,5 Hz, 12 H), 1,36 - 1,58 (m, 6 H), 1,77 - 2,28 (m, 14 H), 2,83 (s, 4 H), 3,53 (s, 6 H), 3,82 (s, 4 H), 3,97 - 4,14 (m, 2 H), 4,92 - 5,07 (m, 2 H), 5,09 - 5,20 (m, 2 H), 5,83 - 6,02 (m, 2 H), 7,21 - 7,79 (m, 6 H), 12,14 - 12,44 (m, 2 H); MS (APCI+) m/z 987,8 (M+H)+.

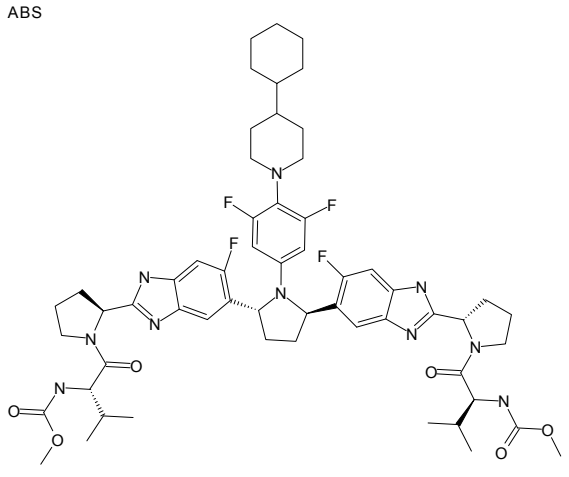
ABS



Ejemplo 4.53

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(3-azaespiro[5,5]undec-3-il)-3,5-difluorofenil]-5-{6-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

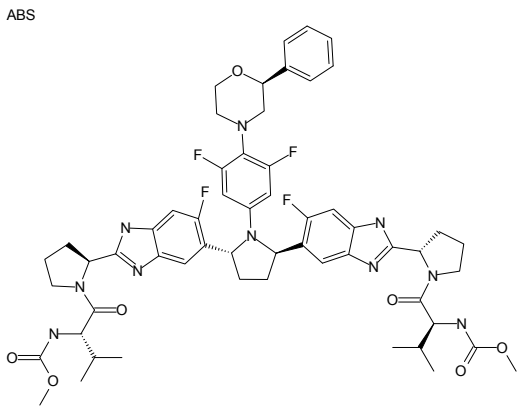
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,64 - 0,94 (m, 12 H), 1,21 - 1,44 (m, 16 H), 1,68 - 2,25 (m, J=78,0 Hz, 12 H), 2,78 (s, 4 H), 3,53 (s, 6 H), 3,80 (s, 4 H), 4,04 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 5,55 (dd, J=19,8, 4,2 Hz, 2 H), 5,79 - 5,99 (m, 2 H), 7,03 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 7,13 (d, J=6,5 Hz, 1 H), 7,24 - 7,48 (m, 4 H), 12,12 (s, 1 H), 12,24 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 1055,4 (M+H)+.



Ejemplo 4.54

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(4-ciclohexilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil]-5-{6-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

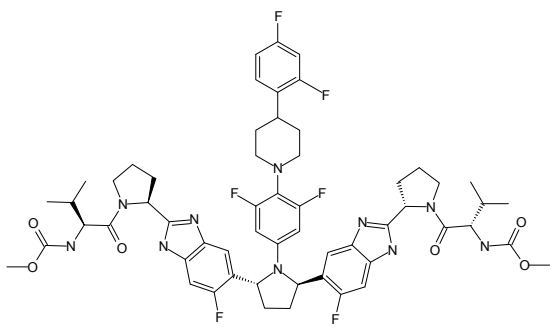
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,65 - 0,97 (m, 12 H), 0,98 - 1,33 (m, 10 H), 1,50 - 2,25 (m, 20 H), 2,72 - 2,91 (m, 4 H), 3,53 (s, 6 H), 3,79 (s, 4 H), 4,04 (t, J=8,1 Hz, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 5,54 (dd, J=14,7, 6,7 Hz, 2 H), 5,79 - 5,97 (m, 2 H), 7,03 (d, J=6,7 Hz, 1 H), 7,13 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 7,24 - 7,46 (m, 4 H), 12,11 (s, 1 H), 12,23 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 1069,5 (M+H)+.



Ejemplo 4.55

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-difluoro-4-[(2S)-2-fenilmorfolin-4-il]fenil}-5-{6-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

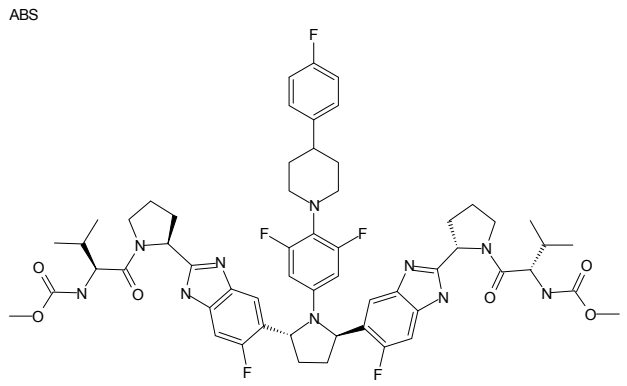
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,60 - 0,95 (m, 12 H), 1,64 - 2,08 (m, 10 H), 2,09 - 2,25 (m, 4 H), 2,70 - 3,18 (m, 4 H), 3,53 (s, 6 H), 3,64 - 3,86 (m, 4 H), 3,91 (d, J=11,4 Hz, 1 H), 4,03 (t, J=8,2 Hz, 2 H), 4,48 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 5,43 - 5,69 (m, 2 H), 5,80 - 6,03 (m, 2 H), 7,03 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=6,7 Hz, 1 H), 7,20 - 7,45 (m, 10 H), 12,10 (s, 1 H), 12,24 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 1065,4 (M+H)+.



Ejemplo 4.56

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{4-[4-(2,4-difluorofenil)piperidin-1-il]-3,5-difluorofenil}-5-{6-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

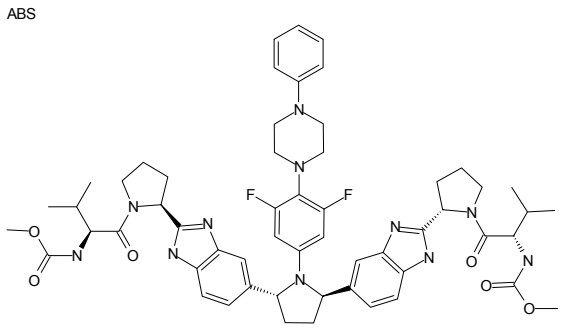
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,68 - 0,92 (m, 14 H), 1,58 - 2,08 (m, 11 H), 2,09 - 2,27 (m, 4 H), 2,71 - 3,14 (m, 6 H), 3,52 (s, 6 H), 3,68 - 3,89 (m, 4 H), 3,98 - 4,10 (m, 2 H), 5,05 - 5,17 (m, 2 H), 5,48 - 5,68 (m, 2 H), 5,83 - 5,99 (m, 2 H), 6,95 - 7,08 (m, 2 H), 7,09 - 7,21 (m, 2 H), 7,25 - 7,46 (m, 5 H), 12,06 - 12,39 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 1099,3 (M+H)+.



Ejemplo 4.57

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]fenil}-5-{6-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

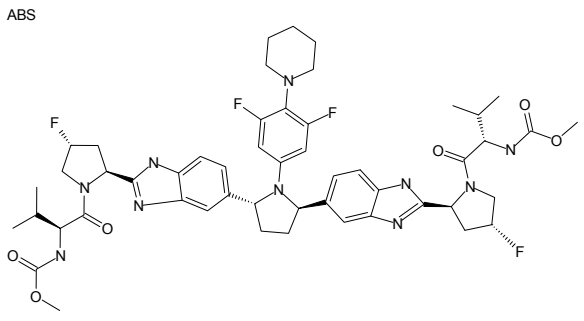
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,67 - 0,93 (m, 14 H), 1,53 - 2,09 (m, 11 H), 2,10 - 2,25 (m, 4 H), 2,83 - 3,15 (m, 6 H), 3,53 (s, 6 H), 3,69 - 3,88 (m, 4 H), 3,98 - 4,10 (m, 2 H), 5,05 - 5,17 (m, 2 H), 5,48 - 5,67 (m, 2 H), 5,83 - 5,99 (m, 2 H), 6,99 - 7,20 (m, 4 H), 7,22 - 7,47 (m, 6 H), 12,02 - 12,47 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 1081,4 (M+H)+.



Ejemplo 4.58

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

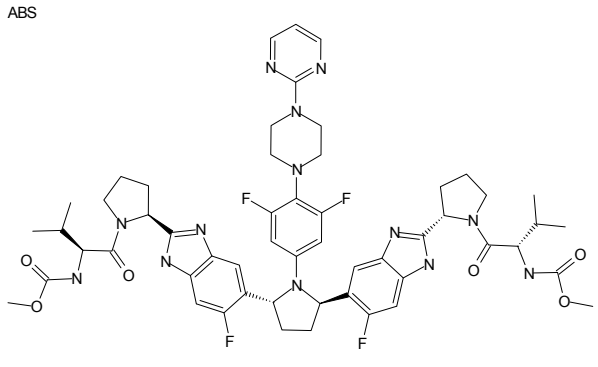
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,72 - 0,95 (m, 12 H) 1,69 (s, 1 H) 1,84 - 2,11 (m, 2 H) 2,20 (s, 4 H) 2,97 (s, 4 H) 3,09 (s, 4 H) 3,54 (s, 6 H) 3,82 (s, 4 H) 4,03 (q, J=7,05 Hz, 6 H) 5,15 (s, 2 H) 5,39 (s, 2 H) 5,95 (s, 2 H) 6,75 (s, 2 H) 6,90 (d, J=8,24 Hz, 2 H) 7,08 (t, 2 H) 7,17 (t, J=7,92 Hz, 2 H) 7,30 (s, 2 H) 7,48 (s, 2 H) 7,66 (s, 2 H) 7,92 (s, 2 H) 12,09 (s, 2 H); MS (ESI+) m/z 1028,4, (ESI-) m/z 1026,4 (M-H)-.



Ejemplo 4.59

{(2S)-1-[(2S,4R)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2S,4R)-4-fluoro-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}-4-fluoropirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

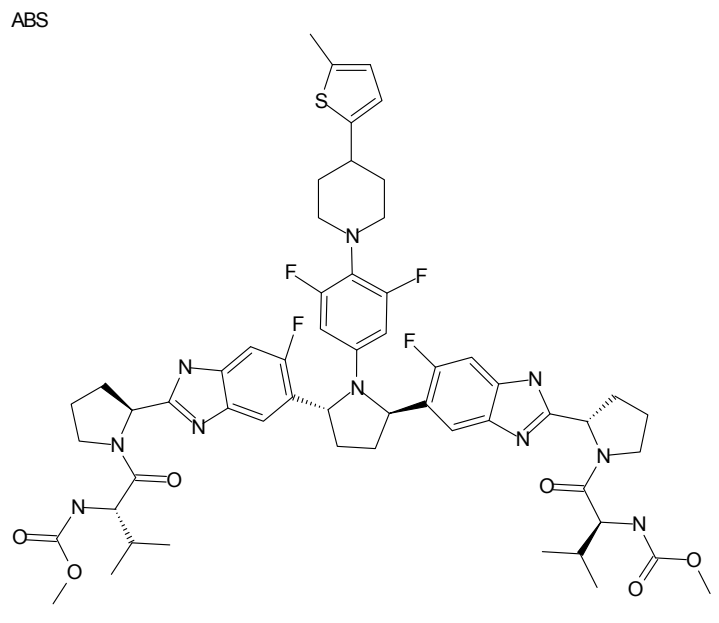
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,76 (m,16 H) 0,89 (m, 3 H) 1,45 (m, 5 H) 1,70 (m, 2 H) 1,85 (m, 1 H) 2,76 (d, 2 H) 3,17 (d, J=5,10 Hz, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,87 - 4,13 (m, 4 H) 4,31 (m, 1 H) 5,17 (d, 2 H) 5,36 (m, 3 H) 5,57 (s, 1 H) 5,89 (d, 2 H) 7,09 (m, 2 H) 7,18 - 7,25 (m, 1 H) 7,29 (m, 3 H) 7,48 (m, 3 H) 12,22 (s, 2 H); MS (ESI+) m/z 987,4, (ESI-) m/z 985,2 (M-H)-.



Ejemplo 4.60

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il]fenil}-5-{6-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,67 - 0,93 (m, 12 H) 1,99 (m, 16 H) 2,18 (m, 4 H) 2,87 (m, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,56 m, 2H) 3,74 (m, 10 H) 5,11 (m, 2 H) 5,53 (m, 2 H) 5,90 (m, 2 H) 6,60 (t, J=4,72 Hz, 1 H) 7,04 (m, 2 H) 7,32 (m, 4 H) 8,33 (d, J=4,77 Hz, 2 H) 12,14 (s, 1 H) 12,22 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 1066,4, (ESI-) m/z 1064,1 (M-H)-.

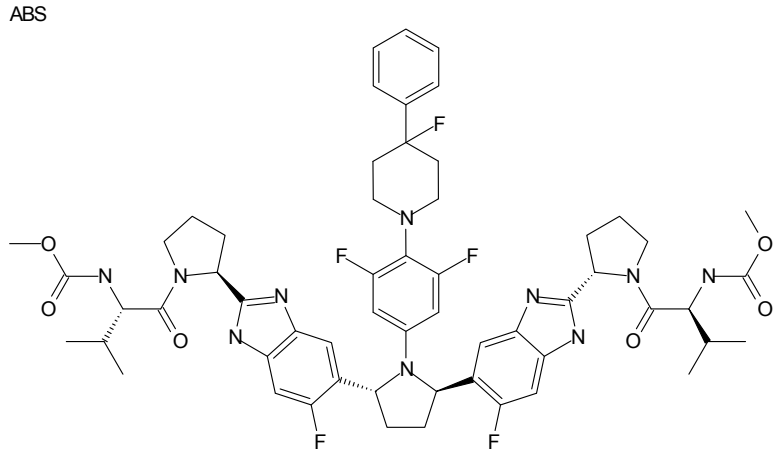


Ejemplo 4.61

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(5-metil-2-tienil)piperidin-1-il]fenil}-5-{6-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) ppm 0,71 - 0,98 (m, 12 H), 1,49 - 2,31 (m, 18 H), 2,42 (s, 3 H), 2,87 - 3,11 (m, J=14,1 Hz, 5 H), 3,59 (s, 6 H), 3,77 - 3,94 (m, J=9,1 Hz, 4 H), 4,05 - 4,17 (m,

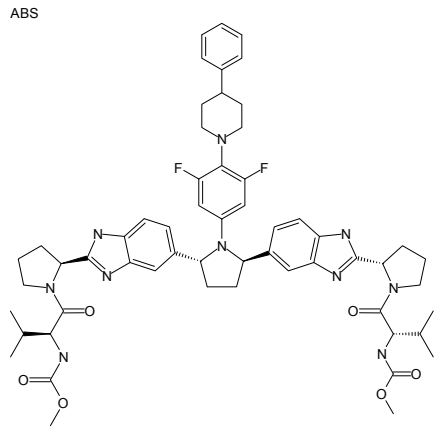
2 H), 5,08 - 5,26 (m, 2 H), 5,53 - 5,74 (m, 2 H), 5,89 - 6,05 (m, 2 H), 6,64 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 6,68 (d, J=3,5 Hz, 1 H), 7,04 - 7,14 (m, 1 H), 7,16 - 7,25 (m, 1 H), 7,31 - 7,53 (m, 4 H), 12,09 - 12,23 (m, 1 H), 12,26 - 12,41 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 1083,3 (M+H).



Ejemplo 4.62

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fluoro-4-fenilpiperidin-1-il)fenil]-5-{6-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

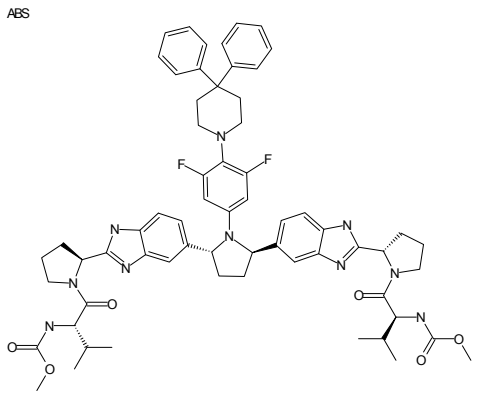
1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 0,84 - 0,69 (m, 12H), 0,90 - 0,84 (m, 2H), 1,93 - 1,76 (m, 7H), 2,00 (dd, J = 6,8, 14,5, 8H), 2,23 - 2,12 (m, 5H), 3,52 (s, 6H), 3,87 - 3,73 (m, 4H), 4,08 - 3,97 (m, 2H), 5,16 - 5,06 (m, 2H), 5,65 - 5,48 (m, 2H), 5,99 - 5,86 (m, 2H), 7,06 (d, J = 6,7, 1H), 7,15 (d, J = 6,9, 1H), 7,31 (d, J = 7,0, 3H), 7,36 (d, J = 7,7, 2H), 7,41 (t, J = 7,6, 4H), 12,19 (d, J = 44,3, 2H). MS (ESI) m/z 1081 $(M+H)^+$.



Ejemplo 5.1

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

En un balón de 250 ml enfriado en un baño de hielo se agregó (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol) (2,57 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,945 g, 5,40 mmol) e hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (0,984 g, 6,43 mmol) en DMF (25 mL) para dar una solución anaranjada. Se agregaron 4-Metilmorfolina (2,83 mL, 25,7 mmol) y clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (1,232 g, 6,43 mmol) , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se diluyó en EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con NaHCO3 saturado acuoso, H2O, y NaCl saturado. La capa orgánica se trató con 3-mercaptopropilo silica durante 1 hora, se secó (Na2SO4), se filtró y se concentró hasta obtener una espuma amarilla (2,74 g). La purificación mediante cromatografía flash en un cartucho de 120 de sílice eluyendo con 2-5% metanol en diclorometano dio 1,7 g (61%) del compuesto del título como un polvo amarillo. El compuesto del título se puede volver a purificar por recristalización a partir de acetonitrilo. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,73 - 0,91 (m, 12 H) 1,60 - 1,74 (m, 6 H) 1,86 - 2,04 (m, 6 H) 2,17 - 2,30 (m, 4 H) 2,52 - 2,53 (m, 4 H) 2,84 - 3,02 (m, 4 H) 3,52 - 3,56 (m, 6 H) 3,78 - 3,87 (m, 3 H) 4,00 - 4,12 (m, 2 H) 5,10 - 5,18 (m, 2 H) 5,32 - 5,42 (m, 2 H) 5,88 - 5,95 (m, 2 H) 7,05 - 7,33 (m, 11 H) 7,41 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 11,97 - 12,30 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 1027 (M+H)+.



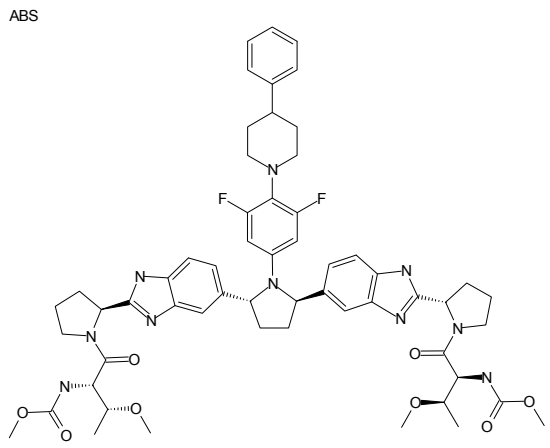
Ejemplo 5.2

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

En un balón de 100 ml se agregó (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4,4-difenilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol) (0,385 g, 0,488 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,180 g, 1,025 mmol), e hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (0,187 g, 1,220 mmol) en DMF (25 mL) para dar una solución anaranjada. Se agregaron 4-Metilmorfolina (0,537 mL, 4,88 mmol) y clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (0,234 g, 1,220 mmol) , y la mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se diluyó con EtOAc. La solución orgánica se lavó en forma secuencial con NaHCO3 saturado, H2O, y NaCl saturado. La capa orgánica se trató con 3-mercaptopropilo silica durante 1 hora, se secó (Na2SO4), se filtró y se concentró hasta obtener una espuma amarilla. La purificación mediante cromatografía flash en un cartucho de sílice de 24 g eluyendo con 2-7% metanol en CH2Cl2 dio material 99% puro determinado por HPLC. Una segunda cromatografía de fracciones seleccionadas en un cartucho de 12 g de sílice eluyendo con 2-5% metanol en CH2Cl2 dio el compuesto del título como un sólido de color crema (100 mg, 17%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,76 - 0,91 (m, 12 H) 1,68 (d, J=4,01 Hz, 2 H) 1,85 - 2,07 (m, 6 H) 2,19 (s, 4 H) 2,38 (s, 4 H) 2,86 (s, 4 H) 3,54 (s, 6 H) 3,82 (s, 4 H) 4,06 (t, J=8,35 Hz, 2 H) 5,10 - 5,17 (m, 2 H) 5,34 (d, J=7,16 Hz, 2 H) 5,85 (d, J=12,79 Hz, 2 H) 6,84 - 7,54 (m, 20 H) 12,06 (d, J=18,98 Hz, 2 H); MS (ESI+) m/z 1103 (M+H)+.

ABS

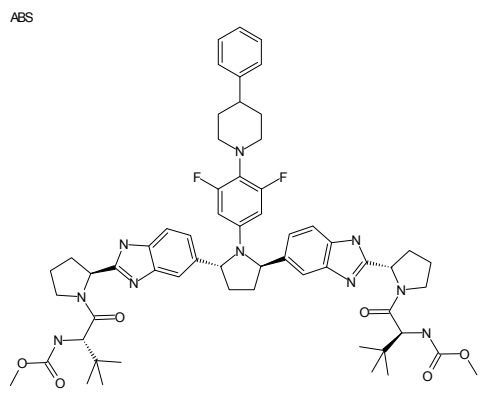


Ejemplo 5.3

{(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]-5-(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il}-1H-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Se disolvió clorhidrato de (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-Difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol) (0,12 g) en dimetil sulfóxido (2 mL) y se trató con diisopropiletilamina (0,195 mL, 1,12 mmol) a temperatura ambiente seguido por ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico (0,059 g, 0,307 mmol) y HATU (0,112 g, 0,293 mmol). Luego de 1 hora, la solución se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano, se concentró y se purificó mediante cromatografía, eluyendo con 0-8% metanol en diclorometano para dar 0,071 g de un sólido amarillo (48%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 1,03 (dd, J=18,22, 6,18 Hz, 6 H) 1,63 - 1,72 (m, 6 H) 1,99 - 2,08 (m, 6 H) 2,15 - 2,26 (m, 6 H) 2,87 - 3,00 (m, 2 H) 3,10 (s, 3 H) 3,15 (s, 3 H) 3,17 - 3,20 (m, 1 H) 3,43 - 3,52 (m, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 3,79 - 3,89 (m, 4 H) 4,25 - 4,30 (m, 2 H) 5,11 - 5,18 (m, 2 H) 5,35 - 5,42 (m, 2

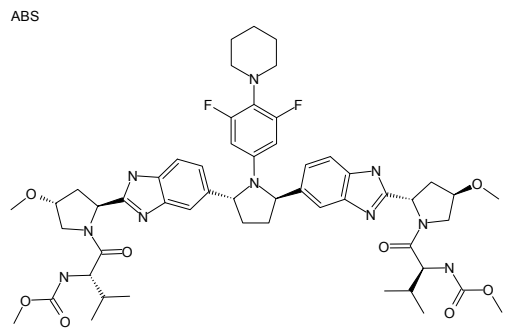
H) 5,87 - 5,95 (m, 2 H) 7,09 (t, J=8,19 Hz, 2 H) 7,12 - 7,32 (m, 9 H) 7,41 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 12,03 (s, 1 H) 12,10 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 1059,4 (M+H)+.



Ejemplo 5.4

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

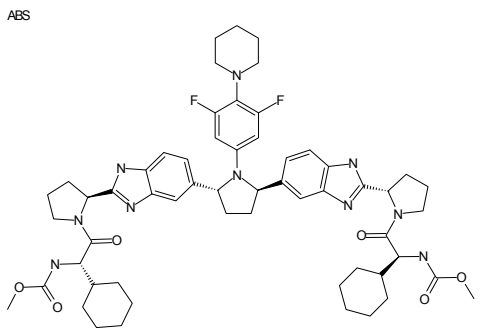
Se disolvió clorhidrato de (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-Difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol) (0,12 g) en dimetil sulfóxido (2 mL) y se trató con diisopropiletilamina (0,195 mL, 1,12 mmol) a temperatura ambiente seguido por ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico (0,058 g, 0,307 mmol) y HATU (0,112 g, 0,293 mmol). Luego de 1 hora, la solución se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se concentraron y se purificó mediante cromatografía, eluyendo con 0-6% metanol en diclorometano para dar el compuesto del título (0,065 g, 44%) como un sólido amarillo . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,89 (d, J=13,88 Hz, 18 H) 1,61 - 1,73 (m, 8 H) 1,95 - 2,08 (m, 4 H) 2,15 - 2,24 (m, 6 H) 2,86 - 3,02 (m, 4 H) 3,55 (s, 6 H) 3,78 - 3,85 (m, 4 H) 4,23 (dd, J=8,89, 4,66 Hz, 2 H) 5,13 - 5,22 (m, 2 H) 5,33 - 5,43 (m, 2 H) 5,92 (dd, J=12,85, 2,98 Hz, 2 H) 7,05 - 7,18 (m, 4 H) 7,20 - 7,29 (m, 5 H) 7,33 (s, 1 H) 7,42 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 12,05 (d, J=1,63 Hz, 1 H) 12,09 (d, J=1,30 Hz, 1 H); MS (ESI+) m/z 1055,4 (M+H)+.



Ejemplo 5.5

{(2S)-1-[(2S,4R)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2S,4R)-4-metoxi-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}-4-metoxipirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Se disolvió (S,R)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-Difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((2S,4R)-4-metoxipirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol) (0,20g, 0,287 mmol) en dimetil sulfóxido (3 mL) y se trató con diisopropiletilamina (0,400 mL, 2,29 mmol) a temperatura ambiente seguido por ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,111 g, 0,631 mmol) y HATU (0,229 g, 0,603 mmol). Luego de 2 horas, la solución se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía, eluyendo con 0-6% metanol en diclorometano para dar el compuesto del título (0,163 g, 56%) como un sólido amarillo. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,71 - 0,84 (m, 12 H) 1,35 - 1,49 (m, 8 H) 1,69 (d, J=5,42 Hz, 2 H) 1,83 - 1,94 (m, 2 H) 2,22 - 2,32 (m, 4 H) 2,76 (s, 4 H) 3,29 (s, 6 H) 3,54 (s, 6 H) 3,87 (dd, J=11,11, 3,85 Hz, 2 H) 4,03 (q, J=7,05 Hz, 4 H) 4,21 (s, 2 H) 5,02 - 5,15 (m, 2 H) 5,36 (d, J=3,25 Hz, 2 H) 5,84 - 5,94 (m, 2 H) 7,04 - 7,11 (m, 2 H) 7,19 (s, 1 H) 7,27 - 7,34 (m, 3 H) 7,41 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 7,48 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 12,13 (s, 1 H) 12,19 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 1011,6 (M+H)+.

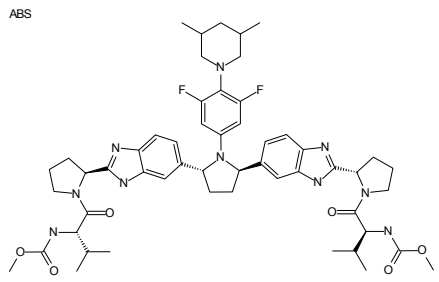


Ejemplo 5.6

({(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{1H-benzimidazol-5,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(1S)-1-ciclohexil-2-oxoetan-2,1-diil]})biscarbamato de dimetilo

Se disolvió (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-Difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol) (0,192 g, 0,302 mmol) en dimetil sulfóxido (4 mL) y se trató con diisopropiletilamina (0,421 mL, 2,41 mmol) a temperatura ambiente seguido por ácido (S)-2-ciclohexil-2-(metoxicarbonilamino)acético (0,143 g, 0,663 mmol) y HATU (0,241 g, 0,633 mmol). Luego de 1 hora, la solución se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía, eluyendo con 0-8% metanol en diclorometano para dar el compuesto del título (0,166 g, 53%) como un sólido amarillo. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,80 - 1,12 (m, 8 H) 1,36 - 1,70 (m, 24 H) 1,98 (d, J=4,45 Hz, 4 H) 2,15 - 2,25 (m, 4 H) 2,75 (s, 4 H) 3,52 (s, 6 H) 3,81 (d, J=2,39 Hz, 4 H) 4,08 (q, J=8,57 Hz, 2 H) 5,14 (d, J=4,23 Hz, 2 H) 5,36 (d, J=3,58 Hz, 2 H) 5,82 - 5,93 (m, 2 H) 7,10

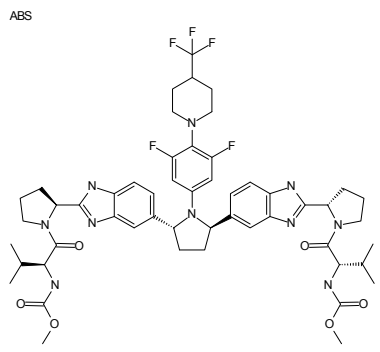
(dd, J=13,93, 8,30 Hz, 2 H) 7,15 - 7,28 (m, 4 H) 7,42 (d, J=7,37 Hz, 1 H) 7,48 (dd, J=8,35, 1,84 Hz, 1 H) 12,00 (s, 1 H) 12,16 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 1031,4 (M+H)+.



Ejemplo 5.7

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Se agregó Diisopropiletilamina (3 mL, 17,18 mmol) a una suspensión de (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol) (1,045 g, 1,572 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,6852 g, 3,91 mmol), y HATU (1,4995 g, 3,94 mmol) en diclorometano (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua (2×), salmuera (1×), y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (2–5% metanol/diclorometano) para dar el compuesto del título (0,7107 g, 46%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,50 (q, J = 11,9, 1H), 0,97 - 0,64 (m, 18H), 1,32 - 1,20 (m, 2H), 1,81 - 1,46 (m, 5H), 2,09 - 1,80 (m, 6H), 2,32 - 2,13 (m, 5H), 2,75 (dd, J = 10,0, 40,2, 2H), 3,18 - 3,05 (m, 1H), 3,54 (s, 6H), 3,82 (s, 4H), 4,14 - 3,95 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,36 (d, J = 7,2, 2H), 5,88 (d, J = 12,8, 2H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 3H), 7,41 (d, J = 8,2, 1H), 7,49 (d, J = 8,2, 1H), 12,37 - 11,98 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 979 $(M+H)^+$.

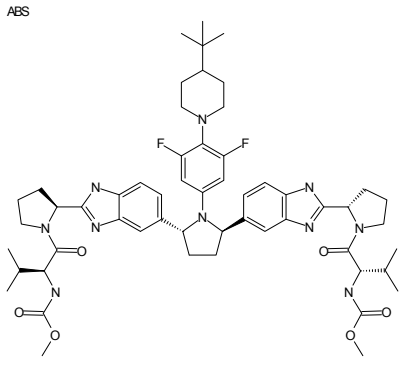


Ejemplo 5.8

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]fenil}-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-

1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Se combinaron tetraclorhidrato de (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-Difluoro-4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol) (250 mg, 0,294 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (113 mg, 0,647 mmol) en DMF anhidro (3 mL) bajo nitrógeno. Se agregaron hidrato de HOBT (113 mg, 0,735 mmol) y EDAC (144 mg, 0,735 mmol) . La solución color ámbar se enfrió a 0 ºC. Se agregó 4-metilmorfolina (0,323 mL, 2,94 mmol) , el baño de frío se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C. Luego de 2 horas, la reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (3×25 mL) y salmuera (25 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO4 anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación por rotación a un sólido color tostado (300 mg). Se disolvió una alícuota (50 mg) de material crudo en 2 mL de acetonitrilo y 2 mL 0,1% TFA en H2O, y se purificó mediante RP-C18 HPLC (Waters Prep LC, módulo de 40 mm con un cartucho Nova-Pak HR C18 6µm 40×100 mm Prep Pak) eluyendo con un gradiente de 30 minutos de 95:5 0,1% TFA en H2O/acetonitrilo a 25:75 0,1% TFA en H2O/acetonitrilo, luego 10 minutos al 100% de acetonitrilo a 20 mL/minuto (fracciones de 10 mL). Las fracciones puras se trataron con NaHCO3 sat acuoso (2 mL/tubo), cada tubo se centrifugó para neutralizar totalmente el TFA, y las soluciones neutralizadas se combinaron en un balón de 250 ml. El acetonitrilo se retiró por evaporación por rotación, y la fase acuosa remanente se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO4 anhidro, se filtró, y se concentró por evaporación por rotación para dar el compuesto del título como un sólido blanco (18 mg). Se volvieron a purificar otros 100 mg como se ha indicado por HPLC prep en dos inyecciones de 50-mg . La purificación mencionada dio el compuesto del título adicional como un sólido blanco (34 mg). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,73 - 0,90 (m, 12 H), 1,23 (s, 1 H), 1,34 - 1,49 (m, 2 H), 1,63 - 1,76 (m, 4 H), 1,83 - 2,04 (m, 6 H), 2,11 - 2,25 (m, 4 H), 2,84 (m, 4 H), 3,52 (s, 6 H), 3,81 (br s, 4 H), 4,00 - 4,09 (m, 2 H), 5,08 - 5,18 (m, 2 H), 5,28 - 5,42 (m, 2 H), 5,89 (d, J=12,79 Hz, 2 H), 7,06 (t, J=7,26 Hz, 2 H), 7,16 - 7,32 (m, 4 H), 7,39 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 7,47 (d, J=8,13 Hz, 1 H), 12,06 (dos s, 2 H); MS (ESI+) m/z 1019 (M+H)+.

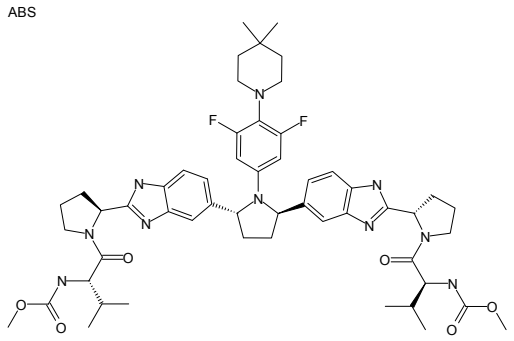


Ejemplo 5.9

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

Se combinaron tetraclorhidrato de (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-tert-Butilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol) (250 mg, 0,298 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (115 mg, 0,656 mmol) en DMF anhidro (3 mL) bajo nitrógeno. Se agregaron hidrato de HOBT (114 mg, 0,745 mmol) y EDAC (146 mg, 0,745 mmol) , y luego la solución color ámbar se enfrió a 0 ºC. Se agregó 4-Metilmorfolina (0,328 mL, 2,98 mmol) , el baño de frío se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (3×25 mL) y salmuera (25 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO4 anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación por rotación a un sólido amarillo. Se pre-purificó por Cromatografía flash en SiO2 (columna Alltech Extract-Clean™ , lecho de 10 g) eluyendo con 3% CH3OH/CH2Cl2 y se obtuvo un sólido amarillo (119 mg). Una alícuota (50 mg) del residuo se disolvió en 2 mL acetonitrilo y 2 mL 0,1% TFA en H2O, y se purificó mediante RP-C18 HPLC (Waters Prep LC, Módulo de 40 mm con cartucho Nova-Pak HR C18 6 µm 40×100 mm Prep Pak) eluyendo con un gradiente de 30 minutos de 95:5 0,1% TFA en H2O/acetonitrilo a 25:75 0,1% TFA en H2O/acetonitrilo, luego de 10 minutos en acetonitrilo al 100% a 20 mL/minuto (fracciones de 10 ml). Las fracciones puras se trataron con NaHCO3 sat acuoso (2 mL/tubo), cada tubo se centrifugó para neutralizar totalmente el TFA, y las soluciones se combinaron en un balón de 250 ml. Los restantes 69 mg de material se purificaron mediante HPLC prep como se describe precedentemente. El las fracciones que contenían el producto puro se trataron con NaHCO3 sat acuoso como se ha descrito y se combinó en el mismo balón de 250-mL . El acetonitrilo se retiró por evaporación por rotación, la fase acuosa remanente se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO4 anhidro, se filtró, y se concentró por evaporación por rotación para dar el compuesto del título como un sólido blanco (56 mg). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,68 - 0,93 (m, 22 H), 1,09 - 1,25 (m, 2 H), 1,53 (d, J=11,93 Hz, 2 H), 1,63 - 1,75 (m, 2 H), 1,80 - 2,08 (m, 7 H), 2,12 - 2,27 (m, 4 H), 2,71 - 2,91 (m, 5 H), 3,54 (s, 6 H), 3,82 (br s, 4 H), 4,06 (t, J=8,35 Hz, 2 H), 5,09 - 5,19 (m, 2 H), 5,30 - 5,44 (m, 2 H), 5,89 (d, J=12,69 Hz, 2 H), 7,02 - 7,11 (m, 2 H), 7,17 - 7,32 (m, 4 H), 7,40 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 7,49 (d, J=8,13 Hz, 1 H), 12,07 (dos s, 2 H); MS (ESI+) m/z 1007 (M+H)+.

ABS

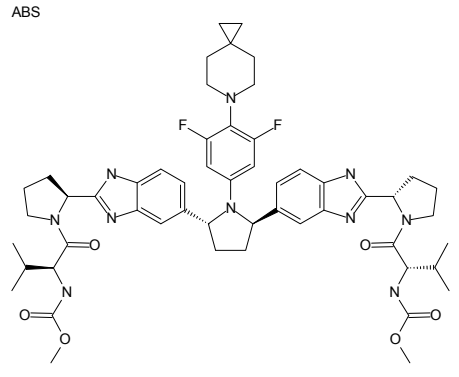


Ejemplo 5.10

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

Se combinaron pentaclorhidrato de (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4,4-Dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol) (250 mg, 0,295 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (109 mg, 0,620 mmol) en DMF anhidro (3 mL) bajo nitrógeno. Se agregaron hidrato de HOBT (104 mg, 0,679 mmol), y EDAC (133 mg, 0,679 mmol) , y luego la solución color ámbar se enfrió a 0 ºC. Se agregó 4-Metilmorfolina (0,325 mL, 2,95 mmol) , el baño de frío se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C. Luego de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), y se lavó con agua (3×25 mL) y salmuera (25 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO4 anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación por rotación a un sólido color tostado. La purificación mediante cromatografía flash en SiO2 (3,8 cm×15 cm) eluyendo con un paso de gradiente de 3% a 4% CH3OH/CH2Cl2 dio el compuesto del título como un sólido (115 mg). Una alícuota (50 mg) se disolvió en 1,5 mL acetonitrilo y 1,5 mL 0,1% TFA en H2O, y se purificó mediante RP-C18 HPLC (Waters Prep LC, módulo de 40 mm con Cartucho Nova-Pak HR C18 6 µm 40x100 mm Prep Pak) eluyendo con un gradiente de 30 minutos de 95:5 0,1% TFA en H2O/acetonitrilo a 25:75 0,1% TFA en H2O/acetonitrilo, luego de 10 minutos a acetonitrilo al 100% a 20 mL/minuto (fracciones de 10 ml). Las fracciones puras se trataron con NaHCO3 sat acuoso (2 mL/tubo), cada tubo se centrifugó para neutralizar totalmente el TFA, y las soluciones se combinaron en un balón de 250 ml. El acetonitrilo se retiró por concentración al vacío. La fase acuosa remanente se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO4 anhidro, se filtró, y se concentró por evaporación por rotación para dar el compuesto del título como un sólido blanco (33 mg). Los restantes 65 mg de producto impuro (de la columna de gel de sílice) se purificaron por RP-C18 HPLC preparativa como se describe precedentemente para obtener compuesto del título adicional como un sólido blanco (33mg). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,75 - 0,91 (m, 12 H), 0,87 (s, 6 H), 1,21 - 1,35 (m, 4 H), 1,63

- 1,77 (m, 2 H), 1,81 - 2,09 (m, 6 H), 2,11 - 2,29 (m, 4 H), 2,49 - 2,59 (m, 2 H), 2,76 (s, 4 H), 3,54 (s, 6 H), 3,82 (br s, 4 H), 4,06 (t, J=8,46 Hz, 2 H), 5,09 - 5,22 (m, 2 H), 5,30 - 5,44 (m, 2 H), 5,89 (d, J=12,79 Hz, 2 H), 7,03 - 7,11 (m, 2 H), 7,17 - 7,32 (m, 4 H), 7,41 (d, J=8,13 Hz, 1 H), 7,49 (d, J=8,02 Hz, 1 H), 12,07 (dos s, 2 H); (ESI+) m/z 979 (M+H)+; MS (ESI-) m/z 977 (M-H)-.

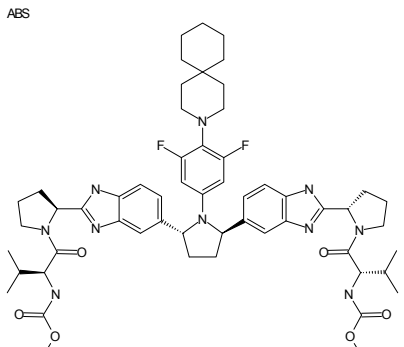


Ejemplo 5.11

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(6-azaespiro[2,5]oct-6-il)-3,5-difluorofenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Se combinaron (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-Difluoro-4-(6-azaespiro[2,5]octan-6-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol) tetraclorhidrato de (250 mg, 0,309 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (119 mg, 0,680 mmol) en DMF anhidro (3 mL) bajo nitrógeno. Se agregaron hidrato de HOBT (118 mg, 0,773 mmol) y EDAC (151 mg, 0,773 mmol), , y luego la solución color ámbar se enfrió a 0 ºC. Se agregó 4-Metilmorfolina (0,340 mL, 3,09 mmol) , el baño de frío se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C. Después de 16,5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), y se lavó con agua (3×25 mL) y salmuera (25 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO4 anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación por rotación a un sólido amarillo. La prepurificación por Cromatografía flash en SiO2 (Columna Alltech Extract-Clean™ , lecho de 10 g) eluyendo con 3% CH3OH/CH2Cl2 para dar un sólido beige (172 mg). Una alícuota (50 mg) se disolvió en 1,5 mL acetonitrilo y 1,5 mL 0,1% TFA en H2O, y se purificó mediante RP-C18 HPLC (Waters Prep LC, módulo de 40 mm con cartucho Nova-Pak HR C18 6 µm 40×100mm Prep Pak) eluyendo con un gradiente de 30 minutos de 95:5 0,1% TFA en H2O/acetonitrilo a 25:75 0,1% TFA en H2O/acetonitrilo, luego de 10 minutos a acetonitrilo al 100% a 20 mL/minuto (fracciones de 10 ml). Las fracciones puras se trataron con NaHCO3 sat acuoso (2 mL/tubo), cada tubo se centrifugó para neutralizar totalmente el TFA, y las soluciones se combinaron en un balón de 250 ml. Se purificaron dos lotes adicionales de 50 mg por HPLC prep como se describe precedentemente, y las fracciones que contenían el producto puro se trataron con NaHCO3 sat acuoso de la misma forma y se combinaron en el mismo balón de 250 ml. El acetonitrilo se

retiró por concentración al vacío, y la fase acuosa remanente se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4 anhidro, se filtró, y se concentró por evaporación por rotación para dar el compuesto del título como un sólido blanco (42 mg). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,22 (s, 4 H), 0,72 - 0,93 (m, 12 H), 1,21 - 1,36 (m, 5 H), 1,61 - 1,78 (m, 2 H), 1,83 - 2,08 (m, 7 H), 2,13 - 2,27 (m, 4 H), 2,81 (br s, 4 H), 3,53 (s, 6 H), 3,82 (br s, 4 H), 4,06 (t, J=8,40 Hz, 2 H), 5,10-5,19 (m, 2 H), 5,29 - 5,45 (m, 2 H), 5,90 (d, J=12,79 Hz, 2 H), 7,02 - 7,32 (m, 6 H), 7,41 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 7,49 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 12,07 (dos s, 2 H); MS (ESI+) m/z 977 (M+H)+.

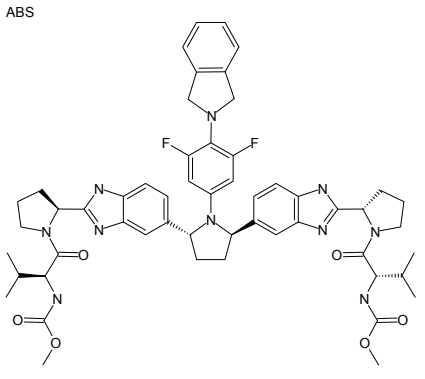


Ejemplo 5.12

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(3-azaespiro[5,5]undec-3-il)-3,5-difluorofenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Se combinaron tetraclorhidrato de (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-Difluoro-4-(3-azaespiro[5,5]undecan-3-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol) (250 mg, 0,294 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (113 mg, 0,646 mmol) en DMF anhidro (3 mL) bajo nitrógeno. Se agregaron hidrato de HOBT (113 mg, 0,735 mmol) y EDAC (144 mg, 0,735 mmol), y luego la mezcla se enfrió a 0 ºC. Se agregó 4-Metilmorfolina (0,323 mL, 2,94 mmol) , el baño de frío se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (3×25 mL) y salmuera (25 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO4 anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación por rotación a una espuma color beige. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash en SiO2 (3,8 cm×15 cm) eluyendo con 4% CH3OH/CH2Cl2 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (82 mg). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,72 - 0,93 (m, 12 H), 1,22 - 1,41 (m, 15 H), 1,63 - 1,74 (m, 2 H), 1,80 - 2,07 (m, 7 H), 2,12 - 2,27 (m, 4 H), 2,75 (s, 4 H), 3,54 (s, 6 H), 3,82 (s, 4 H), 4,06 (t, J=8,40 Hz, 2 H), 5,14 (d, J=1,19 Hz, 2 H), 5,27 - 5,42 (m, 2 H), 5,88 (d, J=12,69 Hz, 2 H), 7,03 - 7,11 (m, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 7,29 (d, J=5,96 Hz, 3 H), 7,40 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 7,49 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 12,07 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 1019 (M+H)+, (ESI-) m/z 1017 (M-H)-.

ABS

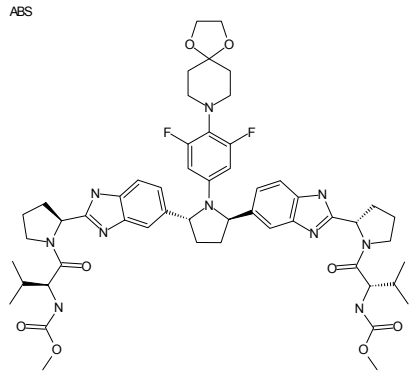


Ejemplo 5.13

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-3,5-difluorofenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Tetraclorhidrato de (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-Difluoro-4-(isoindolin-2-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol) (250 mg, 0,306 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (118 mg, 0,673 mmol) se combinaron en DMF anhidro (3 mL) bajo nitrógeno. Se agregaron hidrato de HOBT (117 mg, 0,765 mmol) y EDAC (150 mg, 0,765 mmol) , luego la solución color ámbar se enfrió a 0 ºC. Se agregó 4-Metilmorfolina (0,337 mL, 3,06 mmol) , el baño de frío se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y esta mezcla se lavó con agua (3×25 mL) y salmuera (25 mL). La fase orgánica a lo largo de se secó a sobre MgSO4 anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación por rotación en un sólido amarillo verdoso. El sólido se purificó mediante cromatografía flash en SiO2 (3,8 cm×15 cm) eluyendo con 4% CH3OH/CH2Cl2 para dar un sólido blanco opaco (104 mg). Una alícuota (52 mg) se disolvió acetonitrilo (2 mL) y 0,1% TFA en H2O (2 mL) y se purificó mediante RP-C18 HPLC (Waters Prep LC, módulo de 40 mm con Cartucho Nova-Pak HR C18 6 µm 40x100 mm Prep Pak) eluyendo con un gradiente de 30 minutos de 95:5 0,1% TFA en H2O/acetonitrilo a 25:75 0,1% TFA en H2O/acetonitrilo, luego de 10 minutos a acetonitrilo al 100% a 20 mL/minuto (fracciones de 10 ml). Las fracciones puras se trataron con NaHCO3 sat acuoso (2 mL/tubo), cada tubo se centrifugó para neutralizar totalmente el TFA, y las soluciones se combinaron en un balón de 500 ml. Los restantes 52 mg de material se purificaron por HPLC prep como se describe precedentemente y las fracciones que contenían el producto puro se trataron con NaHCO3 sat acuoso como se describe precedentemente. Las fracciones que contenían el producto se combinaron en el mismo balón de 500 ml. El acetonitrilo se retiró por evaporación por rotación. La fase acuosa remanente se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4 anhidro, se filtró, y se concentró por evaporación por rotación para dar el compuesto del título como un sólido blanco (88 mg). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ

ppm 0,75 - 0,92 (m, 12 H), 1,61 - 2,08 (m, 8 H), 2,11 - 2,26 (m, 3 H), 2,57 (s, 2 H), 3,54 (s, 6 H), 3,83 (s, 4 H), 4,07 (t, J=8,29 Hz, 2 H), 4,26 - 4,43 (m, 4 H), 5,10 - 5,23 (m, 2 H), 5,33 - 5,50 (m, 2 H), 5,99 (d, J=12,79 Hz, 2 H), 7,09 (t, J=6,83 Hz, 2 H), 7,20 (s, 4 H), 7,22 - 7,37 (m, 4 H), 7,42 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 7,50 (d, J=8,13 Hz, 1 H), 12,09 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 985 (M+H)+, (ESI-) m/z 983 (M-H)-.



Ejemplo 5.14

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-3,5-difluorofenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

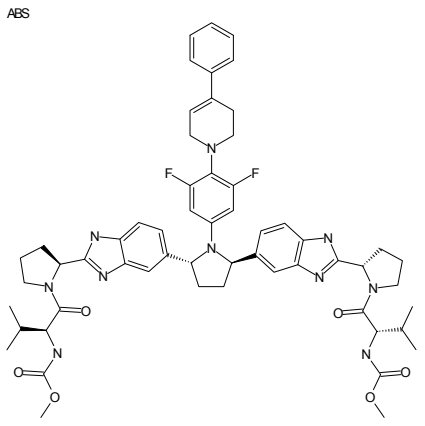
Parte A

El compuesto 8-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano puede transformarse siguiendo los métodos del Procedimiento General 8,1 y el Procedimiento General 9D (PtO2) para obtener (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-amino-4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo .

Parte B

En un balón de 10 ml secado en el horno, se disolvió (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-amino-4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo (200 mg, 0,191 mmol) en tolueno anhidro (2 mL) bajo nitrógeno. Se agregó ácido acético glacial (0,110 mL, 1,914 mmol) , y la solución se agitó en un baño de aceite a 60 °C. Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 mL), y se lavó con NaHCO3 sat acuoso (25 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO4 anhidro, se filtró, y se concentró por evaporación por rotación para dar el compuesto del título crudo como un sólido color tostado (185 mg). Una alícuota (93 mg) se disolvió en acetonitrilo (2 mL) y 0,1% TFA en H2O (2 mL) y se purificó mediante RP-C18 HPLC (Waters Prep LC, módulo de 40 mm con cartucho Nova Pak HR C18 6 µm 40x100 mm Prep

Pak) eluyendo con un gradiente de 30 minutos de 95:5 0,1% TFA en H2O/acetonitrilo a 25:75 0,1% TFA en H2O/acetonitrilo, luego de 10 minutos a acetonitrilo al 100% a 20 mL/minuto. Las fracciones puras se trataron inmediatamente con NaHCO3 sat acuoso (2 mL/tubo), cada tubo se centrifugó para neutralizar totalmente el TFA, y las soluciones se combinaron en un balón de 500 ml. Los restantes 92 mg se purificaron por HPLC preparativa como se describe precedentemente y las fracciones que contenían el producto puro se trataron con NaHCO3 sat acuoso como se describe precedentemente. Las fracciones adicionales se combinaron en el mismo balón de 500 ml. El acetonitrilo se retiró por evaporación por rotación, y la fase acuosa remanente se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO4 anhidro, se filtró, y se concentró por evaporación por rotación para dar el compuesto del título como un sólido blanco (103 mg). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,73 - 0,94 (m, 12 H), 1,51 - 1,61 (m, 4 H), 1,63 - 1,75 (m, 2 H), 1,83 - 2,10 (m, 8 H), 2,13 - 2,29 (m, 4 H), 2,86 (s, 4 H), 3,54 (s, 6 H), 3,83 (s, 8 H), 4,06 (t, J=8,51 Hz, 2 H), 5,09 - 5,21 (m, 2 H), 5,30 - 5,42 (m, 2 H), 5,90 (d, J=12,69 Hz, 2 H), 7,01 - 7,12 (m, 2 H), 7,17 - 7,32 (m, 4 H), 7,40 (s, 1 H), 7,49 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 11,71 - 12,53 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 1009 (M+H)+, (ESI-) m/z 1007 (M-H)-.



Ejemplo 5.15

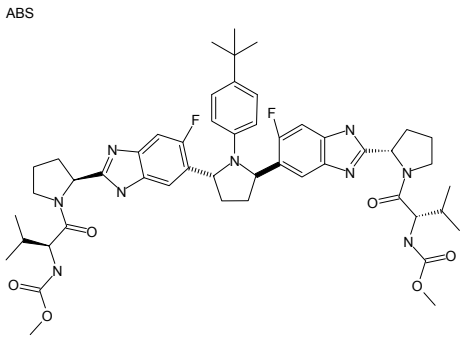
{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Parte A

El compuesto 1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina puede transformarse siguiendo los métodos del Procedimiento General 8,1 y el Procedimiento General 9E para obtener (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-amino-4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo .

Parte B

En un recipiente de base redonda de 5 ml secado en el horno, se disolvió (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-amino-4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo (75 mg, 0,071 mmol) en tolueno anhidro (1 mL) bajo nitrógeno. Se agregó ácido acético glacial (0,041 mL, 0,707 mmol) , y la solución se agitó en un baño de aceite a 60 °C. Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción de color amarillo se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó en EtOAc (50 mL), y se lavó con NaHCO3 sat acuoso (25 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO4 anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación por rotación a un sólido amarillo (~80 mg). El residuo se disolvió en 2 mL acetonitrilo y 2 mL 0,1% TFA en H2O, y se purificó mediante RP-C18 HPLC (Waters Prep LC, módulo de 40 mm con Cartucho Nova-Pak HR C18 6 µm 40x100 mm Prep Pak) eluyendo con un gradiente de 30 minutos de 95:5 0,1% TFA en H2O/acetonitrilo a 25:75 0,1% TFA en H2O/acetonitrilo, luego de 10 minutos a acetonitrilo al 100% a 20 mL/minuto (fracciones de 10 ml). Las fracciones puras se trataron con NaHCO3 sat acuoso (2 mL/tubo), cada tubo se centrifugó para neutralizar totalmente el TFA, y las soluciones se combinaron en un balón de 250 ml. El acetonitrilo se retiró por evaporación por rotación, y la fase acuosa remanente se extrajo con EtOAc (2×50 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO4 anhidro, se filtró, y se concentró por evaporación por rotación para dar el producto como un sólido blanco opaco (34 mg). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,76 - 0,94 (m, 12 H), 1,70 (d, J=4,55 Hz, 2 H), 1,83 - 2,10 (m, 6 H), 2,11 - 2,26 (m, 3 H), 2,44 (s, 1 H), 2,56 (s, 4 H), 3,09 (s, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 3,54 (s, 6 H), 3,82 (s, 4 H), 4,07 (t, J=8,35 Hz, 2 H), 5,09 - 5,22 (m, 2 H), 5,30 - 5,46 (m, 2 H), 5,95 (d, J=12,90 Hz, 2 H), 6,09 (s, 1 H), 7,04 - 7,17 (m, 2 H), 7,19 - 7,25 (m, 2 H), 7,26 - 7,34 (m, 5 H), 7,36 - 7,45 (m, 3 H), 7,50 (d, J=8,35 Hz, 1 H), 11,71 - 12,63 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 1025 (M+H)+, (ESI-) m/z 1023 (M-H)-.



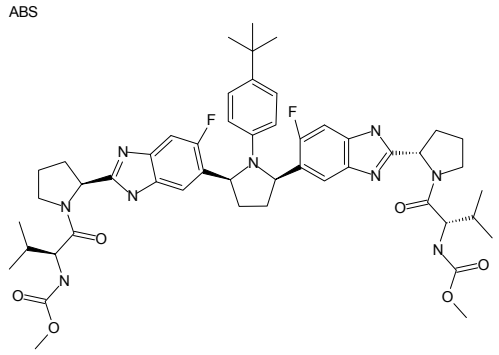
Ejemplo 6.1

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-{5-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-6-

fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

A 6,6'-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{5-fluoro-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol} se agregó DMF (1,0 mL) seguido por N-metilmorfolina (0,045mL, 0,41 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (15mg, 0,09 mmol), EDC (20mg, 0,1 mmol) y HOBT (16mg, 0,1 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H2O y salmuera, se secó (Na2SO4), se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía HPLC en fase reversa (5-100% CH3CN/0,1%TFA-H2O); las fracciones deseadas se neutralizaron con solución acuosa de NaHCO3 , se extrajo con EtOAc, se secó, se filtró y evaporo el solvente para dar el compuesto del título (6,7mg, 7,2 µmol, 18%): 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 10,48 (m, 1H) 10,25 (m, 1H) 7,39 (m, 1H) 7,14 (m, 1H) 6,98 (m, 3H) 6,29 (m, 1H) 5,54 (br s, 1H) 5,34 (br s, 4H) 4,31 (m, 1H) 3,82 (m, 2H) 3,70 (s, 6H) 3,51-3,65 (m, 2H) 3,03 (br s, 2H) 2,51 (br s, 2H) 2,23-2,40 (m, 2H) 2,14 (m, 4H) 1,95 (m, 4H) 1,27 (m, 2H) 1,09-1,23 (m, 9H) 1,07 (m, 3H) 0,87 (m, 9H) 0,67-0,79 (m, 2H); MS (ESI) m/z 924 (M+H)+.

ABS



Ejemplo 6.2

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-{5-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

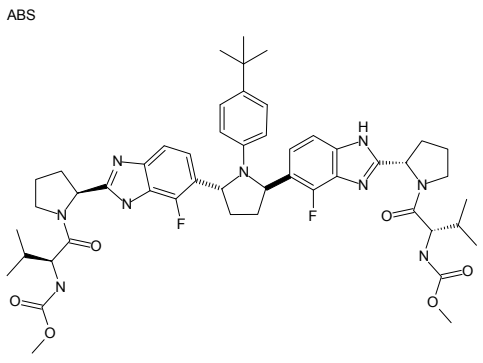
Con la purificación por HPLC del Ejemplo 6.1, también se obtuvo el isómero cis (6,4mg, 6,9µmol, 17%) : 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 11,62 (s, 1H) 11,37 (s, 1H) 7,45-7,55 (m, 3H) 7,36 (d, 1H) 7,04 (d, 2H) 6,92 (d, 1H) 6,77 (d, 1H) 6,41 (d, 2H) 5,36-5,40 (m, 2H) 5,33 (m, 1H) 5,07 (t, 1H) 3,98-4,07 (m, 1H) 3,93 (m, 1H) 3,74-3,86 (m, 2H) 3,72 (m, 1H) 3,59 (m, 2H) 2,80 (m, 1H) 2,50 (s, 6H) 2,32 (s, 4H) 1,86-2,27 (m, 7H) 1,78 (m, 1H) 1,17 (s, 9H) 0,86-1,01 (m, 9H); MS (ESI) m/z 924 (M+H)+.

Los siguientes compuestos ejemplificativos 6,3-6,11 se pueden preparar a partir de la amina intermediaria apropiada que se indica siguiendo en general el método del Ejemplo 6.1:

Aminas intermediarias:

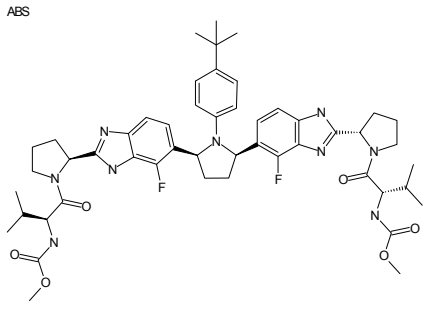
6,6'-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{7-fluoro-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-

benzimidazol} (Nomenclatura ACD v12);
6,6'-[(2R,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{7-fluoro-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol} (Nomenclatura ACD v12);
6,6'-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{7-cloro-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol} (Nomenclatura ACD v12);
6,6'-[(2R,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{7-cloro-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol} (Nomenclatura ACD v12);
6,6'-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{7-metil-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol} (Nomenclatura ACD v12);
6,6'-[(2R,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{7-metil-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol} (Nomenclatura ACD v12);
6,6'-{(2R,5R)-1-[3-fluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{5-fluoro-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol} (Nomenclatura ACD v12);
6,6'-{(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{5-fluoro-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol} (Nomenclatura ACD v12); y
6,6'-{(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{5-fluoro-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol} (Nomenclatura ACD v12).



Ejemplo 6.3

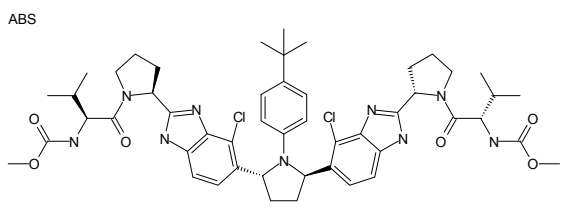
{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-{7-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-4-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo
1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 10,41-10,64 (m, 2H) 6,84-7,06 (m, 6H) 6,25-6,36 (m, 2H) 5,55-5,68 (m, 1H) 5,25-5,46 (m, 4H) 4,27-4,40 (m, 1H) 3,79-3,92 (m, 2H) 3,71 (s, 6H) 3,56-3,67 (m, 2H) 3,03-3,27 (m, 2H) 1,83-2,66 (m, 10H) 1,14 (s, 9H) 0,77-1,31 (m, 14H); MS (ESI) m/z 924 (M+H)+.



Ejemplo 6.4

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-{7-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-4-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

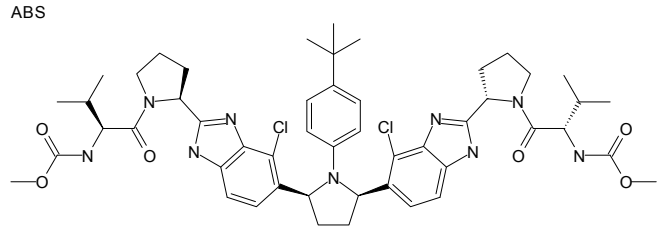
1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 10,54-10,71 (m, 2H) 7,54-7,68 (m, 2H) 7,00-7,21 (m, 4H) 6,43-6,54 (m, 2H) 5,27-5,50 (m, 4H) 5,20 (br s, 2H) 4,29-4,42 (m, 1H) 3,80-3,94 (m, 2H) 3,71 (s, 6H) 3,59-3,69 (m, 2H) 3,04-3,29 (m, 2H) 1,86-2,66 (m, 10H) 1,18 (s, 9H) 0,79-1,33 (m, 14H); MS (ESI) m/z 924 (M+H)+.



Ejemplo 6.5

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

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,70 (s, 0H), 12,39 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 26,1, 8,1, 3H), 6,91 (d, J = 37,0, 4H), 6,08 (d, J = 7,9, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,10 (d, J = 5,2, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,52 (d, J = 14,1, 6H), 3,17 (d, J = 5,2, 1H), 2,30 – 2,10 (m, 2H), 2,00 (s, 4H), 1,77 (s, 1H), 1,23 (s, 1H), 1,18 – 1,01 (m, 9H), 1,01 – 0,72 (m, 11H); MS (APCI+) m/z 958,76 (M+H)+.

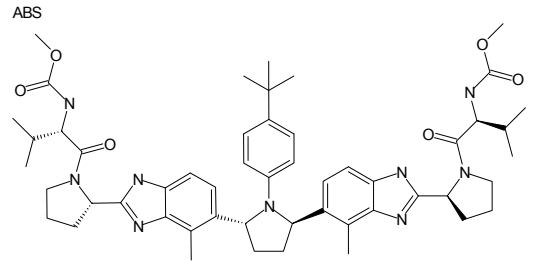


Ejemplo 6.6

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-{4-cloro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-

[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-4-cloro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

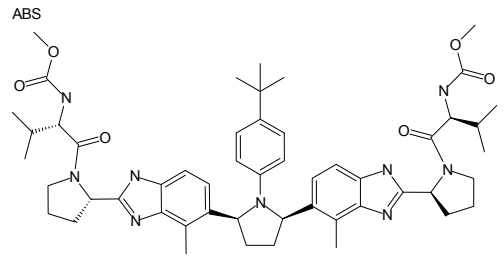
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,45 (s, 1H), 8,06 (d, J = 3,3, 1H), 7,68 (d, J = 8,6, 2H), 7,48 (t, J = 12,5, 2H), 7,31 (d, J = 8,2, 2H), 7,00 (d, J = 8,1, 2H), 6,20 (d, J = 8,7, 2H), 5,16 (d, J = 32,0, 4H), 4,66 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,56 (d, J = 8,1, 6H), 2,30 – 2,09 (m, 5H), 2,02 (s, 7H), 1,80 (s, 2H), 1,23 (s, 2H), 1,09 (s, 9H), 1,00 – 0,78 (m, 12H); MS(APCI+) m/z 958,64 (M+H)+.



Ejemplo 6.7

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

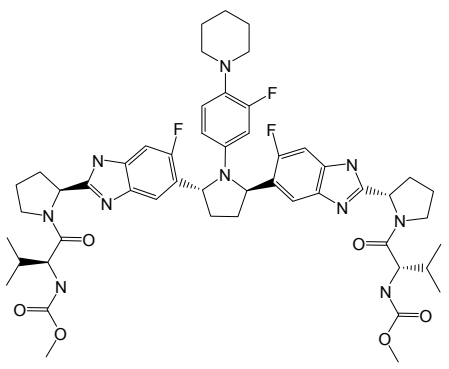
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,78 - 1,05 (m, 14 H), 1,06 (s, 9 H), 1,86 - 2,06 (m, 8 H), 2,09 - 2,31 (m, 4 H), 2,58 - 2,72 (m, 6 H), 3,54 (s, 6 H), 3,79 - 3,93 (m, 4 H), 4,02 - 4,17 (m, 2 H), 5,11 - 5,23 (m, 2 H), 5,42 - 5,51 (m, 2 H), 6,02 - 6,12 (m, 2 H), 6,71 - 6,83 (m, 2 H), 6,83 - 6,96 (m, 2 H), 7,04 - 7,19 (m, 2 H), 7,24 - 7,35 (m, 2 H), 11,84 - 12,26 (m, 2 H).



Ejemplo 6.8

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

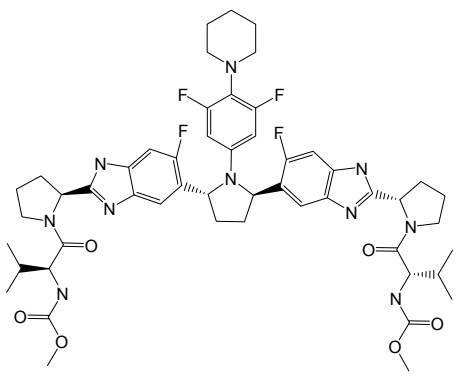
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,79 - 1,06 (m, 12 H), 1,23 (s, 9 H), 1,87 - 2,31 (m, J=30,69 Hz, 12 H), 2,58 - 2,65 (m, J=3,25 Hz, 6 H), 3,55 (s, 6 H), 3,81 - 3,96 (m, 4 H), 4,01 - 4,19 (m, 2 H), 4,92 (s, 2 H), 5,12 - 5,26 (m, 2 H), 6,14 - 6,26 (m, 2 H), 6,86 - 7,02 (m, 2 H), 7,22 - 7,39 (m, 4 H), 7,57 - 7,79 (m, 2 H), 11,90 - 12,32 (m, 2 H); MS (ESI) m/z = 916,4 (M+H)+.



Ejemplo 6.9

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-fluoro-5-{(2R,5R)-5-{6-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}-1-[3-fluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2-il}-1H-benzimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 10,21-10,67 (m, 2H) 6,55-7,99 (m, 6H) 5,95-6,14 (m, 1H) 5,19-5,56 (m, 6H) 4,25-4,39 (m, 1H) 3,77-3,92 (m, 2H) 3,70 (s, 6H) 3,42-3,76 (m, 3H) 2,95-3,17 (m, 2H) 2,64-2,95 (m, 2H) 2,43-2,64 (m, 1H) 1,78-2,42 (m, 11H) 0,62-1,78 (m, 18H); MS (ESI) m/z 969 (M+H)+.

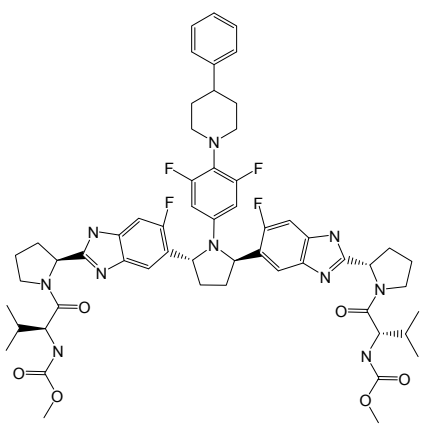


Ejemplo 6.10

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{6-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

A una solución de 6,6'-{(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{5-fluoro-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol} (64 mg, 0,095 mmol) en DMF (2378 µL) se agrego ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (35,0 mg, 0,200 mmol), EDC (45,6 mg, 0,238 mmol), HOBT (36,4 mg, 0,238 mmol) y N-metilmorfolina (105 µL, 0,951 mmol), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H2O y salmuera, se secó (MgSO4), se filtró y se concentró. El material crudo se disolvió en 1:1 CH3CN:0,1% TFA/H2O y se purificó mediante HPLC (C18, 0-100% CH3CN/0,1%TFA/H2O). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se basificaron con solución saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajeron con

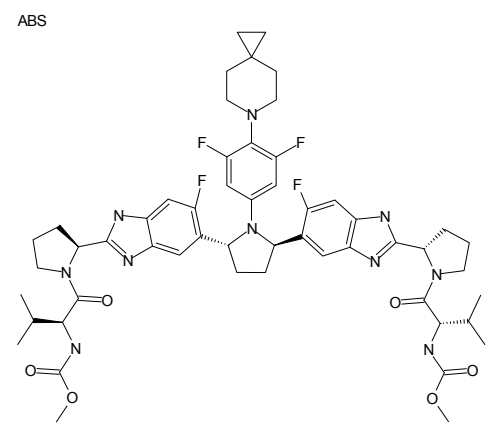
EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO4), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (43,3 mg, 0,044 mmol, 46,1 % de rendimiento). El compuesto del título también se puede preparar de acuerdo con el procedimiento general 12C como se ha descrito. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 10,25-10,70 (m, 2H) 6,83-7,53 (m, 4H) 5,70-5,91 (m, 2H) 5,20-5,52 (m, 4H) 4,21-4,42 (m, 2H) 3,70 (s, 6H) 3,53-3,94 (m, 6H) 1,75-3,17 (m, 16H) 0,63-1,74 (m, 18H); MS (ESI) m/z 987 (M+H)+.



Ejemplo 6.11

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]-5-{6-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 10,54 (br s, 2H) 7,09-7,33 (m, 9H) 5,77-5,92 (m, 2H) 5,23-5,52 (m, 4H) 4,24-4,39 (m, 2H) 3,79-3,91 (m, 2H) 3,70 (s, 6H) 3,55-3,67 (m, 2H) 2,92-3,21 (m, 5H) 1,73-2,65 (m, 10H) 0,97-1,74 (m, 8H) 0,76-0,96 (m, 12H); MS (ESI) m/z 1063 (M+H)+.

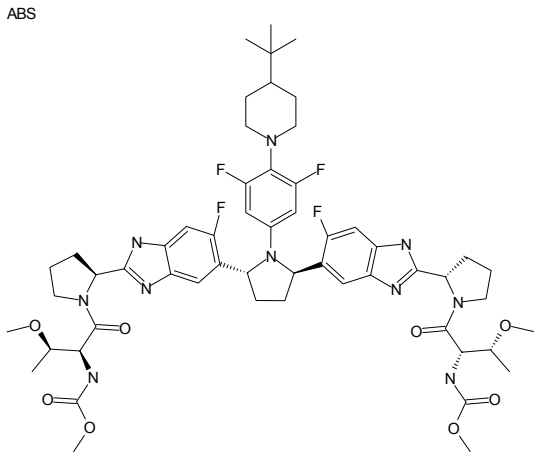


Ejemplo 6.12

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(6-azaespiro[2,5]oct-6-il)-3,5-difluorofenil]-5-{6-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

En un recipiente en forma de pera de 5 ml secado al horno , se disolvió ácido (S)-2-

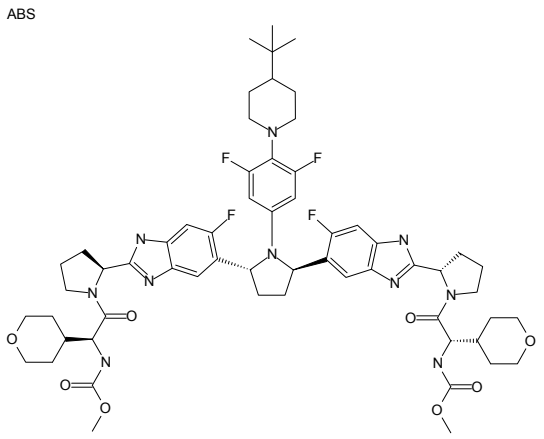
(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (56,6 mg, 0,323 mmol) en CH2Cl2 anhidro (1 mL) bajo nitrógeno, se agregó EDAC (63,2 mg, 0,323 mmol), y se agitó a 20 °C durante 20 min. La solución resultante se agregó por medio de una jeringa hermética al gas a una solución de clorhidrato de (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(6-azaespiro[2,5]octan-6-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol) (91 mg) y diisopropiletilamina (0,188 mL, 1,077 mmol) en CH2Cl2 anhidro (2 mL) bajo nitrógeno, se agregó hidrato de HOBT (49,5 mg, 0,323 mmol), y se agitó a 20 °C durante 1 hr. La reacción se diluyó con CH2Cl2 (50 mL), se lavó con agua (25 mL), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación por rotación para dar una espuma de color amarillo oscuro (~140 mg). Se disolvieron 70 mg del material impuro en 2 mL Acetonitrilo y 2 mL 0,1% TFA en H2O, y se purificó mediante RP-C18 HPLC (Waters Prep LC, módulo de 40mm con cartucho Nova Pak HR C18 6µm 40x100mm Prep Pak) eluyendo con un 30 min gradiente de 95:5 0,1% TFA en H2O/Acetonitrilo a 25:75 0,1% TFA en H2O/Acetonitrilo, luego 10 min con acetonitrilo al 100% a 20 mL/min. Las fracciones puras se trataron con NaHCO3 acuoso saturado (2 mL/tubo), se centrifugó cada tubo para neutralizar totalmente el TFA, y se combinaron las soluciones en un balón de 500 ml. Los 70 mg remanentes se purificaron por HPLC prep como se ha descrito y las fracciones que contenían el producto puro se trataron con NaHCO3 acuoso saturado como se ha descrito y se combinaron en el mismo balón de 500 ml. Removed el acetonitrilo por evaporación por rotación, la fase acuosa remanente se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO4 anhidro, se filtró, y se concentró por evaporación por rotación para dar el producto como un sólido blanco (49 mg, 0,048 mmol). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,24 (s, 4 H), 0,68 - 0,91 (m, 12 H), 1,21 - 1,35 (m, 5 H), 1,67 - 2,07 (m, 9 H), 2,13 - 2,24 (m, 4 H), 2,84 (s, 4 H), 3,53 (s, 6 H), 3,73 - 3,87 (m, 4 H), 3,99 - 4,11 (m, 2 H), 5,02 - 5,23 (m, 2 H), 5,45 - 5,65 (m, 2 H), 5,81 - 5,99 (m, 2 H), 7,04 (d, J=6,07 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=6,94 Hz, 1 H), 7,26 - 7,36 (m, 3 H), 7,41 (dd, J=11,06, 6,18 Hz, 1 H), 11,73 - 12,63 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 1013 (M+H)+; MS (ESI-) m/z 1011 (M-H)-.



Ejemplo 6.13

{(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(4-tert-butilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil]-5-(6-fluoro-2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il}-1H-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Se disolvió ácido (2S,3R)-3-Metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico (65,6 mg, 0,343 mmol) en CH2Cl2 anhidro (1 mL) bajo nitrógeno. Se agregó EDAC (67,1 mg, 0,343 mmol) , y la mezcla se agitó a 20 °C durante 20 minutos. La solución resultante se agregó en una solución de clorhidrato de (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-tert-butilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol) (100 mg) y diisopropilamina (0,200 mL, 1,143 mmol) en CH2Cl2 anhidro (2 mL) bajo nitrógeno. Se agregó hidrato de HOBT (52,5 mg, 0,343 mmol) , y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La reacción se diluyó con CH2Cl2 (50 mL), se lavó con agua (25 mL), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación por rotación para dar una espuma de color amarillo oscuro (140 mg). El material crudo (70 mg) se disolvió en acetonitrilo (2 mL) y 0,1% TFA en H2O (2 mL), y se purificó mediante RP-C18 HPLC (Waters Prep LC, módulo de 40 mm con cartucho Nova-Pak® HR C18 6µm 40×100mm Prep Pak) eluyendo con un gradiente de 10 min de 95:5 0,1% TFA en H2O/acetonitrilo a 25:75 0,1% TFA en H2O/acetonitrilo, luego de 10 minutos a acetonitrilo al 100% a 20 mL/minuto. Las fracciones puras se trataron con NaHCO3 acuoso saturado (2 mL/tubo), cada tubo se centrifugó para neutralizar totalmente el TFA, y las fracciones se combinaron en un balón de 500 ml. Los restantes 70 mg de material se purificaron mediante HPLC prep como se describe precedentemente y las fracciones que contenían el producto puro se trataron con NaHCO3 acuoso saturado como se ha descrito y se combinaron en el mismo balón de 500 ml. El acetonitrilo se retiró por evaporación por rotación, la fase acuosa remanente se extrajo con EtOAc (2×50 mL), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO4 anhidro, se filtró, y se concentró por evaporación por rotación para dar el producto como un sólido blanco (62 mg, 0,057 mmol). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,80 (s, 9 H), 0,92 (d, J=6,07 Hz, 2 H), 0,98 - 1,09 (m, 4 H), 1,12 - 1,22 (m, 2 H), 1,44 - 1,63 (m, 3 H), 1,65 - 1,89 (m, 3 H), 1,91 - 2,10 (m, 4 H), 2,11 - 2,28 (m, 4 H), 2,73 - 2,92 (m, 4 H), 3,04 (d, J=1,73 Hz, 2 H), 3,13 (s, 3 H), 3,25 (d, J=3,47 Hz, 1 H), 3,41 - 3,50 (m, 3 H), 3,53 (s, 6 H), 3,72 - 3,92 (m, 4 H), 4,25 (q, J=7,99 Hz, 2 H), 5,02 - 5,17 (m, 2 H), 5,46 - 5,63 (m, 2 H), 5,79 - 6,00 (m, 2 H), 7,02 (d, J=6,72 Hz, 1 H), 7,08 - 7,18 (m, 2 H), 7,24 (d, J=8,02 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J=10,36, 4,50 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J=11,22, 6,23 Hz, 1 H), 11,84 - 12,63 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 1075 (M+H)+; MS (ESI-) m/z 1073 (M-H)-.



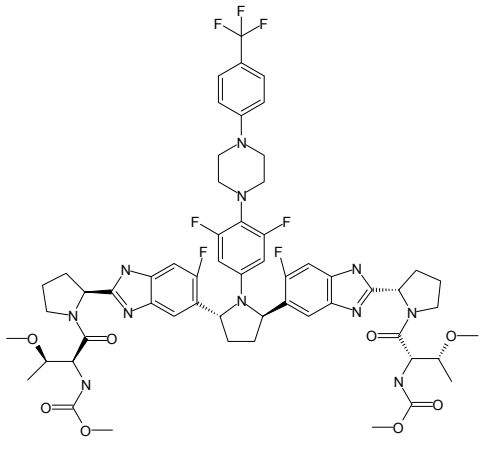
Ejemplo 6.14

({(2R,5R)-1-[4-(4-tert-butilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{(6-fluoro-1H-benzimidazol-5,2-diil)(2S)pirrolidin-2,1-diil[(1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etan-2,1-diil]})biscarbamato de dimetilo

Se disolvió ácido (S)-2-(Metoxicarbonilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acético (74,5 mg, 0,343 mmol) en CH2Cl2 anhidro (1 mL) bajo nitrógeno. Se agregó EDAC (67,1 mg, 0,343 mmol) , y la mezcla se agitó a 20 °C durante 20 minutos. La solución resultante se agregó a una solución de clorhidrato de (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-tert-butilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol) (100 mg) y diisopropiletilamina (0,200 mL, 1,143 mmol) en CH2Cl2 anhidro (2 mL) bajo nitrógeno. Se agregó hidrato de HOBT (52,5 mg, 0,343 mmol) , y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La reacción se diluyó con CH2Cl2 (50 mL), se lavó con agua (25 mL), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación por rotación para dar un sólido amarillo oscuro (210 mg). El material impuro (70 mg) se disolvió en 2 mL de acetonitrilo y 2 mL 0,1% TFA en H2O, y se purificó mediante RP-C18 HPLC (Waters Prep LC, módulo de 40mm con cartucho Nova-Pak® HR C18 6µm 40×100mm Prep Pak) eluyendo con un gradiente de 30 minutos de 95:5 0,1% TFA en H2O/acetonitrilo a 25:75 0,1% TFA en H2O/acetonitrilo, luego de 10 minutos a acetonitrilo al 100% a 20 mL/minuto. Las fracciones puras se trataron con NaHCO3 acuoso saturado (2 mL/tubo), cada tubo se centrifugó para neutralizar totalmente el TFA, y las fracciones se combinaron en un balón de 500 ml. El material restante se purificó en dos inyecciones d 70 mg por HPLC prep como se describe precedentemente, y las fracciones que contenían el producto puro se trataron con NaHCO3 acuoso saturado como se ha descrito y se combinaron en el mismo balón de 500 ml. El acetonitrilo se retiró por evaporación por rotación, la fase acuosa remanente se extrajo con EtOAc (2×50 mL), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO4 anhidro, se filtró, y se concentró por evaporación por rotación para dar el producto como un sólido blanco (69 mg, 0,060 mmol). 1H RMN (400 MHz,

DMSO-d6) δ ppm 0,80 (s, 9 H), 0,89 - 1,01 (m, 1 H), 1,07 - 1,38 (m, 7 H), 1,39 - 1,63 (m, 6 H), 1,67 - 1,91 (m, 5 H), 1,92 - 2,05 (m, 4 H), 2,10 - 2,26 (m, 4 H), 2,71 - 2,95 (m, 5 H), 2,96 - 3,25 (m, 3 H), 3,52 (s, 6 H), 3,62 - 3,92 (m, 8 H), 4,06 - 4,23 (m, 2 H), 5,10 (t, J=6,23 Hz, 2 H), 5,39 - 5,65 (m, 2 H), 5,77 - 5,99 (m, 2 H), 7,01 (d, J=6,72 Hz, 1 H), 7,07 (d, J=7,05 Hz, 1 H), 7,28 - 7,49 (m, 4 H), 11,78 - 12,42 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 1127 (M+H)+; MS (ESI-) m/z 1125 (M-H)-.

ABS

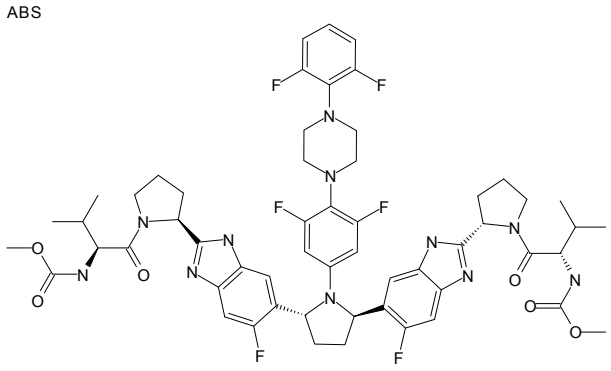


Ejemplo 6.15

{(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-{4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}fenil)-5-(6-fluoro-2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-threonil]pirrolidin-2-il}-1H-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Se disolvieron clorhidrato de (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(3,5-Difluoro-4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol) (88 mg), ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico (41 mg, 0,216 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (46 mg, 0,238 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (36 mg, 0,238 mmol) y 4-metilmorfolina (0,095 mL, 0,864 mmol) en DMF (3,0 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, se agregó una mezcla de alcohol isopropílico y cloroformo y luego se extrajo con ácido clorhídrico acuoso 1N. El extracto orgánico se secó, se filtró y se concentró, y luego el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, metanol en diclorometano) para dar 71 mg del compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 7,56 (m, 2H), 7,48 (d, J=8,8Hz, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,04 (d, J=8,6Hz, 2H), 5,97 (m, 2H), 5,62 (m, 2H), 5,17 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,54 (s, 6H), 3,25 (m, 8H), 3,17 (s, 6H), 2,99 (m, 4H), 2,05 (m, 12H), 1,25 (m, 6H); MS (ESI) m/z 1164 (M+H)+.

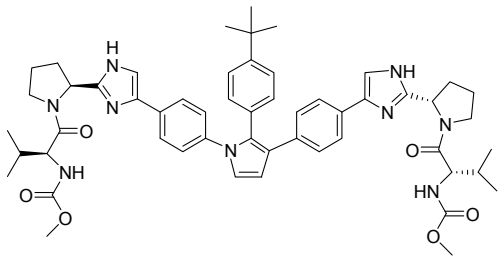
ABS



Ejemplo 6.16

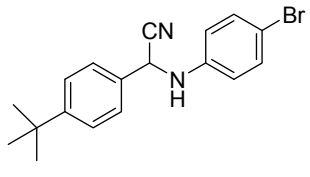
{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-{4-[4-(2,6-difluorofenil)piperazin-1-il]-3,5-difluorofenil}-5-{5-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Se combinaron ácido (S)-2-(Metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,072 g, 0,410 mmol) y HOBt (0,063 g, 0,410 mmol) en DMF (2 mL). A la solución traslúcida se agregó EDAC (0,079 g, 0,410 mmol) con un enjuague de 0,2 ml de DMF , y la solución límpida resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se disolvió clorhidrato de (S)-6,6'-((2R,5R)-1-(4-(4-(2,6-Difluorofenil)piperazin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(5-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol) (0,160 g) en 2 ml DMF, se trató con N-metilmorfolina (1,863 mmol, 0,205 ml), y luego se trató con la solución de aminoácido activado y la solución de color marrón claro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El pH de la solución se determinó en 8 usando papel de medición de pH. El progreso de la reacción se determinó por LC-MS en 1 hora y el análisis determinó que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un aceite de color marrón. El aceite se diluyó con 50 ml EtOAc y se lavó con 30 mL 10% NaHCO3. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con otro 50 mL EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10% NaCl, se secó sobre Na2SO4 anhidro(s), se filtró y el solvente se eliminó al vacío dejando un residuo aceitoso de color marrón. El residuo se purificó en una columna de 12 g de gel de sílice eluida con un gradiente de CH2Cl2/CH3OH, 99/1 a 95/5 a lo largo de 13 minutos, luego 95/5 a 90/10 a lo largo de 8 minutos. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se volvieron a purificar en una columna de 12 g de oro eluida con un gradiente de CH2Cl2/CH3OH, 98/2 a 90/10 a lo largo de 15 minutos. Las fracciones se concentraron al vacío dejando un sólido marrón claro como el compuesto del título (50,3 mg). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,82 (m, 12 H) 1,99 (m, 9 H) 2,18 (m, 2 H) 2,95 (m, 4 H) 3,05 - 3,17 (m, 5 H) 3,53 (s, 6 H) 3,79 (m, 4 H) 3,95 - 4,11 (m, 4 H) 5,11 (m, 2 H) 5,55 (m, 2 H) 5,91 (m, 2 H) 7,01 (m, 5 H) 7,29 (m, 4 H) 12,14 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 1100,3, (ESI-) m/z 1098,3(M-H)-.



Ejemplo 7.1

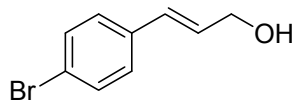
{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[2-(4-tert-butilfenil)-1-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1H-pirrol-3-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo



Ejemplo 7.1A

2-(4-bromofenilamino)-2-(4-tert-butilfenil)acetonitrilo

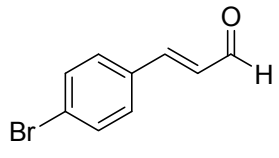
A una solución de 4-bromoanilina (10,0 g, 58,1 mmol) en THF (100 mL) se agregó 4-tert-butilbenzaldehido (9,72 mL, 58,1 mmol), ácido acético (13,3 mL, 233 mmol), cianuro de potasio (3,79 g, 58,1 mmol) y agua (50 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El sólido resultante que se formó se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con hexano, y luego se secó para dar 15,3 g, (77%) del compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) □ ppm 7,49 (m, 4H), 7,37 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,66 (d, J=8,8 Hz, 2H), 5,34 (d, J=8,1 Hz, 1H), 4,02 (d, J=8,0 Hz, 1H), 1,34 (s, 9H).



Ejemplo 7.1B

(E)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ol

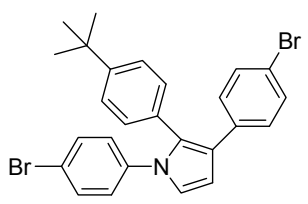
A una solución de (E)-etil 3-(4-bromofenil)acrilato (10,0 g, 39,2 mmol) en diclorometano (151 mL) enfriada a -78°C se agregó una solución de hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en diclorometano, 82 mL, 82 mmol) por goteo a lo largo de 15 minutos . La solución luego se agitó por otras 2 horas y luego se agregó una solución de 10% acuoso hidróxido de sodio (250 mL). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y luego la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó y se concentró para dar 8,35 g (100%) del compuesto del título que se usaron directamente en la siguiente reacción.



Ejemplo 7.1C

(E)-3-(4-bromofenil)acrilaldehido

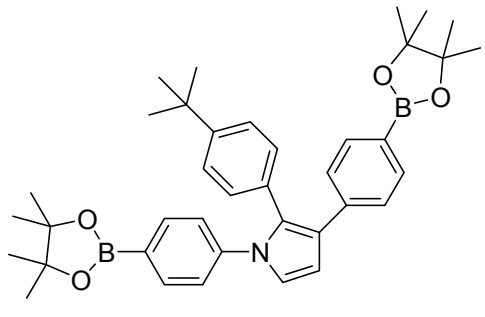
Al producto del Ejemplo 7.1B (8,35 g, 39,2 mmol) disuelto en diclorometano (151 mL) se agregó dicromato de piridinio (22,11 g, 58,8 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Una solución de hexano se agregó, y la mezcla resultante se filtró a través de tierras diatomeas, y luego se concentró. Agua se agregó agua al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secó y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, hexanos en acetato de etilo) para dar 5,5 g, (67%) del compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) □ ppm 9,62 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,42 (m, 3H), 6,70 (dd, J=15,9, 7,6 Hz, 1H).



Ejemplo 7.1D

1,3-bis(4-bromofenil)-2-(4-tert-butilfenil)-1H-pirrol

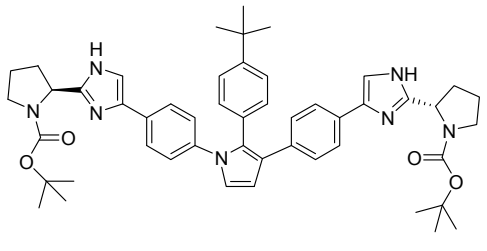
Al producto del Ejemplo 7.1C (0,676 g, 3,2 mmol) y el producto del Ejemplo 7.1A (1,0 g, 2,91 mmol) se agregó etanol (30 mL) seguido por hidróxido de potasio (0,163 g, 2,91 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego la mezcla se concentró. El residuo se particionó entre agua y acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secó y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, hexanos en acetato de etilo) para dar 150 mg, (10%) del compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) □ ppm 7,37 (m, 3H), 7,32 (d, J=8,5, 2H), 7,21 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,06 (d, J=8,3 Hz, 2H), 6,93 (m, 4H), 6,51 (dd, J=2,9 Hz, 1H), 1,29 (s, 9H).



Ejemplo 7.1E

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

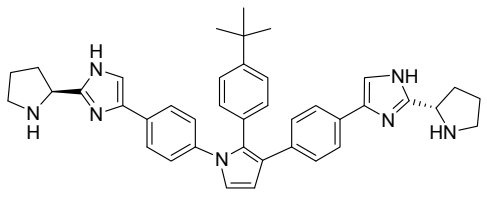
Una solución del producto del Ejemplo 7.1D (150 mg, 0,295 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (165 mg, 0,648 mmol), acetato de potasio (87 mg, 8,84 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II), con diclorometano (21,6 mg, 0,029 mmol) en dioxano (5,5 mL) se calentó a 100°C durante 18 horas. La mezcla luego se filtró a través de tierras diatomeas y se concentró para dar un aceite que se disolvió en EtOAc y se extrajo con salmuera. El extracto orgánico se concentró para dar 230 mg del compuesto del título que se usó directamente en el siguiente paso.



Ejemplo 7.1F

(2S,2'S)-2,2'-{[2-(4-tert-butilfenil)-1H-pirrol-1,3-diil]bis(bencen-4,1-diil-1H-imidazol-4,2-diil)}dipirrolidin-1-carboxilato de di-tert-butilo (Nomenclatura ACD v12)

Se calentaron el producto del Ejemplo 7.1E (227 mg, 0,376 mmol), 2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo o 2-(4-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (357 mg, 1,13 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II), complejizado con diclorometano (27,5 mg, 0,038 mmol), y una solución de carbonato de sodio (1,0 M en agua, 1,13 mL, 1,13 mmol) en una solución de etanol (3 mL) y tolueno (3 mL) a 85°C durante 18 horas. Se mezcló y luego se agregó agua (10 mL) seguido por extracción con EtOAc (2×10 mL). El extracto orgánico se secó, se filtró y se concentró, y luego el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, metanol en diclorometano) para dar 29 mg, (9 %) del compuesto del título; MS (ESI) m/z 823 (M+H)+.



Ejemplo 7.1G

4,4'-{[2-(4-tert-butilfenil)-1H-pirrol-1,3-diil]dibencen-4,1-diil}bis{2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol} (Nomenclatura ACD v12)

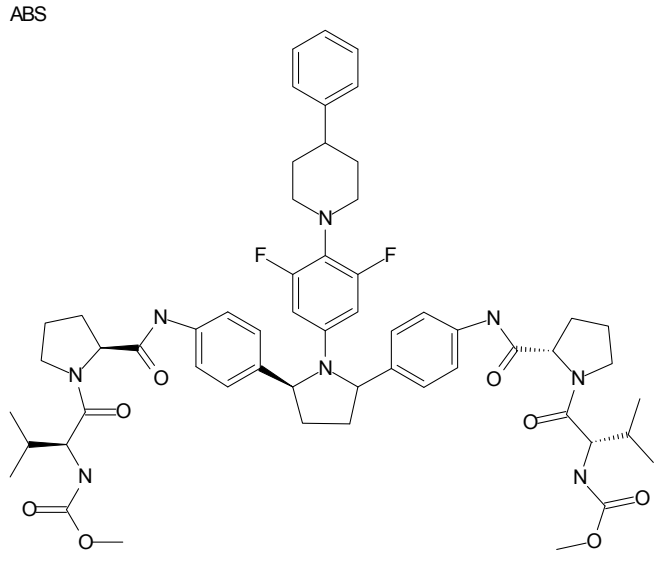
El producto del Ejemplo 7.1F (29 mg, 0,035 mmol) se disolvió en dioxano (0,5 mL) y se agregó ácido clorhídrico en dioxano (4,0 N, 0,14 mL, 0,54 mmol) . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego la mezcla se concentró para dar el compuesto del título como una sal clorhidrato. MS (ESI) m/z 622 (M+H)+.

Ejemplo 7.1H

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

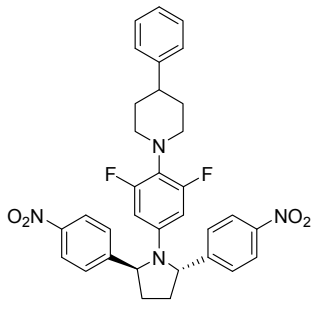
El producto del Ejemplo 7.1G (22 mg, 0,036 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (12,7 mg, 0,072 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (15,2 mg, 0,079 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (12,2 mg, 0,079 mmol) y 4-metilmorfolina (0,021 mL, 0,29 mmol) se disolvieron en DMF (0,7 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, se agregó ácido clorhídrico acuoso 1N (5 mL) seguido por extracción con diclorometano (2×5 mL). El extracto orgánico se secó, se filtró y se concentró. Luego el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, metanol en diclorometano) para dar 3,3 mg, (10 %) del compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 10,57 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 7,62 (m, 4H), 7,20 (m, 8H), 6,99 (m, 4H), 5,37 (m, 2H), 5,24 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,23 (m, 9H), 0,85 (m, 12H); MS (ESI) m/z 936 (M+H)+.

ABS



Ejemplo 8

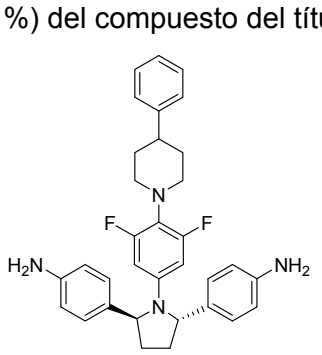
({(2S)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{4,1-fenilencarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo



Ejemplo 8A

1-(4-((2S,5S)-2,5-bis(4-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fenilpiperidina

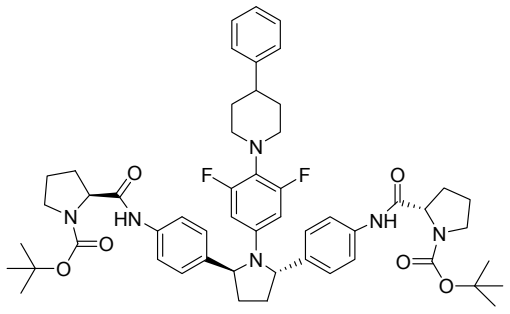
Una mezcla del Intermediario 6 (2,68 g, 5,49 mmol), 3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)anilina (1,90 g, 6,58 mmol) y diisopropiletilamina (9,58 mL, 54,9 mmol) en DMF (18,3 mL) se calentó a 60 °C durante 18 horas. Luego se agregó acetato de etilo a la solución seguido por extracción con agua. El extracto orgánico se secó, se filtró y se concentró y luego el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo en hexanos) para dar 197 mg, (6 %) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 585 (M+H)+.



Ejemplo 8B

4,4'-((2S,5S)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)dianilina

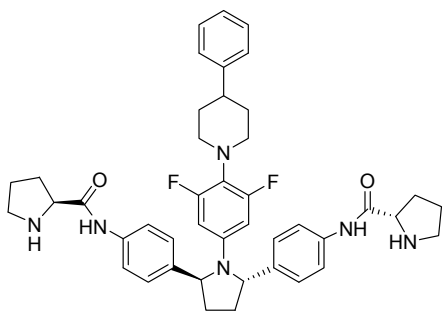
El producto del Ejemplo 8A (197 mg, 0,337 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (3 mL), etanol (3 mL) y agua (0,5 mL), y luego hierro (95 mg, 1,69 mmol) y cloruro de amonio (27 mg, 0,506 mmol) se agregaron y la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 horas. Luego se agregó acetato de etilo a la solución seguido por extracción con bicarbonato de sodio. El extracto orgánico se secó, se filtró y se concentró para dar 177 mg (100%) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 525 (M+H)+.



Ejemplo 8C

2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-tert-butilo

El producto del Ejemplo 8B (177 mg, 0,337 mmol), ácido (S)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (160 mg, 0,742 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (162 mg, 0,843 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (129 mg, 0,843 mmol) y 4-metilmorfolina (0,370 mL, 3,37 mmol) se disolvieron en diclorometano (3,5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. A continuación, se agregó bicarbonato de sodio acuoso seguido por extracción con diclorometano. El extracto orgánico se secó, se filtró y se concentró, y luego el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, metanol en diclorometano) para dar 130 mg, (42 %) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 920 (M+H)+.



Ejemplo 8D

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5S)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))dipirrolidin-2-carboxamida

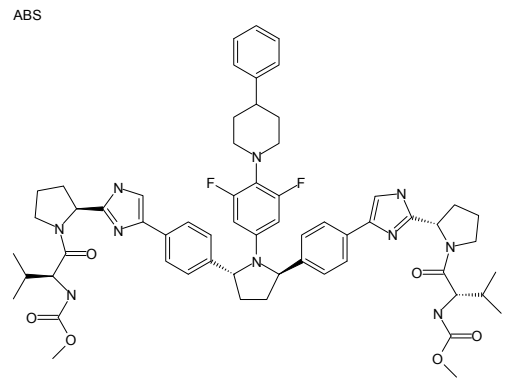
El producto del Ejemplo 8C (130 mg, 0,141 mmol) se disolvió en diclorometano (2,7 mL) y ácido trifluoroacético (0,27 mL, 3,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego la mezcla se concentró, el residuo se disolvió en una mezcla de alcohol isopropílico y cloroformo y luego se extrajo con bicarbonato de sodio acuoso. La fase orgánica luego se secó y se concentró para dar 100 mg (99%) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 719 (M+H)+.

Ejemplo 8E

({(2S)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{4,1-fenilencarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

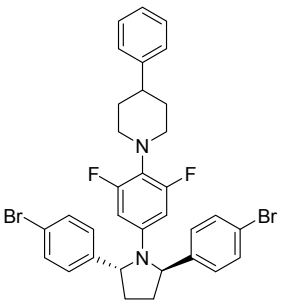
El producto del Ejemplo 8D (100 mg, 0,142 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (60 mg, 0,341 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (68 mg, 0,355 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (54 mg, 0,355 mmol) y 4-metilmorfolina (0,156 mL, 1,42 mmol) se disolvieron en DMF (1,5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. A continuación, una mezcla de alcohol isopropílico y cloroformo se agregó y luego se extrajo con bicarbonato de sodio acuoso. El extracto orgánico se secó, se

filtró y se concentró, y luego el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, metanol en diclorometano) para dar 20 mg, (14 %) del compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 10,03 (s, 2H), 7,53 (d, J = 8,5Hz, 4H), 7,30 (m, 9H), 5,83 (d, J= 12,6 Hz, 2H), 5,18 (m, 2H), 5,08 (m, 2H), 4,43 (m, 2H), 4,02 (m, 4H), 3,61 (m, 2H), 3,54 (s, 6H), 2,98 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,93 (m, 6H), 1,70 (m, 6H), 0,81 (m, 12H); MS (ESI) m/z 1033 (M+H)+.



Ejemplo 9

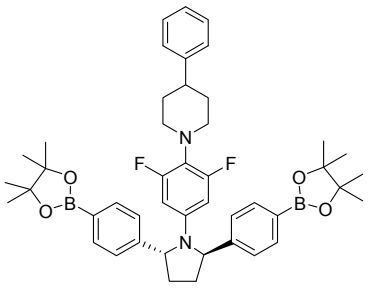
{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo



Ejemplo 9A

1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-bromofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fenilpiperidina

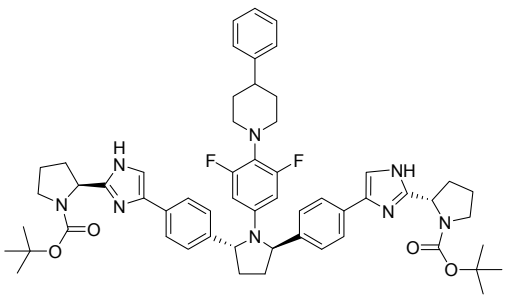
Una mezcla del Intermediario 7 (2,35 g, 4,22 mmol), 3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)anilina (2,44 g, 8,45 mmol) y diisopropiletilamina (2,21 mL, 12,67 mmol) en acetonitrilo (25 mL) se calentó a 80°C durante 9 horas. Luego el sólido resultante se retiró mediante filtración y se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, hexanos en acetato de etilo y luego diclorometano en hexanos) para dar 130 mg, (4,7%) del compuesto del título. MS (ESI+) m/z 653 (M+H)+.



Ejemplo 9B

1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fenilpiperidina

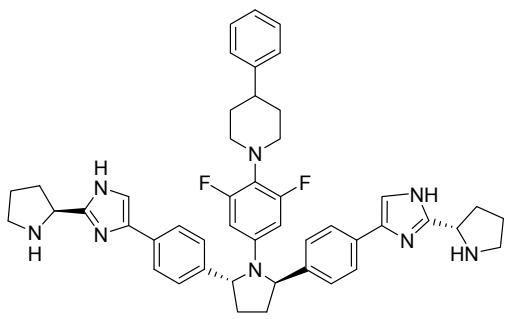
Una solución del producto del Ejemplo 9A (130 mg, 0,199 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (121 mg, 0,478 mmol), acetato de potasio (59 mg, 0,598 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) (29 mg, 0,04 mmol) en dioxano (4,5 mL) se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla luego se filtró a través de tierras diatomeas y se concentró para dar un aceite que se disolvió en EtOAc y se extrajo con ácido clorhídrico acuoso 1N. El extracto orgánico se secó, se filtró y se concentró, y luego el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo en hexanos) para dar 50 mg, (34 %) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 747 (M+H)+.



Ejemplo 9C

2,2'-(4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(1H-imidazol-4,2-diil))dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-tert-butilo

El producto del Ejemplo 9B (50 mg, 0,067 mmol), el Intermediario 1 (64 mg, 0,201 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) (6,1 mg, 0,0084 mmol), y carbonato de sodio (1,0 M en agua, 0,27 mL, 0,27 mmol) se calentaron en etanol (1,5 mL) y tolueno (1,5 mL) a 85 °C durante 17 horas. Se agregó agua (10 mL) a la mezcla seguida por extracción con diclorometano. El extracto orgánico se secó, se filtró y se concentró, y luego el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, metanol en diclorometano) para dar 51 mg, (79 %) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 966 (M+H)+.



Ejemplo 9D

1-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fenilpiperidina

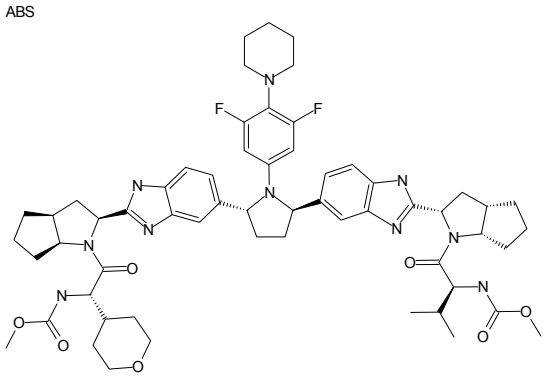
El producto del Ejemplo 9C (50 mg, 0,052 mmol) se disolvió en dioxano (1,5 mL) y ácido clorhídrico en dioxano (4,0 N, 0,65 mL, 2,6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego la mezcla se concentró para dar el compuesto del título como una sal clorhidrato. MS (ESI) m/z 765 (M+H)+.

Ejemplo 9E

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

El producto del Ejemplo 9D (40 mg, 0,052 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (18,3 mg, 0,105 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (22,1 mg, 0,115 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (17,6 mg, 0,115 mmol) y 4-metilmorfolina (0,046 mL, 0,418 mmol) se disolvieron en DMF (1,5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. A continuación, se agregó ácido clorhídrico acuoso 1N seguido por extracción con diclorometano. El extracto orgánico se secó, se filtró y se concentró, y luego el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, metanol en diclorometano) para dar 25 mg, (44 %) del compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 7,64 (m, 5H), 7,23 (m, 11H), 5,89 (d, J= 12,8 Hz, 2H), 5,23 (m, 2H), 5,08 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,96 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,99 (m, 6H), 1,70 (m, 6H), 0,83 (m, 12H); MS (ESI) m/z 1080 (M+H)+.

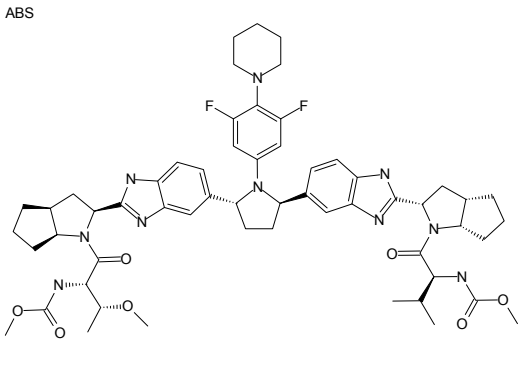
A partir del producto del Procedimiento General 11C, se pueden obtener los compuestos de los Ejemplos 10,1 y 10,2 por medio de los siguientes pasos : (1) acoplamiento con ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico ; (2) remoción del único grupo protector de Boc; y (3) acoplamiento con un segundo carbamato seleccionado de-aminoácido protegido.



Ejemplo 10.1

[(1S)-2-[(2S,3aS,6aS)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2S,3aS,6aS)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}hexahidrociclopenta[b]pirrol-1(2H)-il]-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,70 - 0,91 (m, 6 H) 1,10 - 1,27 (m, 2 H) 1,34 - 1,49 (m, 8 H) 1,50 - 1,64 (m, 4 H) 1,65 - 1,81 (m, 4 H) 1,84 - 2,03 (m, 6 H) 2,05 - 2,18 (m, 4 H) 2,36 - 2,46 (m, 4 H) 2,72 - 2,86 (m, 6 H) 3,02 - 3,21 (m, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 3,70 - 3,89 (m, 2 H) 3,97 - 4,17 (m, 2 H) 4,72 - 4,86 (m, 2 H) 5,07 - 5,20 (m, 2 H) 5,32 - 5,43 (m, 2 H) 5,84 - 5,94 (m, 2 H) 7,07 (t, J=10,08 Hz, 2 H) 7,17 - 7,27 (m, 2 H) 7,30 - 7,56 (m, 4 H) 11,92 - 11,99 (m, 1 H) 12,03 - 12,13 (m, 1 H); MS (ESI+) m/z 1073,4 (M+H)+.



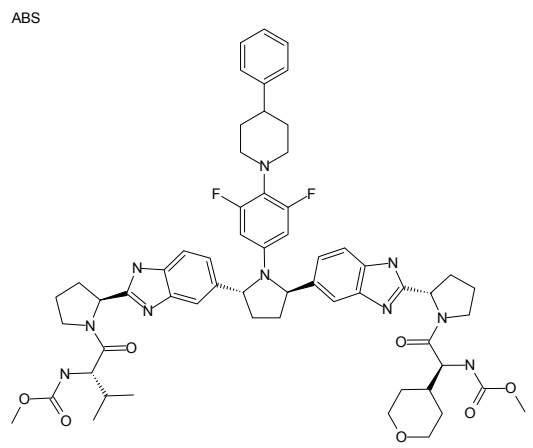
Ejemplo 10.2

{(2S,3R)-1-[(2S,3aS,6aS)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2S,3aS,6aS)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}hexahidrociclopenta[b]pirrol-1(2H)-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,70 - 0,89 (m, 6 H) 0,99 (ddd, J=34,43, 6,29, 3,31 Hz, 3 H) 1,35 - 1,48 (m, 6 H) 1,50 - 1,63 (m, 4 H) 1,66 - 1,80 (m, 6 H) 1,83 - 2,00 (m, 6 H) 2,05 - 2,16 (m, 4 H) 2,72 - 2,83 (m, 4 H) 3,17 (s, 3 H) 3,21 - 3,28 (m, 4 H) 3,54 (s, 6 H) 4,02 (t, J=7,48 Hz, 1 H) 4,20 - 4,30 (m, 1 H) 4,80 (t, J=7,97 Hz, 2 H) 5,08 - 5,17 (m, 2 H) 5,32 - 5,43 (m, 2 H) 5,83 -

5,94 (m, 2 H) 7,05 (dd, J=8,24, 1,30 Hz, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,30 (d, J=3,14 Hz, 1 H) 7,40 (d, J=7,92 Hz, 1 H) 7,45 - 7,56 (m, 3 H) 11,99 (dd, J=9,87, 1,63 Hz, 1 H) 12,04 - 12,13 (m, 1 H); MS (ESI+) m/z 1047,5 (M+H)+.

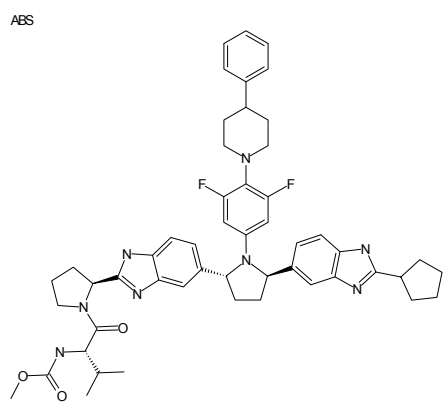
A partir del producto del Procedimiento General 8B, Ejemplo 1B (mono-desplazamiento), se pueden obtener los compuestos de los Ejemplos 11,1 y 11,2 a través de los siguientes pasos: (1) reacción de Buchwald con una segunda amina apropiada (véase Procedimiento General 8); (2) nitrorreducción (véase Procedimiento General 9); y (3) ciclización (véase Procedimiento General 10).



Ejemplo 11.1

[(1S)-2-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 0,74 - 0,91 (m, 6 H) 1,44 - 1,56 (m, 2 H) 1,62 - 1,75 (m, 6 H) 1,82 - 1,95 (m, 2 H) 1,97 - 2,07 (m, 4 H) 2,16 - 2,26 (m, 4 H) 2,87 - 3,16 (m, 7 H) 3,43 - 3,50 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,58 - 3,66 (m, 2 H) 3,70 - 3,78 (m, 2 H) 3,80 - 3,89 (m, 4 H) 4,06 (t, J=8,51 Hz, 2 H) 5,11 - 5,19 (m, 2 H) 5,33 - 5,43 (m, 2 H) 5,86 - 5,95 (m, 2 H) 7,06 - 7,11 (m, 2 H) 7,12 - 7,37 (m, 9 H) 7,42 (dd, J=7,92, 1,73 Hz, 1 H) 7,46 - 7,53 (m, 1 H) 12,04 - 12,20 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 1069,4 (M+H)+.

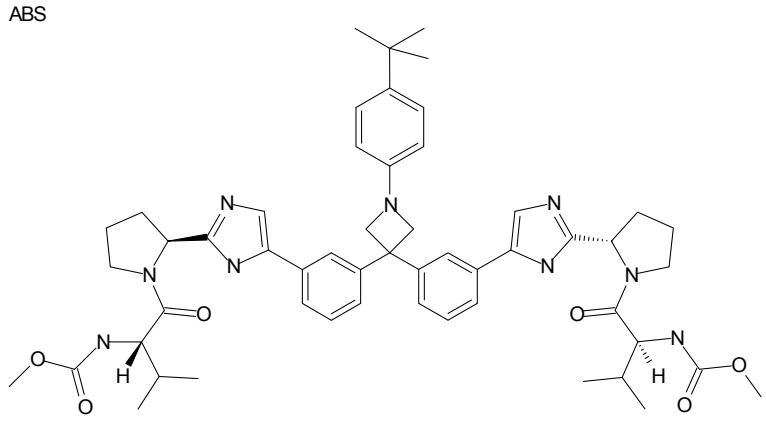


Ejemplo 11.2

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-(2-ciclopentil-1H-benzimidazol-5-il)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2-il}-1H-benzimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm 0,76 - 0,91 (m, 6 H) 1,59 - 1,73 (m, 10 H) 1,73 - 1,80 (m, 2 H) 1,83 - 1,94 (m, 4 H) 1,97 - 2,08 (m, 4 H) 2,16 - 2,24 (m, 1 H) 2,86 - 3,04 (m, 6 H) 3,19 - 3,29 (m, 1 H) 3,53 (s, 3 H) 3,79 - 3,87 (m, 2 H) 5,11 - 5,19 (m, 1 H) 5,34 - 5,42 (m, 2 H) 5,88 - 5,95 (m, 2 H) 7,03 - 7,11 (m, 2 H) 7,13 - 7,19 (m, 2 H) 7,20 - 7,27 (m, 4 H) 7,28 - 7,34 (m, 2 H) 7,40 (dd, J=13,88, 8,24 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=8,02 Hz, 1 H) 12,05 (d, J=10,63 Hz, 1 H) 12,12 (d, J=3,90 Hz, 1 H); MS (ESI+) m/z 869,4 (M+H)+.

ABS



Ejemplo 12.1

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

Ejemplo 12.1A

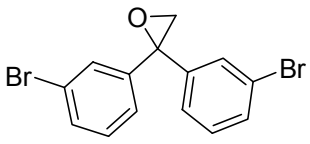
bis(3-bromofenil)metanol

Se agregó n-BuLi (26,5 mL, 42,4 mmol, 1,6M en hexano) a una solución de 1,3-dibromobenceno (10 g, 42,4 mmol) en THF (50 mL) a -78 oC. Después de agitar por 2 h a -78 oC, el 3-bromobenzaldehido (7,84 g, 42,4 mmol) se agregó a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a 30 °C durante 12 h. La reacción se detuvo con NH4Cl acuoso (100 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (80 mLx5). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (sobre gel de sílice, elución con Éter de petróleo ~Éter de petróleo: EtOAc=20:1) para dar 8,4 g del compuesto del título (24,5 mmol, 58%). LC/MS: [M-18+1] = 325. 1HRMN (DMSO-d6), 400MHz: δ 5,74 (d, 1H, J=4,0 Hz), 6,19 (d, 1H, J=4,4 Hz), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,37-7,43 (m, 4H), 7,59 (s, 2 H).

Ejemplo 12.1B

bis(3-bromofenil)metanona

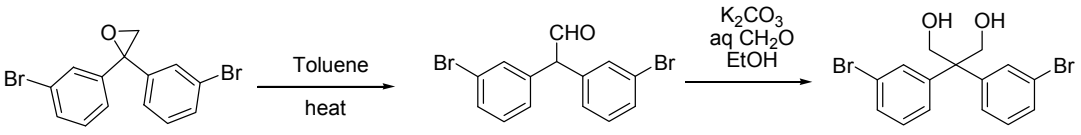
Se agregó MnO2 (21,61 g, 249 mmol) a una solución de bis(3-bromofenil)metanol (8,4 g, 24,5 mmol) en diclorometano (80 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h y luego se filtró. La torta de filtrado se lavó con diclorometano (60 mLx5). El material filtrado se concentró para dar 7,6 g del compuesto del título (22,3 mmol, 90%). LC/MS: [M+1] = 341. 1HRMN (DMSO-d6), 400MHz: δ 7,52-7,56 (m, 2H), 7,71 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,88-7,92 (m, 4H).



Ejemplo 12.1C

2,2-bis(3-bromofenil)oxirano

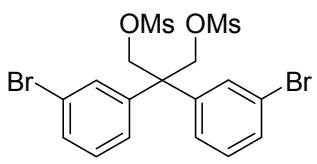
Se agregó KOt-Bu (2,72 g, 24,26 mmol) a una suspensión agitada de bis(3-bromofenil)metanona (7,5 g, 22,06 mmol) y yoduro de trimetilsulfonio (4,50 g, 22,06 mmol) en DMSO (20 mL) y la mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 8 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (500mL), se lavó con agua (500 mL x 3) y salmuera (500 mL). La capa orgánica se separó y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título el cual se usó directamente sin purificación adicional.



Ejemplo 12.1D

2,2-bis(3-bromofenil)propan-1,3-diol

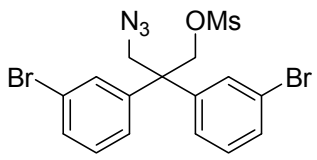
Una mezcla del 2,2-bis(3-bromofenil)oxirano crudo (7,4 g, 20,90 mmol) y ácido p-toluensulfónico monohidratado (360 mg, 2,1 mmol) en tolueno (25 mL) se agitó a 95 °C durante 1 h. La solución se lavó con NaHCO3 aq (10 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se disolvió en EtOH (20 mL). A la solución se agregó formaldehido (15,56 mL, 209 mmol, solución acuosa al 37%) y K2CO3 (1,44 g, 10,45 mmol). La mezcla se agitó a 85ºC durante 12h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (60 mLx4). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (sobre gel de sílice, elución con Éter de petróleo~Éter de petróleo: EtOAc=2:1) para dar 4,6 g de 2,2-bis(3-bromofenil)propan-1,3-diol (11,9 mmol, 57% después de dos pasos). LC/MS: [M-18+1] = 368. 1HRMN (CDCl3), 400MHz: δ 2,53 (brs, 2H), 2,41 (s, 4H), 7,09-7,20 (m, 4H), 7,36-7,40 (m, 4H).



Ejemplo 12.1E

dimetansulfonato de 2,2-bis(3-bromofenil)propan-1,3-diilo

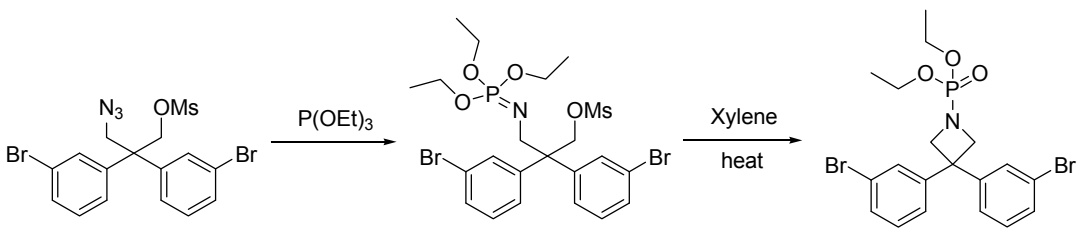
A una solución agitada de 2,2-bis(3-bromofenil)propan-1,3-diol (6,0 g, 15,54 mmol) en diclorometano (50 mL) a 0oC se agregó cloruro metansulfónico (27,1 g, 155 mmol) y Et3N (17,3 mL, 124 mmol)para dar una solución anaranjada. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1h, luego a 40 °C durante 8 h. La reacción se lavó con NH4Cl acuoso (80 mL). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (50 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (sobre columna de gel de sílice, Éter de petróleo: EtOAc=2:1) para dar 3,2 g del compuesto del título (5,9 mmol, 38%). LC/MS: [M+18] = 560. 1HRMN (CDCl3), 400MHz: δ 2,93 (s, 6H), 4,49 (s, 4H), 7,15-7,48 (m, 8H).



Ejemplo 12.1F

metansulfonato de 3-azido-2,2-bis(3-bromofenil)propilo

A una solución de dimetansulfonato de 2,2-bis(3-bromofenil)propan-1,3-diilo (3,6 g, 6,64 mmol) en DMPU (25 mL, 207 mmol) bajo N2 se agregó NaN3 (0,52 g, 7,97 mmol) con agitación. La mezcla se calentó a 110 °C durante 5 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), y se lavó con agua (30 mLx2) y salmuera (25 mL), se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (sobre gel de sílice, elución con Éter de petróleo: EtOAc=3:1) para dar 1,3 g del compuesto del título (2,66 mmol, 40%). LC/MS: [M+18] = 507. 1HRMN (CDCl3), 400MHz: δ 2,83 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 7,07-7,09 (m, 2H), 7,21-7,31 (m, 4H), 7,44-7,46 (m, 2H).

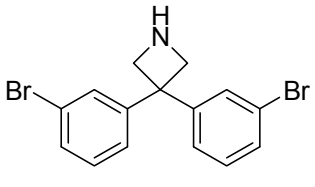


Ejemplo 12.1G

3,3-bis(3-bromofenil)azetidin-1-ilfosfonato de dietilo

A una solución de metansulfonato de 3-azido-2,2-bis(3-bromofenil)propilo (1,3 g, 2,66 mmol) en tolueno anhidro (10 mL) y THF anhidro (5 mL) bajo N2 se agregó trietil fosfiita (0,49

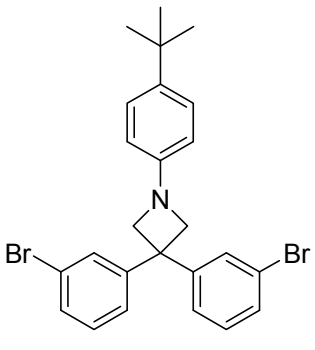
mL, 2,79 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó durante 18 h. La reacción se concentró por evaporación por rotación en una secadora. El residuo se secó al vacío, y se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. El fosforimidato de trietilo crudo se disolvió en m-xileno anhidro (5 mL) bajo N2 y se calentó en un baño de aceite a 150 ºC durante 12h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó por evaporación por rotación (con la ayuda de una bomba de vacío) para dar un aceite espeso de color anaranjado claro que se purificó mediante –TLC prep (elución con EtOAc: diclorometano=1:5) para dar 960 mg de 3,3-bis(3-bromofenil)azetidin-1-ilfosfonato de dietilo (1,9 mmol, 71% después de dos pasos). LC/MS: [M+1] = 504. 1HRMN (CDCl3), 400MHz: δ 1,25-1,36 (m, 6H), 4,05-4,39 (m, 4H), 4,40 (d, 2H, J=5,2 Hz), 7,09-7,11 (m, 2H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,40-7,42 (m, 4H).



Ejemplo 12.1H

3,3-bis(3-bromofenil)azetidina

A una solución de 3,3-bis(3-bromofenil)azetidin-1-ilfosfonato de dietilo (960 mg, 1,9 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL) bajo N2 se agregó TFA (5 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h, luego se concentró por evaporación por rotación. El residuo se disolvió en diclorometano (20 mL) y se lavó con acuoso NaHCO3 (30 mL). La capa orgánica se secó y se concentró para dar 595 mg del compuesto del título (1,6 mmol, 85%) como un aceite amarillo que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación. LC/MS: [M+1] = 368.

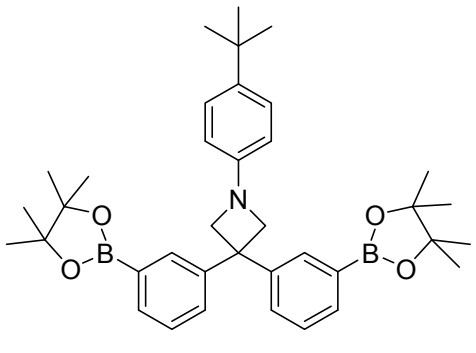


Ejemplo 12.1I

3,3-bis(3-bromofenil)-1-(4-tert-butilfenil)azetidina

Una mezcla de 3,3-bis(3-bromofenil)azetidina (60 mg, 0,163 mmol), 1-tert-butil-4-yodobenceno (85 mg, 0,327 mmol), xantphos (9,46 mg, 0,016 mmol), Pd2(dba)3 (3,74 mg, 4,09 µmol) y tert-butóxido (18,85 mg, 0,196 mmol) en dioxano (5 mL) se agitó a 110 °C durante 12 h. Después de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó agua (15 mL) y diclorometano (15 mL) . La fase acuosa se extrajo con diclorometano (15mLx3). Las capas

orgánicas combinadas se secaron y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep (Instrumento waters 2767 PHW004 Columna YMC-Triart C18 150*20mm S-5um,12nm Fase móvil A: agua (0,05% NH4HCO3) B: ACN Gradiente 95-95% B en stop 8 min en 14 min Velocidad de flujo(ml/min) 20,00 Longitud de onda detective (nm) 214\254 Tiempo de retención(min) 7,4 para dar 26 mg del compuesto del título (0,052 mmol, 31,8 % de rendimiento). LC/MS: [M+1] = 500.



Ejemplo 12.1J

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

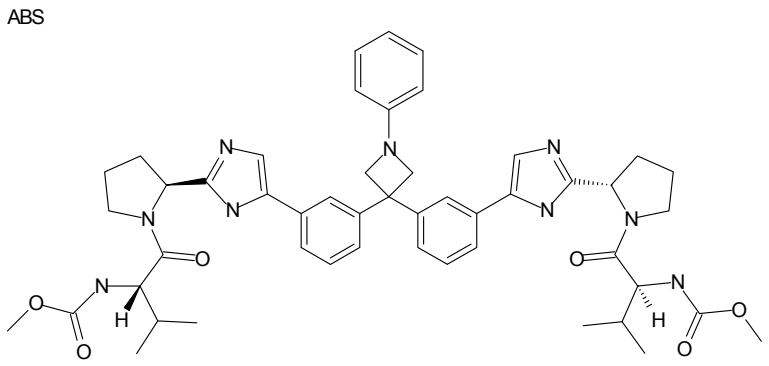
Una mezcla de 3,3-bis(3-bromofenil)-1-(4-tert-butilfenil)azetidina (50 mg, 0,100 mmol), bis(pinacolato)diboro (65,9 mg, 0,260 mmol), KOAc (58,8 mg, 0,599 mmol) y el aducto PdCl2(dppf)-CH2Cl2 (20,39 mg, 0,025 mmol) se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N2. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó agua (15 mL) y diclorometano (15 mL) . La capa acuosa se extrajo con diclorometano (15mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentró. El residuo se purificó mediante prep-TLC (elución con diclorometano: hexano=1:1) para dar 50 mg del compuesto del título (0,078 mmol, 78 % de rendimiento). LC/MS: [M-C12H20+1] = 430; [M-C6H10+1] = 512.

Ejemplo 12.1K

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

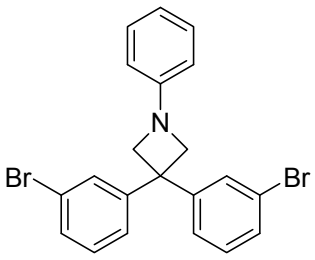
Una mezcla de 1-(4-tert-butilfenil)-3,3-bis(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)azetidina (50 mg, 0,084 mmol), el Intermediario 4 (66,0 mg, 0,177 mmol), el aducto PdCl2(dppf)-CH2Cl2 (13,76 mg, 0,017 mmol) y K2CO3 (69,9 mg, 0,506 mmol) en dioxano (5 mL) se agitó a 100 °C durante 2 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con NH4Cl acuoso (15 mLl). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (15 mLx3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep: Instrumento Waters 2767 PHW003 Columna Boston C18 10um 21*250mm Fase móvil A:agua(0,05%NH4HCO3); B:ACN Gradiente 60-82% B en 8min, stop a los 14min Velocidad de

flujo(ml/min) 30,00 Longitud de onda detective (nm) 214\254 Tiempo de retención(min) 8,32. La pureza era del 83% después de la primera purificación por HPLC prep. El compuesto se volvió a purificar por prep-TLC (elución con MeOH: diclorometano=1:15) para dar 22 mg del compuesto del título (0,024 mmol, 28,2 % de rendimiento). LC/MS: [M+1] = 926. 1HRMN (MeOD-d4), 400MHz: δ 0,77-0,85 (m, 12H), 1,18 (s, 9H), 1,88-2,23 (m, 10H), 3,07 (d, 2H, J= 6,4 Hz), 3,56 (s, 6H), 3,75-3,89 (m, 4H), 4,12-4,14 (m, 2H), 4,36-4,42 (m, 4H), 5,03-5,07 (m, 2H), 6,46-6,48 (m, 2H), 6,73-6,77 (m, 1H), 7,10-7,23 (m, 9H), 7,39-7,41 (m, 2H), 7,68-7,72 (m, 2H).



Ejemplo 12.2

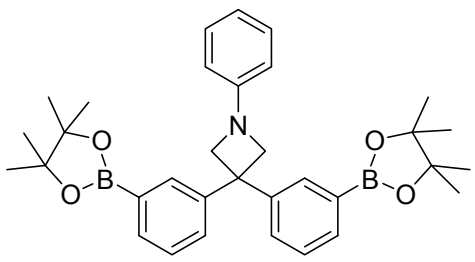
{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{3-[3-(3-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1-fenilazetidin-3-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo



Ejemplo 12.2A

3,3-bis(3-bromofenil)-1-fenilazetidina

Una mezcla de 3,3-bis(3-bromofenil)azetidina (200 mg, 0,545 mmol), iodobenceno (222 mg, 1,090 mmol), xantphos (31,5 mg, 0,054 mmol), Pd2(dba)3 (12,47 mg, 0,014 mmol) y tert-butóxido de sodio (62,8 mg, 0,654 mmol) en dioxano (3 ml) se agitó durante 12 h a 100 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó agua (15 mL) y diclorometano (15 mL) . La capa acuosa se extrajo con diclorometano (15mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC prep (elución con diclorometano: EtOAc=5:1) para dar 140 mg del compuesto del título (0,31 mmol, 58%). LC/MS: [M+1] = 444, Ret. Time: 2,69 min. 1HRMN (CDCl3), 400MHz: 4,42 (s, 4H), 6,54 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,09-7,11 (m, 2H), 6,79 (t, 1H, J=7,2 Hz), 7,17-7,26 (m, 6H), 7,37-7,45 (m, 4H).



Ejemplo 12.2B

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

Una mezcla de 3,3-bis(3-bromofenil)-1-fenilazetidina (140 mg, 0,284 mmol), KOAc (167 mg, 1,705 mmol), aducto PdCl2(dppf)-CH2Cl2 (58,0 mg, 0,071 mmol) y bis(pinacolato)diboro (188 mg, 0,739 mmol) en dioxano (3 mL) se agitó a 110 °C durante 2h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con NH4Cl acuoso (15 mL). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (15 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL). Las capas orgánicas se secaron y concentraron. El producto crudo se purificó mediante TLC prep (elución con diclorometano: Hexano=1:2) para dar 142 mg del compuesto del título (0,209 mmol, 73,6 % de rendimiento). LC/MS: [M+1] = 538.

Ejemplo 12.2C

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

Una mezcla de 1-fenil-3,3-bis(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)azetidina (60 mg, 0,112 mmol), el Intermediario 4 (88 mg, 0,235 mmol), aducto PdCl2(dppf)-CH2Cl2 (18,24 mg, 0,022 mmol) y K2CO3 (93 mg, 0,670 mmol) en dioxano (5 mL) y agua (1 mL) se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N2. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con NH4Cl acuoso (15 mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (15 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL). Las capas orgánicas se secaron y concentraron. El producto crudo se purificó mediante HPLC prep (Instrumento Waters 2767 PHW003 Columna Boston C18 10um 21*250mm Fase móvil A:agua (0,05%NH4HCO3);B:ACN Gradiente 45-70% B en 8min,stop a 14min Velocidad de flujo(ml/min) 30,00 Longitud de onda detective (nm) 214\254 Tiempo de retención(min) 8,47. Luego el compuesto se volvió a purificar por prep-TLC (elución con MeOH : diclorometano=1:15) para dar 20 mg del compuesto del título (0,022 mmol, 19,53 % de rendimiento). LC/MS: [M+1] = 870. 1HRMN (MeOD-d4), 400MHz: δ 0,86-0,97 (m, 12H), 1,97-2,33 (m, 10H), 3,07 (d, 2H, J= 6,4 Hz), 3,66 (s, 6H), 3,83-3,99 (m, 5H), 4,21-4,23 (m, 2H), 4,49-4,55 (m, 5H), 5,13-5,16 (m, 2H), 6,61-6,63 (m, 2H), 6,73-6,77 (m, 1H), 7,19-7,58 (m, 12H), 7,78-7,80 (m, 2H).

La presente invención también contempla las sales farmacéuticamente aceptables de cada compuesto del título descrito en los ejemplos anteriores. Todos los ejemplos divulgados en la publicación de la Solicitud de Patente de los EE.UU. N°: 2010/0317568 y las Solicitudes de Patente de los EE.UU. N° Acta: 12/903.822 y 12/964.027 también se incorporan en la presente a modo de referencia.

Cuando se evalúan usando ensayos del replicón 1b-Con1 del HCV en la presencia de FBS 5%, cada compuesto del título en 1,1, 1,3, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 2,1, 2,2, 2,4, 2,5, 2,6, 2,9, 2,10, 2,11, 2,12, 2,13, 2,14, 2,15, 2,16, 2,17, 3,1, 3,2, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,11, 3,12, 3,13, 3,15, 3,17, 3,18, 3,19, 3,20, 3,21, 3,22, 3,23, 3,24, 3,25, 3,26, 3,27, 3,28, 3,29, 3,30, 3,31, 3,32, 3,33, 3,34, 3,35, 3,36, 3,37, 3,38, 3,39, 3,40, 3,41, 3,42, 3,43, 3,44, 3,45, 3,46, 3,47, 3,48, 3,49, 3,50, 3,51, 3,52, 3,53, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 4,10, 4,11, 4,12, 4,13, 4,14, 4,15, 4,16, 4,17, 4,18, 4,19, 4,20, 4,21, 4,22, 4,23, 4,24, 4,26, 4,27, 4,28, 4,29, 4,30, 4,31, 4,32, 4,33, 4,34, 4,35, 4,36, 4,37, 4,38, 4,39, 4,40, 4,41, 4,42, 4,43, 4,44, 4,45, 4,46, 4,47, 4,49, 4,50, 4,51, 4,52, 4,53, 4,54, 4,55, 4,56, 4,57, 4,58, 4,59, 4,60, 4,61, 4,62, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 5,10, 5,11, 5,12, 5,13, 5,14, 5,15, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 6,10, 6,11, 6,12, 6,13, 6,14, 6,15, 6,16, 7,1, 8, 9, 10,1, 10,2, 11,1 y 11,2 mostró un valor de EC50 menor que 0,1 nM aproximadamente. Cuando se evalúan usando ensayos del replicón 1b-Con1 del HCV en la presencia de FBS 5%, cada compuesto del título en los Ejemplos 1.4, 2,8, 3.3, 3.9, 3.10, 3.16 y 4.25 mostró un valor de EC50 de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1 nM. Cuando se evalúan usando ensayos del replicón 1b-Con1 del HCV en la presencia de FBS 5%, cada compuesto del título en los Ejemplos 2.3, 2.7, 12.1 y 12.2 mostró un valor de EC50 de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 nM. Los compuestos del título de los Ejemplos 1.2 y 3.14 mostraron un valor de EC50 mayor que 10 μM cuando se evalúan usando ensayos del replicón 1b-Con1 del HCV en la presencia de FBS 5%.

Cuando se evalúan usando ensayos del replicón 2a, 2b, 3a y 4a del HCV en la ausencia de plasma humano (HP), los valores de EC50 del Ejemplo 5.1 eran al menos 50 veces menores aproximadamente que los del Ejemplo 4.25 (aproximadamente 200-500 pM); y los valores de EC50 del Ejemplo 3.20 eran al menos 15 veces menores aproximadamente que los del Ejemplo 4.25. El valor AUC (definido previamente) del Ejemplo 5.1 era 30 veces mayor aproximadamente que el del Ejemplo 2.9. Cuando se evalúan usando ensayos del replicón 1a del HCV en la presencia de HP 40%, el valor EC50 del Ejemplo 6.1 contra el mutante L31M, Y93H o Y93N era al menos 5 veces menor que el del Ejemplo 109 (10-100 nM aproximadamente) de la publicación de la Solicitud de Patente de los EE.UU. N°: 2010/0317568 (Solicitud de Patente de los EE.UU. N° Acta: 12/813.301, de aquí en adelante la solicitud ‘301); y el valor AUC del Ejemplo 6.1 era 9 veces aproximadamente mayor que el del Ejemplo 109 de la solicitud ‘301. Cuando se evalúan usando ensayos del replicón 2a, 2b, 3a y 4a del HCV en la

ausencia de HP, los valores EC50 del Ejemplo 4.15, así como del Ejemplo 302 de la solicitud ‘301, eran 2-4 veces menores aproximadamente que los del Ejemplo 163 (10-50 pM aproximadamente) de la solicitud ‘301. Cuando se evalúan usando ensayos del replicón 2b y 4a del HCV en la ausencia de HP, los valores EC50 del Ejemplo 251 de la solicitud ‘301 eran 2 veces menores aproximadamente que los del Ejemplo 163 de la solicitud ‘301. Cuando se evalúan usando ensayos del replicón 2a, 2b, 3a y 4a del HCV en la ausencia de HP, los valores de EC50 del Ejemplo 120 de la solicitud ‘301 eran al menos 2 veces menores aproximadamente que los del Ejemplo 164 (aproximadamente 300-1200 pM) de la solicitud ‘301, y los valores de EC50 de los Ejemplos 245, 256 y 271 de la solicitud ‘301 eran al menos 10 veces menores aproximadamente que los del Ejemplo 164 de la solicitud ‘301; los valores AUC de los Ejemplos 245, 256 y 271 eran al menos 10 veces mayores aproximadamente que los del Ejemplo 164.

La actividad anti-HCV de cada compuesto se puede determinar midiendo la actividad del gen informante de luciferasa en el replicón en la presencia de FBS 5%. El gen informante de luciferasa se ubica bajo el control de traducción del IRES del poliovirus en lugar del IRES del HCV, y se usan células HuH-7 como soporte para la replicación del replicón.

Las actividades inhibidoras de los compuestos de la presente invención se pueden evaluar usando una variedad de ensayos conocidos en el arte. Por ejemplo, se pueden usar dos líneas celulares de replicón subgenómicas estables para la caracterización del compuesto en cultivo celular: una derivaba del genotipo 1a-H77 y la otra derivaba del genotipo 1b-Con1, obtenidas de la University of Texas Medical Branch, Galveston, TX o Apath, LLC, St. Louis, MO, respectivamente. Las construcciones del replicón pueden ser replicones subgenómicas bicistrónicas. El genotipo 1a de la construcción del replicón contiene la región codificante NS3-NS5B derivada de la cepa H77 del HCV (1a-H77). El replicón también contiene un informante de luciferasa de luciérnaga y un marcador seleccionable de neomicina fosfotransferasa (Neo). Estas dos regiones codificantes, separadas por la proteasa FMDV 2a, comprenden el primer cistrón de la construcción del replicón bicistrónico, donde el segundo cistrón que contiene a la región codificante NS3-NS5B con adición de las mutaciones de adaptación E1202G, K1691R, K2040R y S2204I. La construcción del replicón 1b-Con1 es idéntica al replicón 1a-H77, excepto que la 5’ UTR, 3’ UTR y la región codificante NS3-NS5B del HCV derivaba de la cepa 1b-Con1 y las mutaciones de adaptación son K1609E, K1846T y Y3005C. Además, la construcción del replicón 1b-Con1 contiene un IRES del poliovirus entre el IRES del HCV y el gen de la luciferasa. Las líneas celulares de replicón se mantuvieron en el medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contiene suero fetal bovino 10% (v/v) (FBS), penicilina 100 IU/ml, estreptomicina 100 mg/ml (Invitrogen) y G418 200 mg/ml (Invitrogen).

Los efectos inhibidores de los compuestos de la invención sobre la replicación del HCV

se pueden determinar midiendo la actividad del gen informante de la luciferasa. Por ejemplo, las células que contienen al replicón se pueden sembrar en placas de 96 cavidades a una densidad de 5000 células por cavidad en 100 ul de DMEM que contiene FBS 5%. Al día siguiente, los compuestos se pueden diluir en dimetilsulfóxido (DMSO) para generar una solución madre 200x en una serie de ocho diluciones semilogarítmicas. Las series de dilución pueden diluir luego 100X en el medio que contiene FBS 5%. Se agrega medio con el inhibidor a las placas de cultivo celular de toda la noche que ya contenían 100 µl de DMEM con FBS 5%. En los ensayos que miden la actividad inhibidora en presencia de plasma humano, el medio de las placas de cultivo celular de toda la noche se puede reemplazar por DMEM que contiene 40% de plasma humano y FBS 5%. Las células se pueden incubar durante tres días en los incubadores de cultivo tisular después de lo cual se pueden agregar 30 µl de solución amortiguadora de lisis pasiva (Promega) a cada cavidad, y luego las placas se incuban durante 15 minutos con agitación suave para lisar las células. Se puede agregar solución de luciferina (100 µl, Promega) a cada cavidad y luego se puede medir la actividad luciferasa con un luminómetro Victor II (Perkin-Elmer). Se puede calcular el porcentaje de inhibición de la replicación del ARN del HCV para cada concentración de compuesto y el valor de EC50 se puede calcular usando un ajuste de curva de regresión no lineal a la ecuación logística de 4 parámetro y el software GraphPad Prism 4. Los compuestos representativos de la presente invención mostraron actividades significativamente inhibidoras contra la replicación del HCV usando los ensayos descritos previamente, o ensayos similares con replicones basados en células.

La presente invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención. Una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender uno o más compuestos de la invención, cada uno de los cuales son de la fórmula I (o IA, IB, IC, ID IE, IF o IG).

Además, la presente invención está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden sales, solvatos o prodrogas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención. En un sentido no limitativo, las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser zwiteriones o derivados de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Preferiblemente, una sal farmacéuticamente aceptable retiene la eficacia biológica del ácido o de la base libre del compuesto sin una toxicidad, irritación o respuesta alérgica excesiva, tiene una relación de beneficio/riesgo razonable, es eficaz para el uso pretendido y no es indeseable biológicamente o de otra manera.

La presente invención está dirigida además a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención (o una sal, solvato o prodroga del mismo) y otro agente terapéutico. A modo ilustrativo no limitativo, estos otros agentes terapéuticos se pueden seleccionar entre agentes antivirales (por ejemplo, agentes anti-HIV, agentes anti-HBV u otros

agentes anti-HCV tales como inhibidores de la proteasa del HCV, inhibidores de la polimerasa del HCV, inhibidores de la helicasa del HCV, inhibidores del IRES o inhibidores de NS5A), agentes anti-bacterianos, agentes anti-fúngicos, inmunomoduladores, agentes anti-cancerosos o quimioterapéuticos, agentes anti-inflamatorios, ARN antisentido, siARN, anticuerpos o agentes para el tratamiento de cirrosis o una inflamación del hígado. Los ejemplos específicos de estos agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero en un sentido no limitativo, ribavirina, α-interferón, β-interferón, γ-interferón pegilado, lambda-interferón pegilado, ribavirina, viramidina, R-5158, nitazoxanida, amantadina, Debio-025, NIM-811, R7128, R1626, R4048, T-1106, PSI-7977 (Pharmasset) (inhibidor nucleosídico de polimerasa), PSI-7851 (Pharmasset) (inhibidor nucleosídico de polimerasa), PSI-938 (Pharmasset) (inhibidor nucleosídico de polimerasa), PF-00868554, ANA-598, IDX184 (inhibidor nucleosídico de polimerasa), IDX102, IDX375 (inhibidor no nucleosídico de polimerasa), GS-9190 (inhibidor no nucleosídico de polimerasa), VCH-759, VCH-916, MK-3281, BCX-4678, MK-3281, VBY708, ANA598, GL59728, GL60667, BMS-790052 (inhibidor de NS5A), BMS-791325 (inhibidor de proteasa), BMS-650032, BMS-824393, GS-9132, ACH-1095 (inhibidor de proteasa), AP-H005, A-831 (Arrow Therapeutics) (inhibidor de NS5A), A-689 (Arrow Therapeutics) (inhibidor de NS5A), INX08189 (Inhibitex) (inhibidor de polimerasa), AZD2836, telaprevir (inhibidor de proteasa), boceprevir (inhibidor de proteasa), ITMN-191 (Intermune/Roche), BI-201335 (inhibidor de proteasa), VBY-376, VX-500 (Vertex) (inhibidor de proteasa), PHX-B, ACH-1625, IDX136, IDX316, VX-813 (Vertex) (inhibidor de proteasa), SCH 900518 (Schering-Plough), TMC-435 (Tibotec) (inhibidor de proteasa), ITMN-191 (Intermune, Roche) (inhibidor de proteasa), MK-7009 (Merck) (inhibidor de proteasa), IDX-PI (Novartis), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), R7128 (Roche) (inhibidor nucleosídico de polimerasa), MK-3281 (Merck), MK-0608 (Merck) (inhibidor nucleosídico de polimerasa), PF-868554 (Pfizer) (inhibidor no nucleosídico de polimerasa), PF-4878691 (Pfizer), IDX-184 (Novartis), IDX-375 (Pharmasset), PPI-461 (Presidio) (inhibidor de NS5A), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), GS-9190 (Gilead), BMS-790052 (BMS), Albuferon (Novartis), ABT-333 (Abbott) (inhibidor no nucleosídico de polimerasa), ABT-072 (Abbott) (inhibidor no nucleosídico de polimerasa), ritonavir, otro inhibidor de citocromo P450 monooxigenasa o cualquier combinación de los mismos..

En una forma de realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende uno o más compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o prodrogas de los mismos), y uno o más agentes antivirales adicionales.

En otra forma de realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende uno o más compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o prodrogas de los mismos) y uno o más agentes anti-HCV adicionales. Por ejemplo, una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender uno o más compuestos de la presente

invención que son de la fórmula I, IA, IB, IC, ID IE, IF o IG (o una sal, solvato o prodroga de los mismos) y un agente seleccionado entre inhibidores de polimerasa del HCV (incluyendo los inhibidores de polimerasas de tipo nucleosídico o no nucleosídico), inhibidores de una proteasa del HCV, inhibidores de una helicasa del HCV, inhibidores de CD81, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES o inhibidores de NS5A.

En aún otra forma de realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende uno o más compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o prodrogas de los mismos), y uno o más agentes antivirales adicionales, tales como agentes anti-HBV, anti-HIV o agentes anti-hepatitis A, anti-hepatitis D, anti-hepatitis E o anti-hepatitis G. Los ejemplos no limitativos de agentes anti-HBV incluyen adefovir, lamivudina y tenofovir. Los ejemplos no limitativos de drogas anti-HIV incluyen ritonavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir, tipranavir, TMC-114, fosamprenavir, zidovudina, lamivudina, didanosina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, abacavir, efavirenz, nevirapina, delavirdina, TMC-125, L-870812, S-1360, enfuvirtida, T-1249 u otros inhibidores de proteasas, transcriptasas inversas, integrasas o fusión del HIV. También se puede incluir cualquier otro agente antiviral deseable en una composición farmacéutica de la presente invención, como podrán apreciar los especialistas en el arte.

En una forma de realización preferida, una composición farmacéutica de la invención comprende un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE, IF o IG, o, preferiblemente, un compuesto descrito precedentemente, o una sal, solvato o prodroga del mismo), y un inhibidor de proteasa del HCV. En otra forma de realización preferida, la composición farmacéutica de la invención comprende un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE, IF o IG, o, preferiblemente, un compuesto descrito precedentemente, o una sal, solvato o prodroga del mismo), y un inhibidor de polimerasa del HCV (por ejemplo, un inhibidor no nucleosídico de polimerasa o, preferiblemente, un inhibidor nucleosídico de polimerasa). En aún otra forma de realización preferida, una composición farmacéutica de la presente invención comprende (1) un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE, IF o IG, o, preferiblemente, un compuesto descrito precedentemente, o una sal, solvato o prodroga del mismo), (2) un inhibidor de proteasa del HCV y (3) un inhibidor de polimerasa del HCV (por ejemplo, un inhibidor no nucleosídico de polimerasa o, preferiblemente, un inhibidor nucleosídico de polimerasa). Los ejemplos no limitativos de inhibidores de proteasa y de polimerasa se describieron previamente.

En aún otra forma de realización, una composición farmacéutica de la invención comprende (1) un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE, IF o IG, o, preferiblemente, un compuesto seleccionado entre los compuestos de los títulos de los Ejemplos anteriores o de la

Tabla 5, o una sal, solvato o prodroga de los mismos, y (2) uno o más inhibidores/moduladores del HCV seleccionados entre ABT-072 (Abbott), ABT-333 (Abbott), ACH-1095 (Achillion), ACH-1625 (Achillion), ACH-2684 (Achillion), ACH-2928 (Achillion), alisporovir, ANA-598 (Anadys), ANA-773 (Anadys), AVL-181 (Avila), AVL-192 (Avila), AZD2836 (Astra-Zeneca), AZD7295 (Astra-Zeneca), BCX-4678 (BioCryst), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), BI-207127 (Boehringer Ingelheim), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), BMS-650032 (BMS), BMS-790052 (BMS), BMS-791325 (BMS), BMS-824393 (BMS), boceprevir, CTS-1027 (Conatus), danoprevir, EDP-239 (Enanta), filibuvir, GL59728 (Glaxo), GL60667 (Glaxo), GS-5885 (Gilead), GS-6620 (Gilead), GS-9132 (Gilead), GS-9256 (Gilead), GS-9451 (Gilead), GS-9620 (Gilead), GS-9669 (Gilead), GSK625433 (GlaxoSmithKline), IDX-102 (Idenix), IDX-136 (Idenix), IDX-184 (Idenix), IDX-316 (Idenix), IDX-320 (Idenix), IDX-375 (Idenix), INX-189 (Inhibitex), ITX-4520 (iTherx), ITX-5061 (iTherx), MK-0608 (Merck), MK-3281 (Merck), MK-5172 (Merck), narlaprevir, NM-811 (Novartis), PF-4878691 (Pfizer), PHX-1766 (Phenomix), PPI-1301 (Presidio), PPI-461 (Presidio), PSI-7977 (Pharmasset), PSI-938 (Pharmasset), RG7128 (Roche), RO5303253 (Roche), SCY-635 (Scynexis), tegobuvir, telaprevir, TMC-435 (Tibotec), TMC-647055 (Tibotec), TMC64912 (Medivir), vaniprevir, VBY708 (Virobay), VCH-759 (Vertex & ViraChem), VCH-916 (ViraChem), VX-222 (VCH-222) (Vertex & ViraChem), VX-500 (Vertex), VX-759 (Vertex), VX-813 (Vertex), VX-985 (Vertex) o una combinación de los mismos.

En otra forma de realización, una composición farmacéutica de la invención comprende (1) un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE, IF o IG, o, preferiblemente, un compuesto seleccionado entre los compuestos de los títulos de los Ejemplos anteriores o de la Tabla 5, o una sal, solvato o prodroga del mismo, y (2) uno o más inhibidores de proteasa del HCV seleccionados entre ACH-1095 (Achillion), ACH-1625 (Achillion), ACH-2684 (Achillion), AVL-181 (Avila), AVL-192 (Avila), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), BMS-650032 (BMS), boceprevir, danoprevir, GS-9132 (Gilead), GS-9256 (Gilead), GS-9451 (Gilead), IDX-136 (Idenix), IDX-316 (Idenix), IDX-320 (Idenix), MK-5172 (Merck), narlaprevir, PHX-1766 (Phenomix), telaprevir, TMC-435 (Tibotec), vaniprevir, VBY708 (Virobay), VX-500 (Vertex), VX-813 (Vertex), VX-985 (Vertex) o una combinación de los mismos.

En aún otra forma de realización preferida, una composición farmacéutica de la invención comprende (1) un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE, IF o IG, o, preferiblemente, un compuesto seleccionado entre los compuestos de los títulos de los Ejemplos anteriores o de la Tabla 5, o una sal, solvato o prodroga del mismo, y (2) uno o más inhibidores de polimerasa del HCV seleccionados entre ABT-072 (Abbott), ABT-333 (Abbott), ANA-598 (Anadys), BI-207127 (Boehringer Ingelheim), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), BMS-791325 (BMS), filibuvir, GL59728 (Glaxo), GL60667 (Glaxo), GS-9669 (Gilead), IDX-375 (Idenix), MK-3281 (Merck), tegobuvir, TMC-647055 (Tibotec), VCH-759 (Vertex & ViraChem),

VCH-916 (ViraChem), VX-222 (VCH-222) (Vertex & ViraChem), VX-759 (Vertex), GS-6620 (Gilead), IDX-102 (Idenix), IDX-184 (Idenix), INX-189 (Inhibitex), MK-0608 (Merck), PSI-7977 (Pharmasset), PSI-938 (Pharmasset), RG7128 (Roche), TMC64912 (Medivir), GSK625433 (GlaxoSmithKline), BCX-4678 (BioCryst) o una combinación de los mismos. El o los inhibidores de polimerasas pueden incluir (i) uno o más inhibidores nucleosídicos de polimerasa seleccionados entre GS-6620 (Gilead), IDX-102 (Idenix), IDX-184 (Idenix), INX-189 (Inhibitex), MK-0608 (Merck), PSI-7977 (Pharmasset), PSI-938 (Pharmasset), RG7128 (Roche), TMC64912 (Medivir), o una combinación de los mismos; o (ii) uno o más inhibidores no nucleosídicos de polimerasa seleccionados entre ABT-072 (Abbott), ABT-333 (Abbott), ANA-598 (Anadys), BI-207127 (Boehringer Ingelheim), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), BMS-791325 (BMS), filibuvir, GL59728 (Glaxo), GL60667 (Glaxo), GS-9669 (Gilead), IDX-375 (Idenix), MK-3281 (Merck), tegobuvir, TMC-647055 (Tibotec), VCH-759 (Vertex & ViraChem), VCH-916 (ViraChem), VX-222 (VCH-222) (Vertex & ViraChem), VX-759 (Vertex), o una combinación de los mismos; o (iii) uno o más inhibidores nucleosídicos de polimerasa y uno o más inhibidores no nucleosídicos de polimerasa.

En una forma de realización adicional, una composición farmacéutica de la invención comprende (1) un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE, IF o IG, o, preferiblemente, un compuesto seleccionado entre los compuestos de los títulos de los Ejemplos anteriores o de la Tabla 5, o una sal, solvato o prodroga del mismo, (2) uno o más inhibidores de proteasa del HCV seleccionados entre ACH-1095 (Achillion), ACH-1625 (Achillion), ACH-2684 (Achillion), AVL-181 (Avila), AVL-192 (Avila), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), BMS-650032 (BMS), boceprevir, danoprevir, GS-9132 (Gilead), GS-9256 (Gilead), GS-9451 (Gilead), IDX-136 (Idenix), IDX-316 (Idenix), IDX-320 (Idenix), MK-5172 (Merck), narlaprevir, PHX-1766 (Phenomix), telaprevir, TMC-435 (Tibotec), vaniprevir, VBY708 (Virobay), VX-500 (Vertex), VX-813 (Vertex), VX-985 (Vertex), o una combinación de los mismos, y (3) uno o más inhibidores de polimerasa del HCV seleccionados entre ABT-072 (Abbott), ABT-333 (Abbott), ANA-598 (Anadys), BI-207127 (Boehringer Ingelheim), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), BMS-791325 (BMS), filibuvir, GL59728 (Glaxo), GL60667 (Glaxo), GS-9669 (Gilead), IDX-375 (Idenix), MK-3281 (Merck), tegobuvir, TMC-647055 (Tibotec), VCH-759 (Vertex & ViraChem), VCH-916 (ViraChem), VX-222 (VCH-222) (Vertex & ViraChem), VX-759 (Vertex), GS-6620 (Gilead), IDX-102 (Idenix), IDX-184 (Idenix), INX-189 (Inhibitex), MK-0608 (Merck), PSI-7977 (Pharmasset), PSI-938 (Pharmasset), RG7128 (Roche), TMC64912 (Medivir), GSK625433 (GlaxoSmithKline), BCX-4678 (BioCryst) o una combinación de los mismos. El o los inhibidores de polimerasas pueden incluir (i) uno o más inhibidores nucleosídicos de polimerasa seleccionados entre GS-6620 (Gilead), IDX-102 (Idenix), IDX-184 (Idenix), INX-189 (Inhibitex), MK-0608 (Merck), PSI-7977 (Pharmasset), PSI-938 (Pharmasset), RG7128 (Roche), TMC64912 (Medivir), o una

combinación de los mismos; o (ii) uno o más inhibidores no nucleosídicos de polimerasa seleccionados entre ABT-072 (Abbott), ABT-333 (Abbott), ANA-598 (Anadys), BI-207127 (Boehringer Ingelheim), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), BMS-791325 (BMS), filibuvir, GL59728 (Glaxo), GL60667 (Glaxo), GS-9669 (Gilead), IDX-375 (Idenix), MK-3281 (Merck), tegobuvir, TMC-647055 (Tibotec), VCH-759 (Vertex & ViraChem), VCH-916 (ViraChem), VX-222 (VCH-222) (Vertex & ViraChem), VX-759 (Vertex), o una combinación de los mismos; o (iii) uno o más inhibidores nucleosídicos de polimerasa y uno o más inhibidores no nucleosídicos de polimerasa.

En aún otra forma de realización, una composición farmacéutica de la invención comprende (1) un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE, IF o IG, o, preferiblemente, un compuesto seleccionado entre los compuestos de los títulos de los Ejemplos anteriores o de la Tabla 5, o una sal, solvato o prodroga del mismo, y (2) un inhibidor de ciclofilina (por ejemplo, alisporovir, NM-811 (Novartis), SCY-635 (Scynexis)), un inhibidor de entrada (por ejemplo, ITX-4520 (iTherx) o ITX-5061 (iTherx)), otro inhibidor de NS5A (por ejemplo,), o un agonista de TLR-7 (por ejemplo, GS-9620 (Gilead) o PF-4878691 (Pfizer)), y (3) opcionalmente uno o más inhibidores de proteasa o polimerasa del HCV descritos previamente.

Una composición farmacéutica que contiene múltiples ingredientes activos puede ser un producto co-formulado, un producto co-envasado o una combinación de los mismos.

Una composición farmacéutica de la presente invención incluye típicamente un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos no limitativos de vehículos/excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen azúcares (por ejemplo, lactosa, glucosa o sacarosa), almidones (por ejemplo, almidón de maíz o almidón de papa), celulosa o sus derivados (por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa o acetato de celulosa), aceites (por ejemplo, aceite de maní, aceite de semillas de algodón, aceite de alazor, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz o aceite de soja), glicoles (por ejemplo, propilenglicol), agentes amortiguadores (por ejemplo, hidróxido de magnesio o hidróxido de aluminio), agar, ácido algínico, tragacanto en polvo, malta, gelatina, talco, manteca de cacao, agua libre de pirógeno, salina isotónica, solución de Ringer, soluciones amortiguadoras de etanol o fosfato. También se pueden incluir lubricantes, agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes endulzantes, saborizantes o perfumantes, conservantes o antioxidantes en una composición farmacéutica de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular sobre la base de sus rutas de administración usando métodos bien conocidos en el arte. Por ejemplo, una preparación inyectable estéril se puede preparar como una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa usando agentes dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los supositorios para una administración rectal de la droga se pueden preparar por

mezclado de la droga con un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao y polietilenglicoles, que son sólidos a las temperaturas comunes pero líquidos a la temperatura rectal y por ello se van a fundir en el recto y así liberar la droga. Las formas de dosificación sólidas para administración por vía oral pueden ser cápsulas, tabletas, píldoras, polvos o gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte, tal como sacarosa, lactosa o almidón. Las formas de dosificación sólidas también pueden comprender otras sustancias además de diluyentes inertes, tales como agentes lubricantes. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación pueden comprender también agentes reguladores del pH. Las tabletas y píldoras se pueden preparar además con recubrimientos entéricos. Las formas de dosificación líquidas para una administración por vía oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes o elixires farmacéuticamente aceptables que contienen los diluyentes inertes usados comúnmente en el arte. Las formas de dosificación líquidas también pueden comprender agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, endulzantes, saborizantes o perfumantes. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden administrar en la forma de liposomas, como se describe en la Patente de los EE.UU. Nº: 6.703.403. La formulación de drogas que es aplicable en la presente invención se describe en general en, por ejemplo, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA: 1975), y Lachman, L., eds., Pharmaceutical Dosage Forms (Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980).

Se puede usar cualquier compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

En una forma de realización preferida, un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE, IF o IG, o, preferiblemente, un compuesto descrito precedentemente, o una sal, solvato o prodroga del mismo) se formula en una dispersión sólida, donde el compuesto de la invención puede dispersarse molecularmente en una matriz amorfa que comprende un polímero hidrofilico, farmacéuticamente aceptable. La matriz también puede contener un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable. La tecnología de dispersión sólida adecuada para la formulación de un compuesto de la invención incluye, pero en un sentido no limitativo, extrusión por fusión, secado por aspersión, co-precipitación, secado por congelamiento u otras técnicas de evaporación de solventes, siendo preferidos la extrusión por fusión y el secado por aspersión. En un ejemplo, un compuesto de la invención se formula en una dispersión sólida que comprende copovidona y vitamina E TPGS. En otro ejemplo, un compuesto de la invención se formula en una dispersión sólida que comprende copovidona y Span 20.

Una dispersión sólida descrita en la presente puede contener al menos un 30% en peso de un polímero hidrofilico farmacéuticamente aceptable o una combinación de dichos polímeros hidrofilicos. Preferiblemente, la dispersión sólida contiene al menos un 40% en peso de un polímero hidrofilico farmacéuticamente aceptable o una combinación de dichos polímeros hidrofilicos. Más preferiblemente, la dispersión sólida contiene al menos un 50% (incluyendo, por ejemplo, al menos un 60%, 70%, 80% o 90%) en peso de un polímero hidrofilico farmacéuticamente aceptable o una combinación de dichos polímeros. Una dispersión sólida descrita en la presente también puede contener al menos un 1% en peso de un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable o una combinación de dichos agentes tensioactivos. Preferiblemente, la dispersión sólida contiene al menos un 2% en peso de un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable o una combinación de dichos agentes tensioactivos. Más preferiblemente, la dispersión sólida contiene entre 4% y 20% en peso de uno o más agentes tensioactivo, tal como entre 5% y 10% en peso de uno o más agentes tensioactivos. Además, una dispersión sólida descrita en la presente puede contener al menos un 1% en peso de un compuesto de la invención, preferiblemente al menos un 5%, incluyendo, por ejemplo, al menos un 10%. En un ejemplo, la dispersión sólida comprende un 5% de un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE, IF o IG, o, preferiblemente, un compuesto descrito precedentemente, o una sal, solvato o prodroga del mismo), que está disperso molecularmente en una matriz amorfa que comprende un 7% de Vitamina E-TPGS y un 88% de copovidona; la dispersión sólida también se puede mezclar con otros excipientes tales como manitol/Aerosil (99:1), y la relación ponderal de la dispersión sólida frente a los demás excipientes puede variar en un rango entre 5:1 y 1:5, siendo preferida una relación de 1:1. En otro ejemplo, la dispersión sólida comprende un 5% de un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE, IF o IG, o, preferiblemente, un compuesto descrito precedentemente, o una sal, solvato o prodroga del mismo), que está disperso molecularmente en a una matriz amorfa que comprende un 5% de Span 20 y un 90% de copovidona; la dispersión sólida también se puede mezclar con otros excipientes tales como manitol/Aerosil (99:1); la dispersión sólida también se puede mezclar con otros excipientes tales como manitol/Aerosil (99:1), y la relación ponderal de la dispersión sólida frente a los demás excipientes puede variar en un rango entre 5:1 y 1:5, siendo preferido una relación de 1:1.

También se pueden incluir o mezclar diversos aditivos con la dispersión sólida. Por ejemplo, se puede usar al menos un aditivo seleccionado entre reguladores del flujo, aglutinantes, lubricantes, rellenos, desintegrantes, plastificadores, colorantes o estabilizantes en la compresión de la dispersión sólida en tabletas. Estos aditivos se pueden mezclar con una dispersión sólida molida o triturada antes de la compactación. Los desintegrantes promueven

una desintegración rápida del producto compactado en el estómago y mantienen a los gránulos liberados separados entre sí. Los ejemplos no limitativos de desintegrantes adecuados son polímeros entrecruzados tales como polivinilpirrolidona entrecruzada, carboximetilcelulosa de sodio entrecruzada o croscarmellosa de sodio. Los ejemplos no limitativos de rellenos adecuados (también conocidos como agentes para aumentar el volumen) son lactosa monohidrato, fosfato ácido de calcio, celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicell), silicatos, en particular dióxido de silicio, óxido de magnesio, talco, almidón de papa o maíz, isomalta o alcohol polivinílico. Los ejemplos no limitativos de reguladores del flujo adecuados incluyen sílices altamente dispersos (por ejemplo, sílice coloidal tal como Aerosil), y grasas o ceras de origen animal o vegetal. Los ejemplos no limitativos de lubricantes adecuados incluyen polietilenglicol (por ejemplo, con un molecular peso de entre 1000 y 6000), estearatos de magnesio y calcio, estearilfumarato de sodio y semejantes. Los ejemplos no limitativos de estabilizantes incluyen antioxidantes, estabilizantes de luz, secuestrantes de radicales o estabilizantes contra ataques microbianos.

La presente invención está dirigida además a métodos de uso de los compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o prodrogas de los mismos) para inhibir la replicación del HCV. Los métodos comprenden el contacto de células infectadas con HCV con una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o prodroga del mismo), inhibiendo de esa manera la replicación del virus del HCV en las células. Según se usa en la presente, “inhibir” significa reducir significativamente, o eliminar, la actividad que se está inhibiendo (por ejemplo, la replicación viral). En muchos casos, los compuestos representativos de la presente invención pueden reducir la replicación del virus del HCV (por ejemplo, en un ensayo de replicón del HCV como se describió previamente) en al menos un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o más.

Los compuestos de la presente invención pueden inhibir uno o más subtipos del HCV. Los ejemplos de subtipos del HCV que se pueden aplicar en la presente invención incluyen, pero en un sentido no limitativo, los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 del HCV, incluyendo los genotipos 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a o 4a del HCV. En una forma de realización, uno o más compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o prodrogas de los mismos) se usan para inhibir la replicación del genotipo 1a del HCV. En otra forma de realización, uno o más compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o prodrogas de los mismos) se usan para inhibir la replicación del genotipo 1b del HCV. En aún otra forma de realización, uno o más compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o prodrogas de los mismos) se usan para inhibir la replicación de ambos genotipos 1a y 1b del HCV.

La presente invención también está dirigida a métodos de uso de los compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o prodrogas de los mismos) para tratar una infección por

HCV. Los métodos comprenden típicamente administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o prodroga del mismo) o una composición farmacéutica que comprende al mismo, a un paciente con HCV, reduciendo de esa manera el nivel viral del HCV en la sangre o el hígado del paciente. Según se usa en la presente, el término “tratar” se refiere a revertir, aliviar, inhibir el avance, o prevenir el trastorno o condición, o uno o más síntomas de dicho trastorno, o condición, al cual se aplica dicho término. El término “tratamiento” se refiere a la acción de tratar. En una forma de realización, los métodos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dos o más compuestos de la presente invención (o sales, solvatos o prodrogas de los mismos), o una composición farmacéutica que comprende a los mismos, a un paciente con HCV, reduciendo de esa manera el nivel viral del HCV en la sangre o el hígado del paciente.

Un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o prodroga del mismo) se puede administrar como único agente farmacéutico activo, o en combinación con otra droga deseada, tal como otros agentes anti-HCV, agentes anti-HIV, agentes anti-HBV, agentes anti-hepatitis A, agentes anti-hepatitis D, agentes anti-hepatitis E, agentes anti-hepatitis G u otras drogas antivirales. Se puede emplear cualquiera de los compuestos que se describen en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los métodos de la presente invención. En una forma de realización, la presente invención está dirigida a métodos de tratamiento de una infección por HCV, en donde dichos métodos comprenden administrar un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE, IF o IG, o, preferiblemente, un compuesto descrito precedentemente, o una sal, solvato o prodroga del mismo), interferón y ribavirina a un paciente con HCV. El interferón preferiblemente es α-interferón, y más preferiblemente, interferón-α pegilado, tal como PEGASYS (PEG-interferón alfa-2a).

En otra forma de realización, la presente invención está dirigida a métodos de tratamiento de una infección por HCV, en donde dichos métodos comprenden administrar un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE, IF o IG, o, preferiblemente, un compuesto seleccionado entre los compuestos de los títulos de los Ejemplos anteriores o de la Tabla 5, o una sal, solvato o prodroga del mismo), y uno o más inhibidores/moduladores del HCV descritos previamente, con o sin interferón.

El compuesto de la presente invención (o una sal, solvente o prodroga del mismo) se puede administrar a un paciente en una sola dosis o en dosis divididas. Una dosificación diaria típica puede variar en un rango de, en un sentido no limitativo, entre 0,1 y 200 mg/kg de peso corporal, tal como entre 0,25 y 100 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis única pueden contener estas cantidades o submúltiplos de las mismas para conformar la dosis diaria. Preferiblemente, cada dosificación contiene una cantidad suficiente de un compuesto de la

presente invención que sea eficaz para reducir la carga viral del HCV en la sangre o el hígado del paciente. La cantidad del ingrediente activo, o de los ingredientes activos que se combinan para producir una forma de dosificación individual puede variar dependiendo del huésped tratado y del modo de administración particular. Sin embargo, se comprenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de diversos factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, momento de administración, ruta de administración, velocidad de excreción, combinación de drogas y la severidad de la enfermedad particular bajo terapia.

La presente invención está dirigida además a métodos de uso de las composiciones farmacéuticas de la presente invención para tratar una infección por HCV. Los métodos comprenden típicamente administrar una composición farmacéutica de la presente invención a un paciente con HCV, reduciendo de esa manera el nivel viral del HCV en la sangre o el hígado del paciente. Se puede usar cualquiera de las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente en los métodos de la presente invención.

Además, la presente invención está dirigida al uso de los compuestos o de las sales de la presente invención en la elaboración de medicamentos para el tratamiento de una infección por HCV. Se puede usar cualquier compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para elaborar los medicamentos de la presente invención.

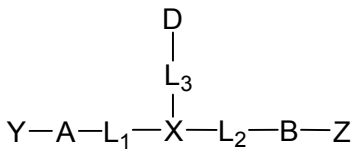
Los compuestos de la presente invención también se pueden sustituir isotópicamente. La sustitución isotópica preferida incluye sustituciones con isótopos estables o no radioactivos, tal como deuterio, 13C, 15N o 18O. La incorporación de un átomo pesado, tal como una sustitución de deuterio por hidrógeno, puede originar un efecto de isótopo que podría alterar la farmacocinética de la droga. En un ejemplo, se sustituye al menos un 5% molar (por ejemplo, al menos un 10% mol) de hidrógeno en un compuesto de la presente invención por deuterio. En otro ejemplo, se sustituye al menos un 25% molar de hidrógeno en un compuesto de la presente invención por deuterio. En un ejemplo adicional, se sustituye al menos un 50, 60, 70, 80 o 90% molar de hidrógeno en un compuesto de la presente invención por deuterio. La abundancia natural de deuterio es del 0,015% aproximadamente. La sustitución o el enriquecimiento con deuterio se puede lograr, en un sentido no limitativo, por intercambio de protones con deuterio o por síntesis de la molécula con materiales de partida enriquecidos o sustituidos. También se pueden usar otros métodos conocidos en el arte para las sustituciones isotópicas.

La descripción precedente de la presente invención ofrece ilustraciones y una descripción, pero no pretende ser exhaustiva ni limitar la invención a la divulgada aquí. Es posible efectuar modificaciones y variaciones a la luz de la divulgación anterior o se pueden

efectuar a partir de la práctica de la invención. Por consiguiente, se hace notar que el alcance de la invención se define con las reivindicaciones y los equivalentes de las mismas.

REIVINDICACIONES SOLICITUD DIVISIONAL

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de Fórmula I, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo,



I

donde:

X es C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA o RF;

L1 y L2 se seleccionan en forma independiente entre sí entre un enlace; o C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más RL;

L3 es un enlace o –LS–K–LS'–, donde K se selecciona entre un enlace, –O–, –S–, –N(RB)–, –C(O)–, –S(O)2–, –S(O)–, –OS(O)–, –OS(O)2–, –S(O)2O–, –S(O)O–, –C(O)O–, –OC(O)–, –OC(O)O–, –C(O)N(RB)–, –N(RB)C(O)–, –N(RB)C(O)O–, –OC(O)N(RB)–, –N(RB)S(O)–, –N(RB)S(O)2–, –S(O)N(RB)–, –S(O)2N(RB)–, –C(O)N(RB)C(O)–, –N(RB)C(O)N(RB')–, –N(RB)SO2N(RB')–, o –N(RB)S(O)N(RB')–;

A y B son en forma independiente entre sí C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, y están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RA;

D es C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA; o D es C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, donde J es C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, o J es –SF5; o D es hidrógeno o RA;

Y se selecciona entre –T'–C(R1R2)N(R5)–T–RD, –T'–C(R3R4)C(R6R7)–T–RD, –LK–T–RD, o –LK–E;

R1 y R2 son en forma independiente entre sí RC, y R5 es RB; o R1 es RC, y R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

R3, R4, R6, y R7 son en forma independiente entre sí RC; o R3 y R6 son en forma independiente entre sí RC, y R4 y R7, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

Z se selecciona entre –T'–C(R8R9)N(R12)–T–RD, –T'–C(R10R11)C(R13R14)–T–RD, –LK–T–RD, o –LK–E;

R8 y R9 son en forma independiente entre sí RC, y R12 es RB; o R8 es RC, y R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

R10, R11, R13, y R14 son en forma independiente entre sí RC; o R10 y R13 son en forma independiente entre sí RC, y R11 y R14, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

T y T' se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre un enlace, –LS–, –LS–M–LS'–, o –LS–M–LS'–M'–LS''–, donde M y M' se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre un enlace, –O–, –S–, –N(RB)–, –C(O)–, –S(O)2–, –S(O)–, –OS(O)–, –OS(O)2–, –S(O)2O–, –S(O)O–, –C(O)O–, –OC(O)–, –OC(O)O–, –C(O)N(RB)–, –N(RB)C(O)–, –N(RB)C(O)O–, –OC(O)N(RB)–, –N(RB)S(O)–, –N(RB)S(O)2–, –S(O)N(RB)–, –S(O)2N(RB)–, –C(O)N(RB)C(O)–, –N(RB)C(O)N(RB')–, –N(RB)SO2N(RB')–, –N(RB)S(O)N(RB')–, C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, y donde dicho C3-C12carbociclo y heterociclo de entre 3 y 12 miembros están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí en cada caso con uno o más RA;

LK se selecciona en forma independiente en cada caso entre un enlace, –LS–N(RB)C(O)–LS'– o –LS–C(O)N(RB)–LS'–; o C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más RL; o C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más RA;

E se selecciona en forma independiente en cada caso entre C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, y está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más RA;

RD se selecciona en forma independiente en cada caso entre hidrógeno o RA;

RA se selecciona en forma independiente en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, o –LS–RE, donde dos RA adyacentes, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos y cualquier otro átomo entre los átomos a los cuales están unidos, pueden formar opcionalmente carbociclo o heterociclo;

RB y RB' se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre hidrógeno; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más

sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros en RB o RB' está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo;

RC se selecciona en forma independiente en cada caso entre hidrógeno, halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros en RC está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo;

RE se selecciona en forma independiente en cada caso entre –O–RS, –S–RS, –C(O)RS, –OC(O)RS, –C(O)ORS, –N(RSRS'), –S(O)RS, –SO2RS, –C(O)N(RSRS'), –N(RS)C(O)RS', –N(RS)C(O)N(RS'RS''), –N(RS)SO2RS', –SO2N(RSRS'), –N(RS)SO2N(RS'RS''), –N(RS)S(O)N(RS'RS''), –OS(O)–RS, –OS(O)2–RS, –S(O)2ORS, –S(O)ORS, –OC(O)ORS, –N(RS)C(O)ORS', –OC(O)N(RSRS'), –N(RS)S(O)–RS', –S(O)N(RSRS'), –P(O)(ORS)2, o –C(O)N(RS)C(O)–RS'; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS, o –N(RSRS');

RF se selecciona en forma independiente en cada caso entre C1-C10alquilo, C2-

C10alquenilo o C2-C10alquinilo, cada uno de los cuales contiene 0, 1, 2, 3, 4 o 5 herteroátomos seleccionados entre O, S o N y está opcionalmente sustituido con uno o más RL; o –(RX–RY)Q–(RX–RY'), donde Q es 0, 1, 2, 3 o 4, y cada RX es en forma independiente O, S o N(RB), donde cada RY es en forma independiente C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano, y donde cada RY' es en forma independiente C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano;

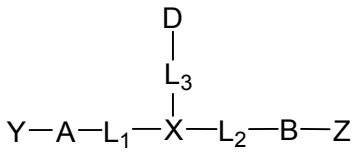
RL se selecciona en forma independiente en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, –O–RS, –S–RS, –C(O)RS, –OC(O)RS, –C(O)ORS, –N(RSRS'), –S(O)RS, –SO2RS, –C(O)N(RSRS') o –N(RS)C(O)RS'; o C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo; donde dos RL adyacentes, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos y cualquier otro átomo entre los átomos a los cuales están unidos, pueden formar opcionalmente carbociclo o heterociclo;

LS, LS' y LS'' se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre un enlace; o C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más RL; y

RS, RS' y RS'' se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre hidrógeno; C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, –O–C1-C6alquilo, –O–C1-C6alquilen–O–C1-C6alquilo, o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros en RS , RS' o RS' está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre

halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo.

2. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de Fórmula IE, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo,



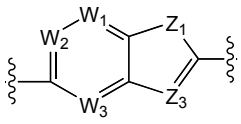
IE

donde:

X es heterociclo de entre 4 y 8 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

L1 y L2 se seleccionan en forma independiente entre sí entre un enlace o C1-C6alquileno que está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más halo, hidroxi, –O–C1-C6alquilo, o –O–C1-C6haloalquilo;

L3 es un enlace o C1-C6alquileno;

A y B son en forma independiente entre sí fenilo, piridinilo, tiazolilo, o  donde Z1 se selecciona en forma independiente en cada caso entre O, S, NH o CH2, Z3 se selecciona en forma independiente en cada caso entre N o CH, y W1, W2, y W3 se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre CH o N; A y B están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más RA.

D es C6-C10carbociclo o heterociclo de entre 5 y 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más RM;

Y es –T'–C(R1R2)N(R5)–T–RD;

Z es –T'–C(R8R9)N(R12)–T–RD;

R1 es hidrógeno, C1-C6alquilo, C1-C6haloalquilo, o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, C1-C6alquilo, C1-C6haloalquilo, –O–C1-C6alquilo o –O–C1-C6haloalquilo;

R2 y R5 son en forma independiente entre sí hidrógeno, C1-C6alquilo, C1-C6haloalquilo, o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros está opcionalmente sustituido en forma

independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, C1-C6alquilo, C1-C6haloalquilo, –O–C1-C6alquilo o –O–C1-C6haloalquilo; o R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

R8 es hidrógeno, C1-C6alquilo, C1-C6haloalquilo, o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, C1-C6alquilo, C1-C6haloalquilo, –O–C1-C6alquilo o –O–C1-C6haloalquilo;

R9 y R12 son en forma independiente entre sí hidrógeno, C1-C6alquilo, C1-C6haloalquilo, o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, C1-C6alquilo, C1-C6haloalquilo, –O–C1-C6alquilo o –O–C1-C6haloalquilo; o R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

T se selecciona en forma independiente en cada caso entre un enlace o –C(O)–LS'–;

T' se selecciona en forma independiente en cada caso entre un enlace, –C(O)N(RB)–, –N(RB)C(O)–, o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, donde dicho heterociclo de entre 3 y 12 miembros está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más RA;

RD se selecciona en forma independiente en cada caso entre hidrógeno o RA;

RA se selecciona en forma independiente en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, o –LS–RE;

RB y RB' se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre hidrógeno; o C1-C6alquilo que está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros en RB o RB' está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, C1-C6alquilo, C1-C6haloalquilo, –O–C1-C6alquilo, o –O–C1-C6haloalquilo;

RE se selecciona en forma independiente en cada caso entre –O–RS, –S–RS, –C(O)RS, –OC(O)RS, –C(O)ORS, –N(RSRS'), –S(O)RS, –SO2RS, –C(O)N(RSRS'), –

N(RS)C(O)RS', –N(RS)C(O)N(RS'RS''), –N(RS)SO2RS', –SO2N(RSRS'), –N(RS)SO2N(RS'RS''), –N(RS)S(O)N(RS'RS''), –OS(O)–RS, –OS(O)2–RS, –S(O)2ORS, –S(O)ORS, –OC(O)ORS, –N(RS)C(O)ORS', –OC(O)N(RSRS'), –N(RS)S(O)–RS', –S(O)N(RSRS'), –C(O)N(RS)C(O)–RS', o =C(RSRS'); o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo;

RL se selecciona en forma independiente en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, –O–RS, –S–RS, –C(O)RS, –OC(O)RS, –C(O)ORS, –N(RSRS'), –S(O)RS, –SO2RS, –C(O)N(RSRS'), o –N(RS)C(O)RS'; o C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo;

LS se selecciona en forma independiente en cada caso entre un enlace; o C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno, cada opcionalmente sustituido en forma independiente con halógeno;

LS' se selecciona en forma independiente en cada caso entre un enlace; o C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más RL;

RS, RS' y RS'' se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre hidrógeno; C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, –O–C1-C6alquilo, –O–C1-C6haloalquilo, o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros; o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros en RS , RS' o RS'' está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi,

mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo;

RM se selecciona en forma independiente en cada caso entre:

halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, SF5, –N(RSRS'), –O–RS, –OC(O)RS, –OC(O)ORS, –OC(O)N(RSRS'), –C(O)RS, –C(O)ORS, –C(O)N(RSRS'), –N(RS)C(O)RS', –N(RS)C(O)ORS', –N(RS)SO2RS', –S(O)RS, –SO2RS, –S(O)N(RSRS'), –SRS, –Si(RS)3, o –P(O)(ORS)2;

C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, –N(RSRS'), –O–RS, –OC(O)RS, –OC(O)ORS, –OC(O)N(RSRS'), –C(O)RS, –C(O)ORS, –C(O)N(RSRS'), –N(RS)C(O)RS', –N(RS)C(O)ORS', –N(RS)SO2RS', –S(O)RS, –SO2RS, –S(O)N(RSRS'), –SRS, o –P(O)(ORS)2; o

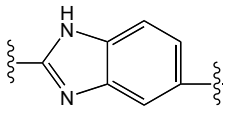
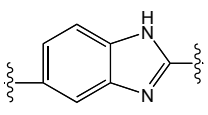
G2, donde G2 es un C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más RG2, y cada RG2 se selecciona en forma independiente entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, –O–RS, –C(O)ORS, –C(O)RS, –N(RSRS'), o –L4–G3;

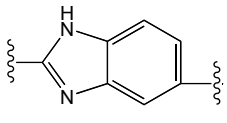
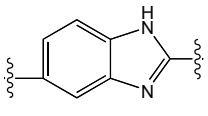
L4 es una unión, C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno, C2-C6alquinileno, –O–, –S–, –N(RB)–, –C(O)–, –S(O)2–, –S(O)–, –C(O)O–, –OC(O)–, –OC(O)O–, –C(O)N(RB)–, –N(RB)C(O)–, –N(RB)C(O)O–, –OC(O)N(RB)–, –N(RB)S(O)–, –N(RB)S(O)2–, –S(O)N(RB)–, –S(O)2N(RB)–, –N(RB)C(O)N(RB')–, –N(RB)SO2N(RB')–, o –N(RB)S(O)N(RB')–;

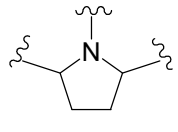
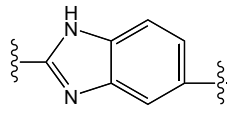
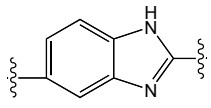
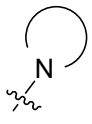
G3 es un C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más RG3; y

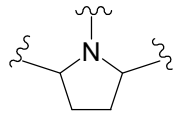
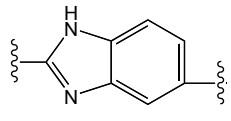
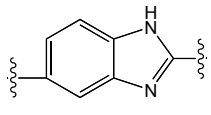
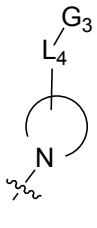
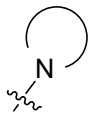
RG3 es cada en forma independiente, en cada caso, halógeno, –C1-C6alquilo, –C(O)C1-C6alquilo, –C1-C6haloalquilo, –O–C1-C6alquilo, –O–C1-C6haloalquilo, C3-C6carbociclo, o heterociclo de entre 3 y 6 miembros.

3. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE A

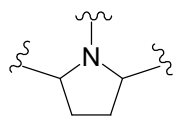
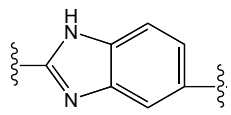
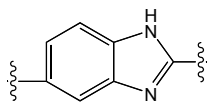
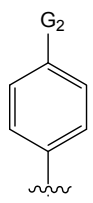
es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y B es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y D es C6-C10arilo o heteroarilo de entre 5 y 10 miembros y está sustituido con uno o más RM.

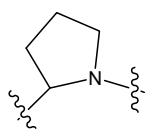
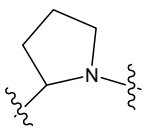
4. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE A es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y B es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y D es fenilo o piridilo y está sustituido con uno o más RM, donde al menos un RM es G2 que está sustituido con L4–G3 y opcionalmente sustituido con uno o más RG2.

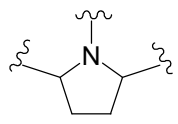
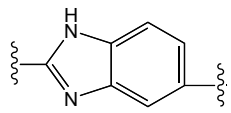
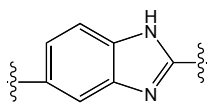
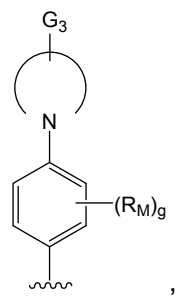
5. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE X es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, A es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y B es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y D es fenilo o piridilo y está sustituido con uno o más RM, y donde al menos un RM es  que es un heterociclo monocíclico que contiene nitrógeno de entre 4 y 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más RG2.

6. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE X es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, A es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y B es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y D es fenilo o piridilo y está sustituido con uno o más RM, y al menos un RM es  , donde  es un heterociclo monocíclico que contiene nitrógeno de entre 4 y 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más RG2.

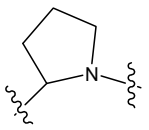
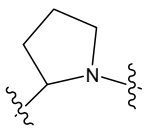
7. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE X

es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, A es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y B es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y D es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RM adicionales.

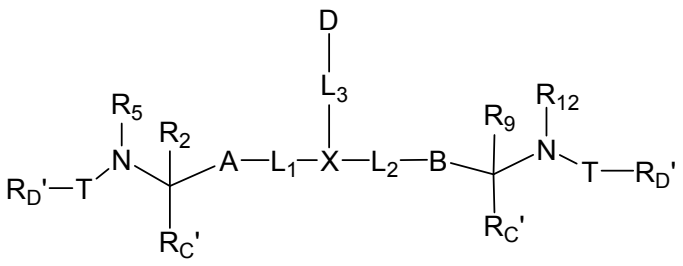
8. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 7, CARACTERIZADO PORQUE R1 es hidrógeno, y R2 y R5 tomados junto con los átomos a los cuales están unidos forman  que está sustituido con 0, 1, 2, 3, o 4 RA, donde R8 es hidrógeno, y R9 y R12 tomados junto con los átomos a los cuales están unidos forman  que está sustituido con 0, 1, 2, 3, o 4 RA, y donde cada T' es un enlace.

9. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE X es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, A es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y B es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA, y D es  , donde G3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos RG3; g es 0, 1, o 2; RM es en forma independiente en cada caso fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, o trifluorometoxi; y  es un heterociclo monocíclico que

contiene nitrógeno de entre 4 y 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más RG2.

10. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 9, CARACTERIZADO PORQUE R1 es hidrógeno, y R2 y R5 tomados junto con los átomos a los cuales están unidos forman  que está sustituido con 0, 1, 2, 3, o 4 RA, donde R8 es hidrógeno, y R9 y R12 tomados junto con los átomos a los cuales están unidos forman  que está sustituido con 0, 1, 2, 3, o 4 RA, y donde cada T' es un enlace.

11. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de Fórmula IB, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo,



IB

donde:

RC' se selecciona en forma independiente entre RC;

RD' se selecciona en forma independiente entre RD;

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

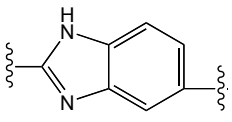
R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

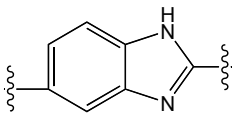
X es C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más RA o RF;

L1 y L2 se seleccionan en forma independiente entre sí entre un enlace; o C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más RL;

L3 es un enlace o –LS–K–LS'–, donde K se selecciona entre un enlace, –O–, –S–, –N(RB)–, –C(O)–, –S(O)2–, –S(O)–, –OS(O)–, –OS(O)2–, –S(O)2O–, –S(O)O–, –C(O)O–, –OC(O)–, –OC(O)O–, –C(O)N(RB)–, –N(RB)C(O)–, –N(RB)C(O)O–, –OC(O)N(RB)–, –N(RB)S(O)–, –N(RB)S(O)2–, –S(O)N(RB)–, –S(O)2N(RB)–, –

C(O)N(RB)C(O)–, –N(RB)C(O)N(RB')–, –N(RB)SO2N(RB')–, o –N(RB)S(O)N(RB')–;

A es  y está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

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

D es C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros que está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más RA, donde J es C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más RA;

T se selecciona en forma independiente en cada caso entre un enlace, –LS–, –LS–M–LS'–, o –LS–M–LS'–M'–LS''–, donde M y M' se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre un enlace, –O–, –S–, –N(RB)–, –C(O)–, –S(O)2–, –S(O)–, –OS(O)–, –OS(O)2–, –S(O)2O–, –S(O)O–, –C(O)O–, –OC(O)–, –OC(O)O–, –C(O)N(RB)–, –N(RB)C(O)–, –N(RB)C(O)O–, –OC(O)N(RB)–, –N(RB)S(O)–, –N(RB)S(O)2–, –S(O)N(RB)–, –S(O)2N(RB)–, –C(O)N(RB)C(O)–, –N(RB)C(O)N(RB')–, –N(RB)SO2N(RB')–, –N(RB)S(O)N(RB')–, C3-C12carbociclo o heterociclo de entre 3 y 12 miembros, y donde dicho C3-C12carbociclo y heterociclo de entre 3 y 12 miembros están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí en cada caso con uno o más RA;

RD se selecciona en forma independiente en cada caso entre hidrógeno o RA;

RA se selecciona en forma independiente en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, o –LS–RE, donde dos RA adyacentes, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos y cualquier otro átomo entre los átomos a los cuales están unidos, pueden formar opcionalmente carbociclo o heterociclo;

RB y RB' se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre hidrógeno; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros en RB o RB' está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-

C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo;

RC se selecciona en forma independiente en cada caso entre hidrógeno, halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros en RC está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo;

RE se selecciona en forma independiente en cada caso entre –O–RS, –S–RS, –C(O)RS, –OC(O)RS, –C(O)ORS, –N(RSRS'), –S(O)RS, –SO2RS, –C(O)N(RSRS'), –N(RS)C(O)RS', –N(RS)C(O)N(RS'RS''), –N(RS)SO2RS', –SO2N(RSRS'), –N(RS)SO2N(RS'RS''), –N(RS)S(O)N(RS'RS''), –OS(O)–RS, –OS(O)2–RS, –S(O)2ORS, –S(O)ORS, –OC(O)ORS, –N(RS)C(O)ORS', –OC(O)N(RSRS'), –N(RS)S(O)–RS', –S(O)N(RSRS'), –P(O)(ORS)2, o –C(O)N(RS)C(O)–RS'; o C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS, o –N(RSRS');

RF se selecciona en forma independiente en cada caso entre C1-C10alquilo, C2-C10alquenilo o C2-C10alquinilo, cada uno de los cuales contiene 0, 1, 2, 3, 4 o 5 herteroátomos seleccionados entre O, S o N y está opcionalmente sustituido con uno o más RL; o –(RX–RY)Q–(RX–RY'), donde Q es 0, 1, 2, 3 o 4, y cada RX es en forma independiente O, S o N(RB), donde cada RY es en forma independiente C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo,

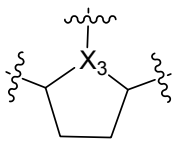
fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano, y donde cada RY' es en forma independiente C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano;

RL se selecciona en forma independiente en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, –O–RS, –S–RS, –C(O)RS, –OC(O)RS, –C(O)ORS, –N(RSRS'), –S(O)RS, –SO2RS, –C(O)N(RSRS') o –N(RS)C(O)RS'; o C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo; donde dos RL adyacentes, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos y cualquier otro átomo entre los átomos a los cuales están unidos, pueden formar opcionalmente carbociclo o heterociclo;

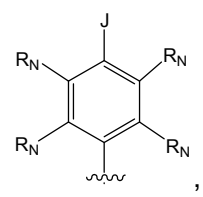
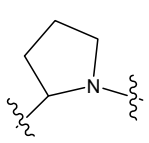
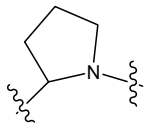
LS, LS' y LS'' se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre un enlace; o C1-C6alquileno, C2-C6alquenileno o C2-C6alquinileno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más RL; y

RS, RS' y RS'' se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre hidrógeno; C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo o C2-C6alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, –O–C1-C6alquilo, –O–C1-C6alquilen–O–C1-C6alquilo, o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros en RS , RS' o RS' está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo o C2-C6haloalquinilo.

12. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE X es



y está opcionalmente sustituido con uno o más RA o RF, y X3 es N y está

directamente unido a –L3–D, donde L1, L2 y L3 son un enlace, donde D es  , y cada RN es en forma independiente RD, donde J es C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros y está sustituido con un C3-C6carbociclo o heterociclo de entre 3 y 6 miembros que está opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C1-C6alquilo, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinilo, C1-C6haloalquilo, C2-C6haloalquenilo, C2-C6haloalquinilo, C(O)ORS o –N(RSRS'), y J está opcionalmente sustituido con uno o más RA, donde R2 y R5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman  que está opcionalmente sustituido con uno o más RA, donde R9 y R12, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman  que está opcionalmente sustituido con uno o más RA, donde -T-RD' es –C(O)–LY'–RD', –C(O)O–LY'–RD', –C(O)–LY'–N(RB)C(O)–LS''–RD', –C(O)–LY'–N(RB)C(O)O–LS''–RD', –N(RB)C(O)–LY'–N(RB)C(O)–LS''–RD', –N(RB)C(O)–LY'—N(RB)C(O)O–LS''–RD', o –N(RB)C(O)–LY'—N(RB)–LS''–RD', y donde LY' es en forma independiente en cada caso LS'.

13. Un proceso para preparar un compuesto de la invención, CARACTERIZADO PORQUE comprende un paso descrito en uno de los Esquemas, Procedimientos Generales o Ejemplos descritos en la presente.

14. Un intermediario CARACTERIZADO PORQUE se describe en uno de los Esquemas, Procedimientos Generales o Ejemplos descritos en la presente.

15. El compuesto CARACTERIZADO PORQUE es {(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]fenil}-5-(6-fluoro-2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il}-1H-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

16. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende el compuesto de la reivindicación 15 o dicha sal.17. El compuesto CARACTERIZADO PORQUE es {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo, o una sal aceptable

farmacéuticamente del mismo.

18. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende el compuesto de la reivindicación 17 o dicha sal.19. El compuesto CARACTERIZADO PORQUE es {(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{4-[4-(2,6-difluorofenil)piperazin-1-il]-3,5-difluorofenil}-5-(6-fluoro-2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il}-1H-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

20. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende el compuesto de la reivindicación 19 o dicha sal.21. El compuesto CARACTERIZADO PORQUE es {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-{5-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

22. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende el compuesto de la reivindicación 21 o dicha sal.

COMPUESTOS ANTIVIRALES

RESUMEN

Compuestos eficaces para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C (“HCV”); procesos de elaboración de tales compuestos, composiciones que los comprenden y métodos de uso de los mismos para tratar una infección por HCV.