SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 14-153713- -00000-0000
Fecha: 2014-07-16 14:55:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 425

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-038996-A-00001-0000
Fecha: 2014-07-16 14:55:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 425



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DIVISIONAL DE PATENTE DE INVENCION PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. **11 038996-A**

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., 16 JUL. 2014

C1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

No. 14-153713- -00000-0000

Fecha: 2014-07-16 14:55:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 425

DIRECCION DE NU
CONVERSION, DIVISION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-038996-A-00001-0000

Fecha: 2014-07-16 14:55:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 425

1. Identificación del Trámite

[ ] Conversión [X]

[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 11 038996-A	Expediente
De:	No. de Divisional UNO (1)	De:
A:		A:

5. Comprobante de Pago No. 14-0074515, 14-0074516 Fecha JULIO 16 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

Margarita Castellanos
Firma

39.779.654 de Bogotá
C.C.

70.819 C.S.J.
T.P.

P3558 – SOLICITUD DIVISIONAL DE LA P2909

16 JUL. 2014

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0074515

Bogotá D.C., Julio 16 de 2014 - 08:43:44

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	21866	26/02/2014		773.000.00

*** 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 COMERCIO

No. 11-038996-A-00001-0000

Fecha: 2014-07-16 14:55:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 425

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

No. 14-153713- -00000-0000

Fecha: 2014-07-16 14:55:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 425

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0074516

Bogotá D.C., Julio 16 de 2014 - 08:43:44

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	21866	26/02/2014		773.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
7	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	217.000.00
				$217.000.00

SON: **DOSCIENTOS DIECISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 14-153713- -00000-0000
Fecha: 2014-07-16 14:55:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 425

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-038996-A-00001-0000
Fecha: 2014-07-16 14:55:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 425

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 in North Chicago, Illinois

by Perry C. Siatis, Assistant Secretary For AbbVie Inc.

(Notary shall execute on the other side)

(Consular legalization or apostille is required)

CASTELLANOS & CO
ABOGADOS COLOMBIA
Calle 94A No. 7A-09. P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / - Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyco.com

COMPUESTOS ANTIVIRALES

La presente solicitud invoca el beneficio e incorpora a modo de referencia el contenido completo de la Solicitud Provisional de Patente de los EE.UU. N° Acta: 61/186.291, presentada el 11 de junio, 2009, Solicitud Provisional de Patente de los EE.UU. N° Acta: 61/242.836, presentada el 16 de septiembre, 2009, y la Solicitud Provisional de Patente de los EE.UU. N° Acta: 61/243.596, presentada el 18 de septiembre, 2009.

CAMPO

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 infección por HCV está asociada con una patología hepática progresiva, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular. La hepatitis C crónica puede ser tratada con PEG-interferón-alfa en combinación con ribavirina. Las limitaciones sustanciales de eficacia y tolerabilidad persisten ya que muchos usuarios sufren de efectos secundarios, y la eliminación viral del cuerpo es muy a menudo inadecuada. Por ello, persiste la necesidad de nuevas drogas para tratar una infección por HCV.

RESUMEN

La presente invención está dirigida a compuestos de las fórmulas I, I_A, I_B, I_C y I_D 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.

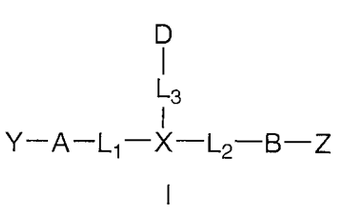
La presente invención también está dirigida al uso de los compuestos o sales de la presente invención en la elaboración de medicamentos para el tratamiento de una infección por HCV.

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

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables,



donde:

X es carbociclo de C_3-C_{12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, y está opcionalmente

sustituido con uno o más R_A;

L_1 y L_2 se seleccionan en forma independiente entre sí entre una unión; o alquileno de C_1-C_6, alquenileno de C_2-C_6 o alquinileno de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más R_L;

L_3 es una unión o $-L_S-K-L_S'-$, donde K se selecciona entre una unión, $-O-$, $-S-$, $-N(R_B)-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-OS(O)-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-S(O)O-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-C(O)N(R_B)-$, $-N(R_B)C(O)-$, $-N(R_B)C(O)O-$, $-OC(O)N(R_B)-$, $-N(R_B)S(O)-$, $-N(R_B)S(O)_2-$, $-S(O)N(R_B)-$, $-S(O)_2N(R_B)-$, $-C(O)N(R_B)C(O)-$, $-N(R_B)C(O)N(R_B')-$, $-N(R_B)SO_2N(R_B')-$, o $-N(R_B)S(O)N(R_B')-$;

A y B son en forma independiente entre sí carbociclo de C_3-C_{12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, y están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_A;

D es carbociclo de C_3-C_{12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; o D es hidrógeno o R_A;

Y se selecciona entre $-T'-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$, $-T'-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$, $-L_K-T-R_D$, o $-L_K-E$;

R_1 y R_2 son en forma independiente entre sí R_C, y R_5 es R_B; o R_1 es R_C, y R_2 y R_5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

R_3, R_4, R_6, y R_7 son en forma independiente entre sí R_C; o R_3 y R_6 son en forma independiente entre sí R_C, y R_4 y R_7, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un carbociclo o heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

Z se selecciona entre $-T'-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$, $-T'-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$, $-L_K-T-R_D$, o $-L_K-E$;

R_8 y R_9 son en forma independiente entre sí R_C, y R_{12} es R_B; o R_8 es R_C, y R_9 y R_{12}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

R_{10}, R_{11}, R_{13}, y R_{14} son en forma independiente entre sí R_C; o R_{10} y R_{13} son en forma independiente entre sí R_C, y R_{11} y R_{14}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un carbociclo o heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

T y T' se seleccionan en forma independiente entre sí entre una unión, $-L_S-$, $-L_S-M-L_S'-$, o $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''-$, donde M y M' se seleccionan en forma independiente entre sí entre una unión, $-O-$, $-S-$, $-N(R_B)-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-OS(O)-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-S(O)O-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-C(O)N(R_B)-$, $-N(R_B)C(O)-$, $-N(R_B)C(O)O-$, $-OC(O)N(R_B)-$, $-N(R_B)S(O)-$, $-N(R_B)S(O)_2-$, $-S(O)N(R_B)-$, $-S(O)_2N(R_B)-$, $-$

$C(O)N(R_B)C(O)$–, $–N(R_B)C(O)N(R_B')$–, $–N(R_B)SO_2N(R_B')$–, $–N(R_B)S(O)N(R_B')$–, carbociclo de C_3-C_{12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, y donde dicho carbociclo de C_3-C_{12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí en cada caso con uno o más R_A;

L_K se seleccionan en forma independiente en cada caso entre una unión , $–L_S–N(R_B)C(O)–L_S'–$ o $–L_S–C(O)N(R_B)–L_S'–$; o alquileno de C_1-C_6, alquenileno de C_2-C_6 o alquinileno de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más R_L; o carbociclo de C_3-C_{12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más R_A;

E se selecciona en forma independiente en cada caso en cada caso entre carbociclo de C_3-C_{12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, y está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más R_A;

R_D se selecciona cada uno en forma independiente en cada caso entre hidrógeno o R_A;

R_A se selecciona en forma independiente en cada caso en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, o $–L_S–R_E$, donde dos R_A adyacentes, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos y cualesquier átomos entre los átomos a los cuales están unidos, pueden formar opcionalmente carbociclo o heterociclo;

R_B y R_B' se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre hidrógeno; o alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros en R_B o R_B' está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6 o haloalquinilo de C_2-C_6;

R_C se selecciona en forma independiente en cada caso en cada caso entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de 3 a

6 miembros en R_C está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6 o haloalquinilo de C_2-C_6;

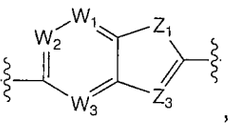
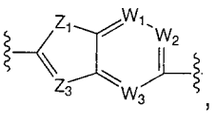
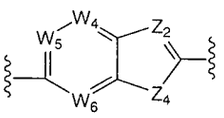
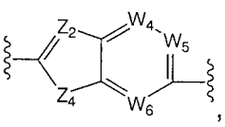
R_E se selecciona en forma independiente en cada caso entre $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-C(O)R_S$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, $-N(R_SR_S')$, $-S(O)R_S$, $-SO_2R_S$, $-C(O)N(R_SR_S')$, $-N(R_S)C(O)R_S'$, $-N(R_S)C(O)N(R_S'R_S'')$, $-N(R_S)SO_2R_S'$, $-SO_2N(R_SR_S')$, $-N(R_S)SO_2N(R_S'R_S'')$, $-N(R_S)S(O)N(R_S'R_S'')$, $-OS(O)-R_S$, $-OS(O)_2-R_S$, $-S(O)_2OR_S$, $-S(O)OR_S$, $-OC(O)OR_S$, $-N(R_S)C(O)OR_S'$, $-OC(O)N(R_SR_S')$, $-N(R_S)S(O)-R_S'$, $-S(O)N(R_SR_S')$ o $-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$; o alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo de C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6 o haloalquinilo de C_2-C_6;

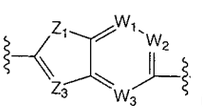
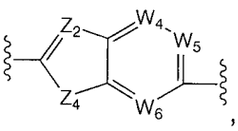
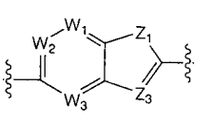
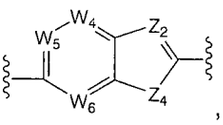
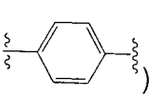
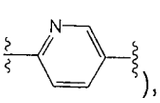
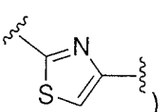
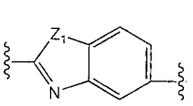
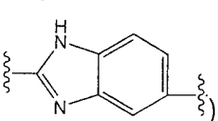
R_L se selecciona en forma independiente en cada caso en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-C(O)R_S$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, $-N(R_SR_S')$, $-S(O)R_S$, $-SO_2R_S$, $-C(O)N(R_SR_S')$ o $-N(R_S)C(O)R_S'$; o carbociclo de C_3-C_6 heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6 o haloalquinilo de C_2-C_6; donde dos R_L adyacentes, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos y cualesquier átomos entre los átomos a los cuales están unidos, pueden formar opcionalmente carbociclo o heterociclo;

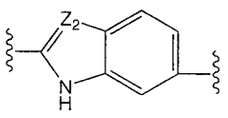
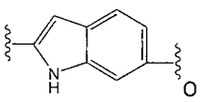
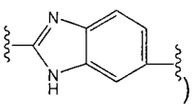
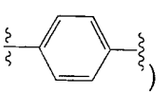
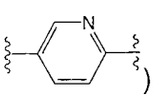
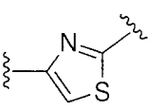
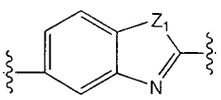
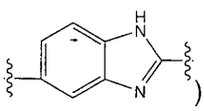
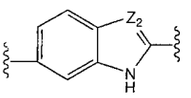
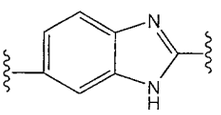
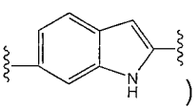
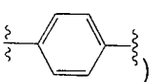
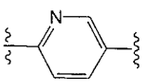
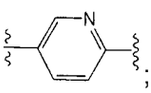
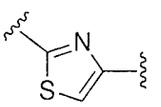
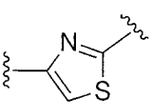
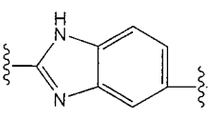
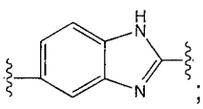
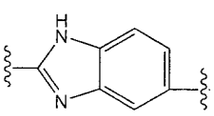
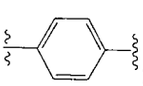
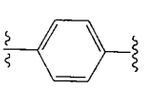
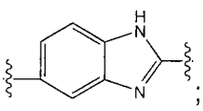
L_S, L_S' y L_S'' se seleccionan en forma independiente entre sí entre una unión; o alquileno de C_1-C_6, alquenileno de C_2-C_6 o alquinileno de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más R_L; y

R_S, R_S' y R_S'' se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre hidrógeno; alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o

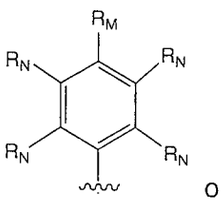
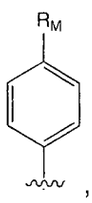
más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros en R_S , R_S' o R_S' está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6 o haloalquinilo de C_2-C_6.

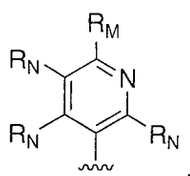
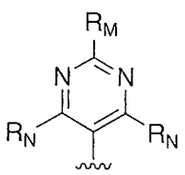
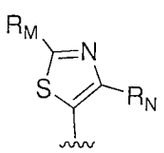
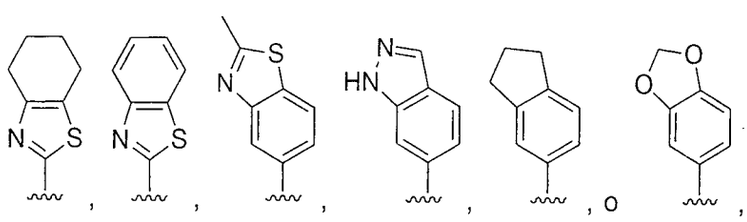
A y B preferentemente se seleccionan en forma independiente entre carbociclo de C_5-C_6 (por ejemplo, fenilo), heterociclo de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridinilo o tiazolilo), o biciclos de 8 a 12 miembros tal como  ,  ,  o  , donde Z_1 se selecciona en forma independiente en cada caso entre O, S, NH o CH_2, Z_2 se selecciona en forma independiente en cada caso entre N o CH, Z_3 se selecciona en forma independiente en cada caso entre N o CH, Z_4 se selecciona en forma independiente en cada caso entre O, S, NH o CH_2, y W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 y W_6 se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre CH o N. A y B están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_A.

Más preferentemente, A se selecciona entre C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 miembros,  o  , y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; B se selecciona entre C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 miembros,  o  , y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; donde Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, W_1, W_2, W_3, W_4, W_5, W_6 tienen los valores que se definen precedentemente. Preferentemente, Z_3 es N y Z_4 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 R_A; 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 R_A. Con gran preferencia, ambos A y B son fenilo (por ejemplo, ambos A y B son ). También con gran preferencia, 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 es en forma independiente opcionalmente sustituido con uno o más R_A.

D preferentemente se selecciona entre C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 miembros, o biciclos de 6 a 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. D también se puede seleccionar preferentemente entre alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L. Más preferentemente, D es carbociclo de C_5-C_6 (por ejemplo, fenilo), heterociclo de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo), biciclos de 6 a 12 miembros (por ejemplo, indanilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, indazolilo, benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo), y se sustituye con uno o más R_M, donde R_M es halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, o $-L_S-R_E$. También preferentemente, D es fenilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Más preferentemente, D es fenilo, y se sustituye con uno o más R_M, donde R_M tiene los valores

que se definen precedentemente. Con gran preferencia, D es  o  , donde R_M tiene los valores que se definen precedentemente, y cada R_N se selecciona en forma independiente entre R_D y preferentemente es hidrógeno.

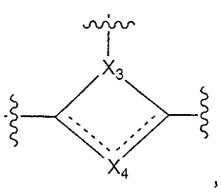
D es también preferentemente piridinilo, pirimidinilo, o tiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Más preferentemente D es piridinilo, pirimidinilo, o tiazolilo, y se sustituye con uno o más R_M. Con gran preferencia, D es  ,  , o  , donde R_M tiene los valores que se definen precedentemente, y cada R_N se selecciona en forma independiente entre R_D y preferentemente es hidrógeno. D es también preferentemente indanilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, o indazolilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Más preferentemente D es indanilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, indazolilo, o benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, y se sustituye con uno o más R_M. Con gran preferencia, D es  , y está opcionalmente sustituido con uno o más R_M.

Preferentemente, R_M es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo de C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6,

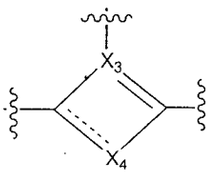
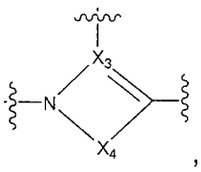
haloalquenilo de C_2-C_6 o haloalquinilo de C_2-C_6. Más preferentemente, R_M es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi; o alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino o carboxi. Con gran preferencia, R_M es alquilo de C_1-C_6 el cual está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino o carboxi.

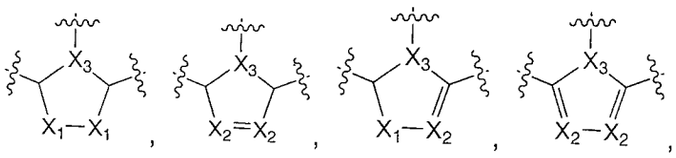
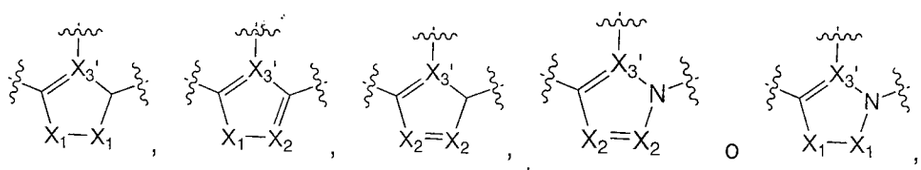
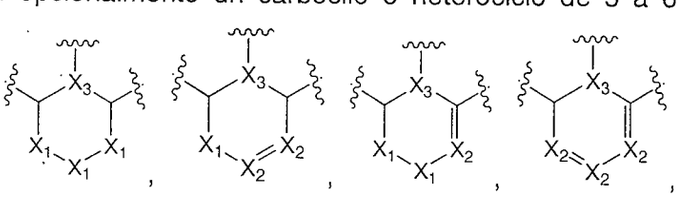
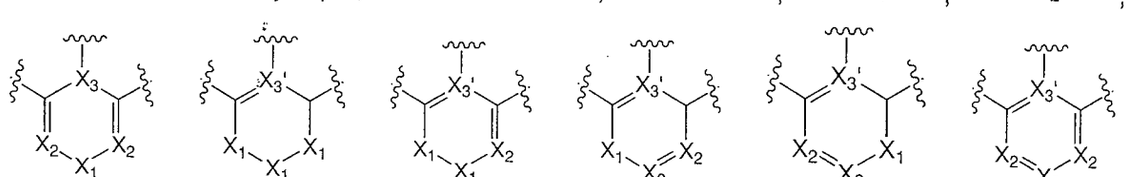
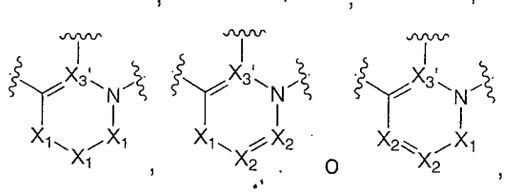
También preferentemente, R_M es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, o ciano; o R_M es $-L_S-R_E$, donde L_S es una unión o alquileno de C_1-C_6, y R_E es $-N(R_SR_S')$, $-O-R_S$, $-C(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, $-C(O)N(R_SR_S')$, $-N(R_S)C(O)R_S'$, $-N(R_S)C(O)OR_S'$, $-N(R_S)SO_2R_S'$, $-SO_2R_S$, $-SR_S$, o $-P(O)(OR_S)_2$, donde R_S y R_S' pueden seleccionarse en forma independiente en cada caso, por ejemplo, entre (1) hidrógeno o (2) alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido en cada caso con uno o más halógeno, hidroxilo, –O–alquilo de C_1-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros; o R_M es alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o R_M es carbociclo de C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6, haloalquinilo de C_2-C_6, $-C(O)OR_S$, o $-N(R_SR_S')$. Más preferentemente, R_M es halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, yodo), hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, o alquilo de C_1-C_6 (por ejemplo, metilo, isopropilo, tert-butilo), alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, ciano, o carboxi. Por ejemplo R_M es CF_3, $-C(CF_3)_2-OH$, $-C(CH_3)_2-CN$, $-C(CH_3)_2-CH_2OH$, o $-C(CH_3)_2-CH_2NH_2$. También preferentemente R_M es $-L_S-R_E$ donde L_S es una unión y R_E es $-N(R_SR_S')$, $-O-R_S$, $-N(R_S)C(O)OR_S'$, $-N(R_S)SO_2R_S'$, $-SO_2R_S$, o $-SR_S$. Por ejemplo donde L_S es una unión, R_E es $-N(C_1$-C_6alquil$)_2$ (por ejemplo, $-NMe_2$); $-N(C_1$-C_6alquilen–O–C_1-C_6alquil$)_2$ (por ejemplo $-N(CH_2CH_2OMe)_2$); $-N(C_1$-C_6alquil$)(C_1$-C_6alquilen–O–alquilo de C_1-C_6) (por ejemplo $-N(CH_3)(CH_2CH_2OMe)$);—O–alquilo de C_1-C_6 (por ejemplo, –O–Me, –O–Et, –O–isopropilo, –O–tert-butilo, –O–n-hexilo); –O–haloalquilo de C_1-C_6 (por ejemplo, – OCF_3, $-OCH_2CF_3$); –O–C_1-C_6alquilen–piperidina (por ejemplo, –O–CH_2CH_2–1-piperidil); $-N(C_1$-C_6alquil$)C(O)O$alquilo de C_1-C_6 (por ejemplo, –

$N(CH_3)C(O)O–CH_2CH(CH_3)_2$), $–N(C_1$-C_6alquil)SO_2alquilo de C_1-C_6 (por ejemplo, $–N(CH_3)SO_2CH_3$); $–SO_2$alquilo de C_1-C_6 (por ejemplo, $–SO_2Me$); $–SO_2$haloalquilo de C_1-C_6 (por ejemplo, $–SO_2CF_3$); o –S–haloalquilo de C_1-C_6 (por ejemplo, SCF_3). También preferentemente R_M es $–L_S–R_E$ donde L_S es alquileno de C_1-C_6 (por ejemplo, $–CH_2–$, $–C(CH_3)_2–$, $–C(CH_3)_2–CH_2–$) y R_E es $–O–R_S$, $–C(O)OR_S$, $–N(R_S)C(O)OR_S'$, o $–P(O)(OR_S)_2$. Por ejemplo R_M es $–C_1$-C_6alquilen–O–R_S (por ejemplo, $–C(CH_3)_2–CH_2–OMe$); $–C_1$-C_6alquilen–$C(O)OR_S$ (por ejemplo, $–C(CH_3)_2–C(O)OMe$); $–C_1$-C_6alquilen–$N(R_S)C(O)OR_S'$ (por ejemplo, $–C(CH_3)_2–CH_2–NHC(O)OCH_3$); o $–C_1$-C_6alquilen–$P(O)(OR_S)_2$ (por ejemplo, $–CH_2–P(O)(OEt)_2$). También más preferentemente R_M es carbociclo de C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6, haloalquinilo de C_2-C_6, $–C(O)OR_S$, o $–N(R_SR_S')$. Por ejemplo R_M es cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, 2,2-dicloro-1-metilciclopropil-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). Con gran preferencia, R_M es alquilo de C_1-C_6 el cual está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino o carboxi (por ejemplo, tert-butilo, CF_3).

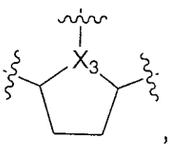
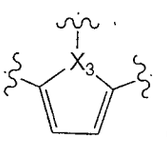
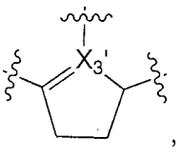
X preferentemente es C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 miembros, o biciclos de 6 a 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. X también puede ser Carbociclo de C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A, donde dos R_A adyacentes sobre X, tomados junto con los átomos del anillo a los cuales están unidos, forman opcionalmente un carbocilo o heterociclo de 5 a 6 miembros. También preferentemente, X es 

, donde X_3 es C(H) o preferentemente N y está vinculado directamente a $–L_3–D$; X_4 es C_2-C_4alquileno, C_2-C_4alquenileno o C_2-C_4alquinileno, cada uno de los cuales opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, S o N; y X está opcionalmente sustituido con uno o más R_A, y dos R_A adyacentes sobre X, tomados junto con los átomos del anillo a los cuales están unidos, pueden formar opcionalmente un carbocilo o heterociclo de 5 a 6

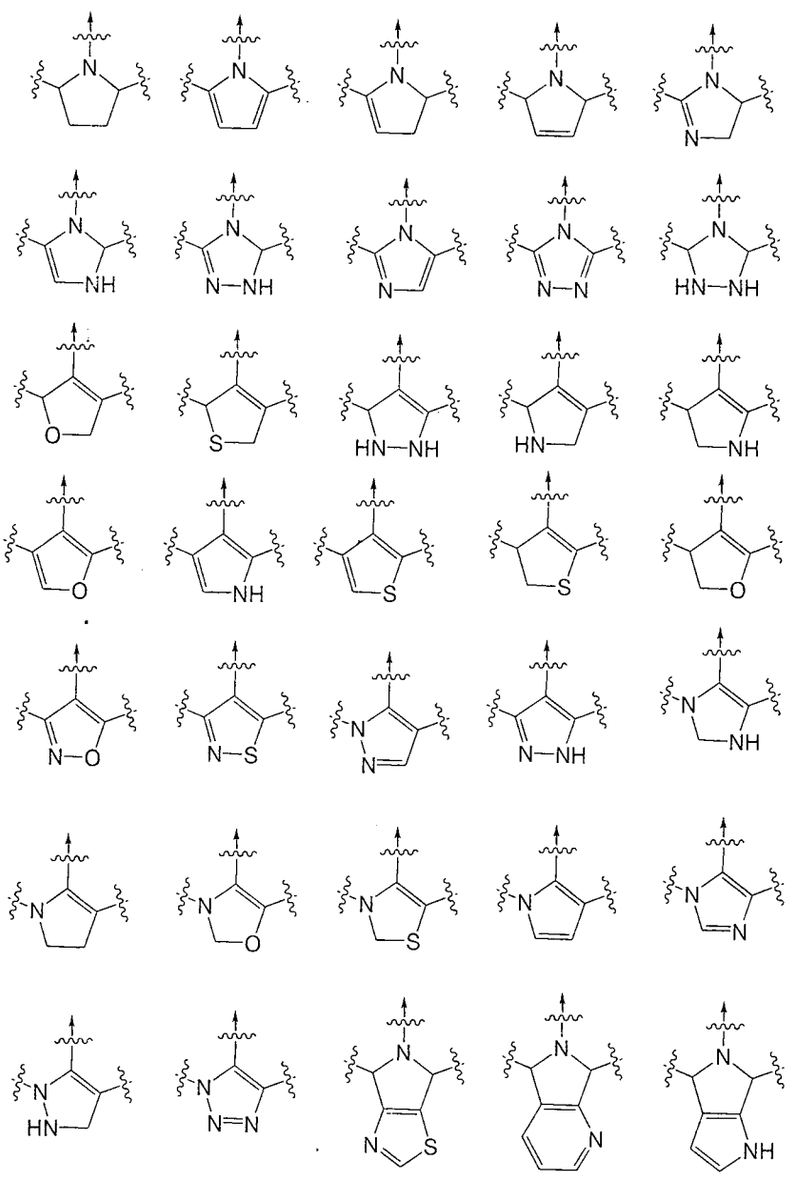
miembros. Además, X puede ser  o  , donde X_3 es C y está ligado directamente a $-L_3-D$, X_4 es C_2-C_4alquileno, C_2-C_4alquenileno o C_2-C_4alquinileno cada uno de los cuales opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, S o N, y X está opcionalmente sustituido con uno o más R_A, y dos R_A adyacentes sobre X, tomados junto con los átomos del anillo a los cuales están unidos, forman opcionalmente un carbocilo o heterociclo de 5 a 6 miembros.

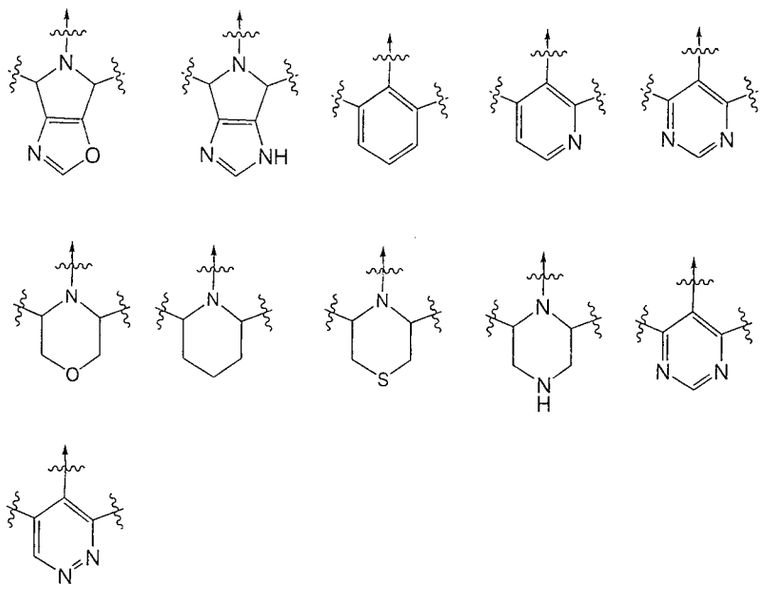
Por ejemplo, X puede ser  ,  o , donde X_1 se selecciona en forma independiente en cada caso entre CH_2, O, S o NH, X_2 se selecciona en forma independiente en cada caso entre CH o N, X_3 es N y está ligado directamente a $-L_3-D$, y X_3' es C y está ligado directamente a $-L_3-D$; y X está opcionalmente sustituido con uno o más R_A, y dos R_A adyacentes sobre X, tomados junto con los átomos del anillo a los cuales están unidos, forman opcionalmente un carbocilo o heterociclo de 5 a 6 miembros. En otro ejemplo, X es  ,  o  , donde X_1 se selecciona en forma independiente en cada caso entre CH_2, O, S o NH, X_2 se selecciona en forma independiente en cada caso entre CH o N, X_3 es N y está ligado directamente a $-L_3-D$, y X_3' es C y está ligado directamente a $-L_3-D$; y donde X está opcionalmente sustituido con uno o más R_A, y dos R_A adyacentes sobre X, tomados junto con los átomos del anillo a los cuales están unidos,

forman opcionalmente un carbocilo o heterociclo de 5 a 6 miembros.

Con gran preferencia, X es  ,  o  , donde X_3 es C(H) o N y está ligado directamente a $-L_3-D$, X_3' es C y está ligado directamente a $-L_3-D$, y donde X está opcionalmente sustituido con uno o más R_A, y dos R_A adyacentes sobre X, tomados junto con los átomos del anillo a los cuales están unidos, forman opcionalmente un carbocilo o heterociclo de 5 a 6 miembros. Más preferentemente, X_3 es N.

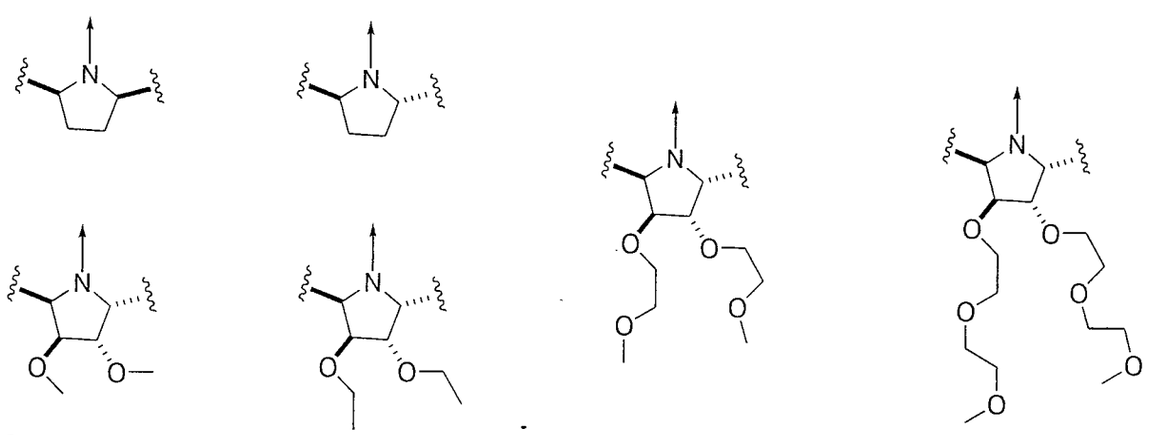
Entre los ejemplos no limitativos de X se incluyen:





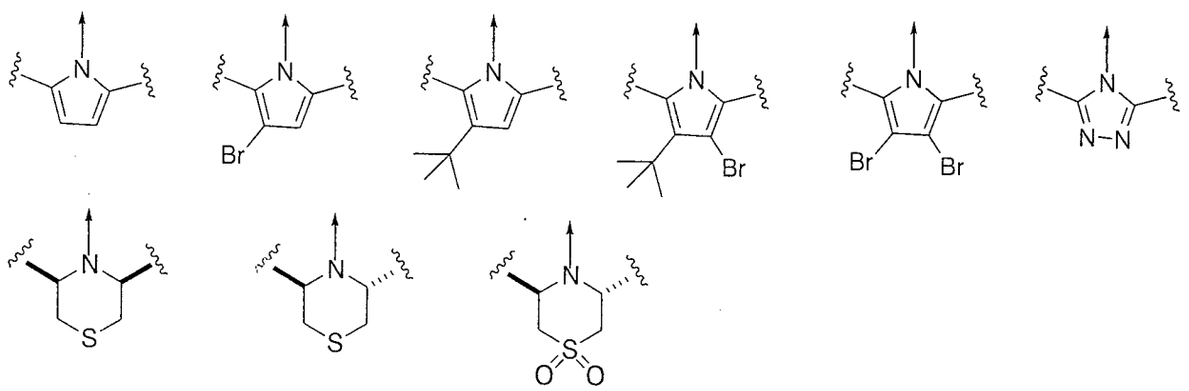
donde "→" indica la unión covalente a $-L_3-D$. Cada X puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_A, y dos R_A adyacentes sobre X, tomados junto con los átomos del anillo a los cuales están unidos, forman opcionalmente un carbocilo o heterociclo de 5 a 6 miembros.

Entre los ejemplos no limitativos de X preferidos se incluyen los siguientes anillos pirrolidina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R_A:



Como se muestra, la estereoquímica relativa en las posiciones 2 y 5 del anillo pirrolidina precedente puede ser cis o trans. las estereoquímicas de los sustituyentes optativos R_A en las posiciones 3 ó 4 de la pirrolidina pueden variar en relación con cualquier sustituyente en cualquier otra posición en anillo pirrolidina. según los sustituyentes específicos unidos a la pirrolidina, la estereoquímica en cualquier carbono puede ser (R) o (S).

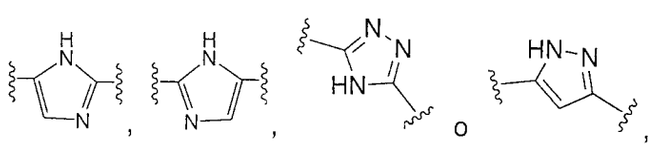
Entre los ejemplos no limitativos de X preferido también se incluyen los siguientes anillos pirrol, triazol o tiomorfolina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R_A:



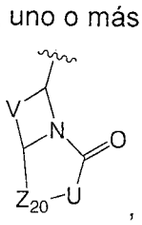
Como se puede observar, la estereoquímica relativa en las posiciones 3 a 5 del anillo tiomorfolina puede ser cis o trans. según los sustituyentes específicos unidos a la tiomorfolina, la estereoquímica en cualquier carbono puede ser (R) o (S).

L_1 y L_2 son preferentemente en forma independiente una unión o alquileno de C_1-C_6, L_3 se selecciona preferentemente entre una unión, alquileno de C_1-C_6 o –C(O)–, y L_1, L_2, y L_3 están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_L. Más preferentemente, L_1, L_2 y L_3 son en forma independiente entre sí una unión o alquileno de C_1-C_6 (por ejemplo, $–CH_2–$ o $–CH_2CH_2–$), y están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_L. Con gran preferencia, L_1, L_2 y L_3 son una unión.

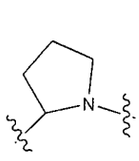
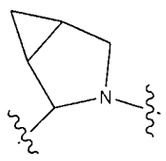
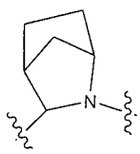
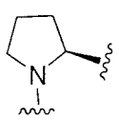
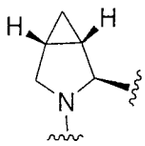
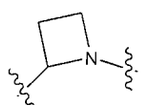
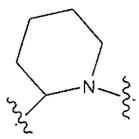
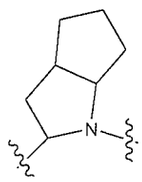
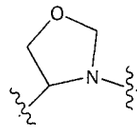
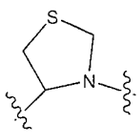
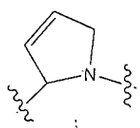
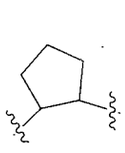
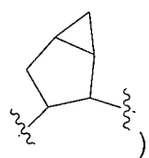
Y se selecciona preferentemente entre $–L_S–C(R_1R_2)N(R_5)–T–R_D$, $–L_S–C(R_3R_4)C(R_6R_7)–T–R_D$, $–G–C(R_1R_2)N(R_5)–T–R_D$, $–G–C(R_3R_4)C(R_6R_7)–T–R_D$, $–N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)–T–R_D$, $–N(R_B)C(O)C(R_3R_4)C(R_6R_7)–T–R_D$, $–C(O)N(R_B)C(R_1R_2)N(R_5)–T–R_D$, $–C(O)N(R_B)C(R_3R_4)C(R_6R_7)–T–R_D$,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

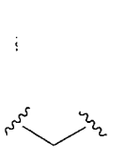
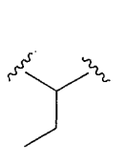
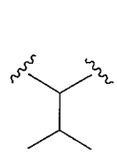
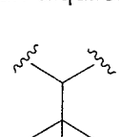
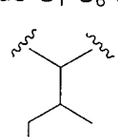


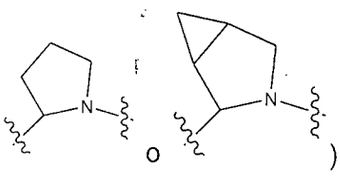
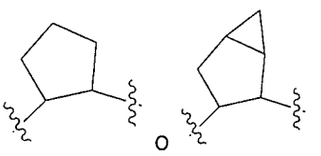
, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A (por ejemplo, uno o más cloro o bromo). E preferentemente es un biciclo de 7 a 12 miembros (tal como

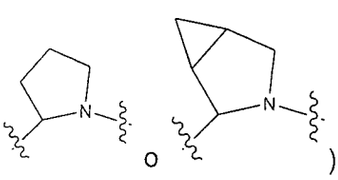


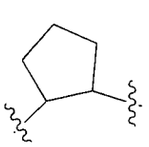
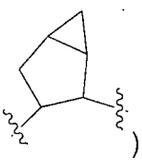
, donde U se selecciona en forma independiente en cada caso entre -(CH_2)- o -(NH)-; V y Z_{20} se seleccionan en forma independiente entre sí entre C_1-C_4alquileno, C_2-C_4alquenileno o C_2-C_4alquinileno, en donde al menos un átomo de carbono opcionalmente se puede reemplazar en forma independiente con O, S o N), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Más preferentemente, R_1 es R_C, y R_2 y R_5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de 5 a

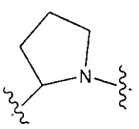
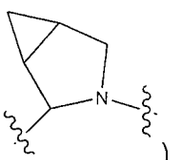
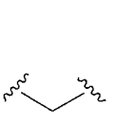
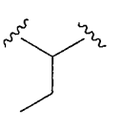
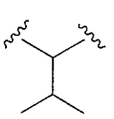
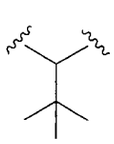
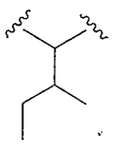
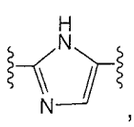
6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,  o  ; o  ,  ,  ; o  ,  ,  ,  ,  ,  , o) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A (tal como, pero no taxativamente un hidroxilo, halo (por ejemplo, fluoro), alquilo de C_1-C_6 (por ejemplo, metilo), o alquenilo de C_2-C_6 (por ejemplo, alilo)); y R_3 y R_6 son en forma independiente entre sí R_C, y R_4 y R_7, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un carbociclo de 5 a 6 miembros/heterociclo o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,  o ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A (tal como, pero no taxativamente un hidroxilo, halo (por ejemplo, fluoro), alquilo de C_1-C_6 (por ejemplo, metilo), o alquenilo de C_2-C_6 (por ejemplo, alilo)).

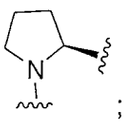
Y también puede seleccionarse entre $-M-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-M'-R_D$, $-M-C(R_1R_2)N(R_5)-L_Y'-M'-R_D$, $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-M'-R_D$, $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-L_Y'-M'-R_D$, $-M-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-M'-R_D$, $-M-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-L_Y'-M'-R_D$, $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-M'-R_D$, o $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-L_Y'-M'-R_D$, donde M preferentemente es una unión, $-C(O)N(R_B)-$ o $-N(R_B)C(O)-$, M' preferentemente es una unión, $-C(O)N(R_B)-$, $-N(R_B)C(O)-$, $-N(R_B)C(O)O-$, $N(R_B)C(O)N(R_B')-$, $-N(R_B)S(O)-$ o $-N(R_B)S(O)_2-$, y L_Y' preferentemente es alquileno de C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o más R_L. L_Y', por ejemplo, es un alquileno de C_1-C_6 tal como, pero no taxativamente, un  ,  ,  ,  , o  ; y el R_L optativo es un sustituyente tal como, pero no taxativamente, un fenilo, –SMe, o metoxi. Cualquier estereoquímica en un carbono dentro del grupo L_Y' puede ser (R) o (S). Más preferentemente, R_1 es R_C, y R_2 y R_5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de 5 a 6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros (por

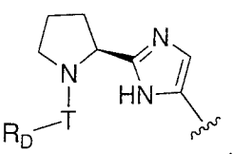
ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A (por ejemplo, uno o más hidroxi); y R_3 y R_6 son en forma independiente entre sí R_C, y R_4 y R_7, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un carbociclo de 5 a 6 miembros/heterociclo o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A.

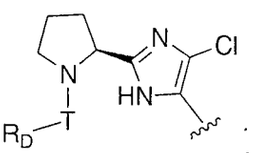
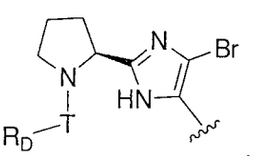
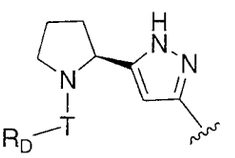
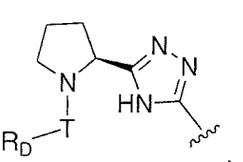
También preferentemente, Y se selecciona entre $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-O-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-R_D$, $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$, $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$, $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$, $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$, $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-O-R_D$, $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-R_D$, $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-O-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-R_D$, $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$, $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$, $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$, $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$, $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-O-R_D$, $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-R_D$, o $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-R_D$, donde L_Y' preferentemente es alquileno de C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o más R_L. R_1 puede ser R_C, y R_2 y R_5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, pueden formar un heterociclo de 5 a 6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; y R_3 y R_6 pueden ser cada uno en forma independiente R_C, y R_4 y R_7, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, pueden formar un carbociclo de 5 a 6 miembros/heterociclo o biciclo de 6 a 12 miembros

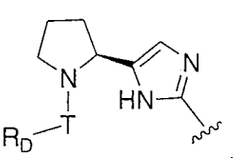
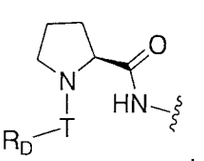
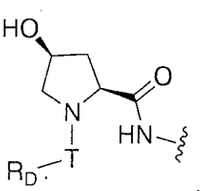
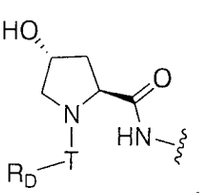
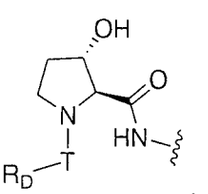
(por ejemplo,  o ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A.

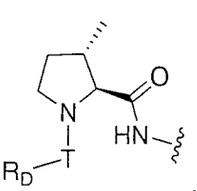
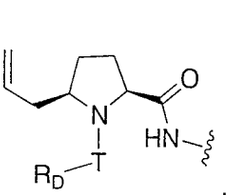
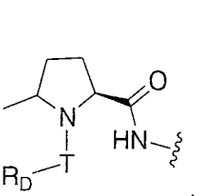
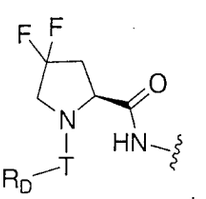
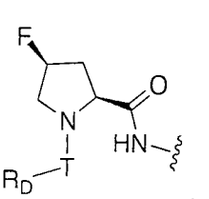
Con gran preferencia, Y se selecciona entre $-N(R_B'')CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$ o $-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$, o Y es $-G-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$, donde L_Y es alquileno de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R_L, y R_B'' es cada uno en forma independiente R_B. R_B'' y R_1 son cada uno preferentemente hidrógeno o alquilo de C_1-C_6, y R_2 y R_5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, preferentemente forman un heterociclo de 5 a 6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,  o ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A (tal como, pero no taxativamente un hidroxilo, halo (por ejemplo, fluoro), alquilo de C_1-C_6 (por ejemplo, metilo), o alquenilo de C_2-C_6 (por ejemplo, alilo)). Preferentemente, L_Y es alquileno de C_1-C_6 sustituido con uno o más R_L tal como un carbociclo de C_3-C_6 heterociclo de 3 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6 o haloalquinilo de C_2-C_6. Con gran preferencia, L_Y es un alquileno de C_1-C_6 tal como, pero no taxativamente, un  ,  ,  ,  , o  (la estereoquímica en un carbono dentro del grupo L_Y puede ser (R) o (S)), L_Y está opcionalmente sustituido con uno o más R_L (por ejemplo, uno o más fenilo o metoxi), G preferentemente es  , R_B'' es hidrógeno; $-C(R_1R_2)N(R_5)-$ es

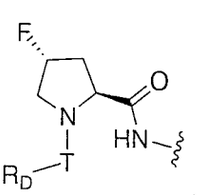
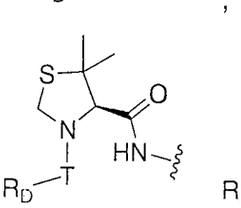
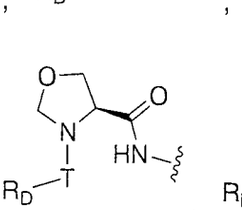
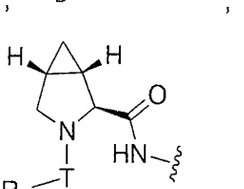

; L_S es una unión; y R_E es metoxi.

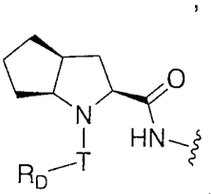
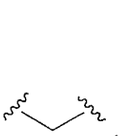
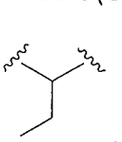
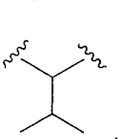
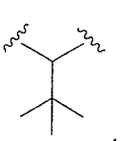
Entre los ejemplos no limitativos de Y preferido se incluyen:  ,

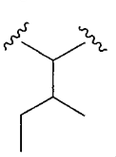
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

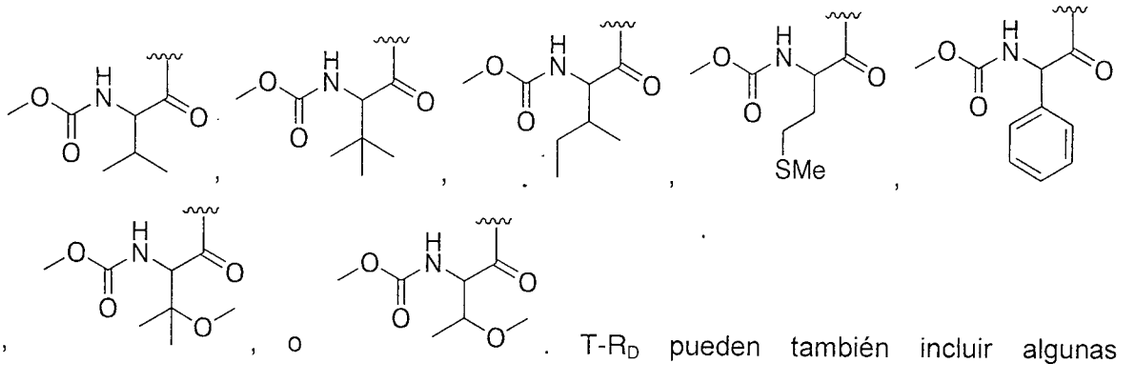
 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  , o

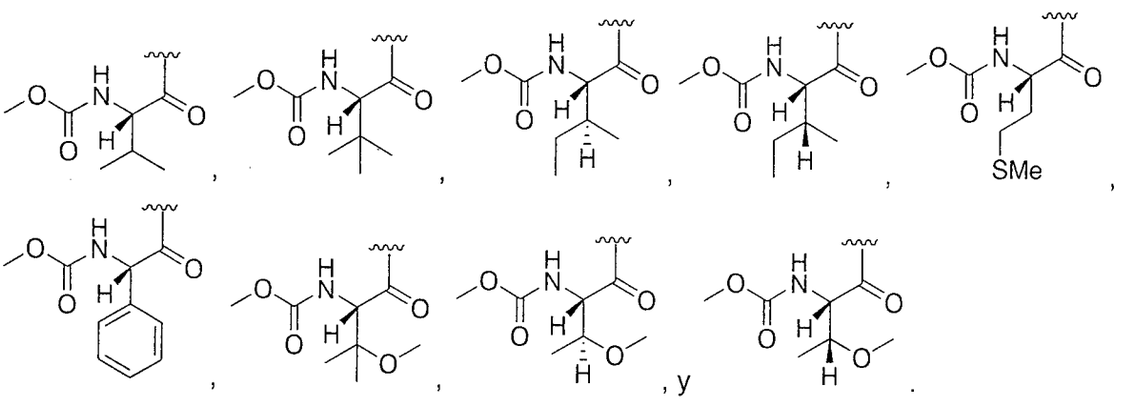
 , donde T y R_D tienen los valores que se han definido. T, por ejemplo, puede ser $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''-$ donde L_S es una unión; M es C(O); L_S' es alquileno de C_1-C_6 tal como, pero no taxativamente, un  ,  ,  ,  , o

 , donde L_S' está opcionalmente sustituido con uno o más R_L; R_L es un sustituyente tal como, pero no taxativamente, un fenilo o metoxi; M' es –NHC(O)– o –NMeC(O)–; y L_S'' es una unión. Cualquier estereoquímica en un carbono dentro del grupo

L_S' puede ser (R) o (S). R_D, por ejemplo es metoxi. T-R_D incluye, pero no taxativamente:

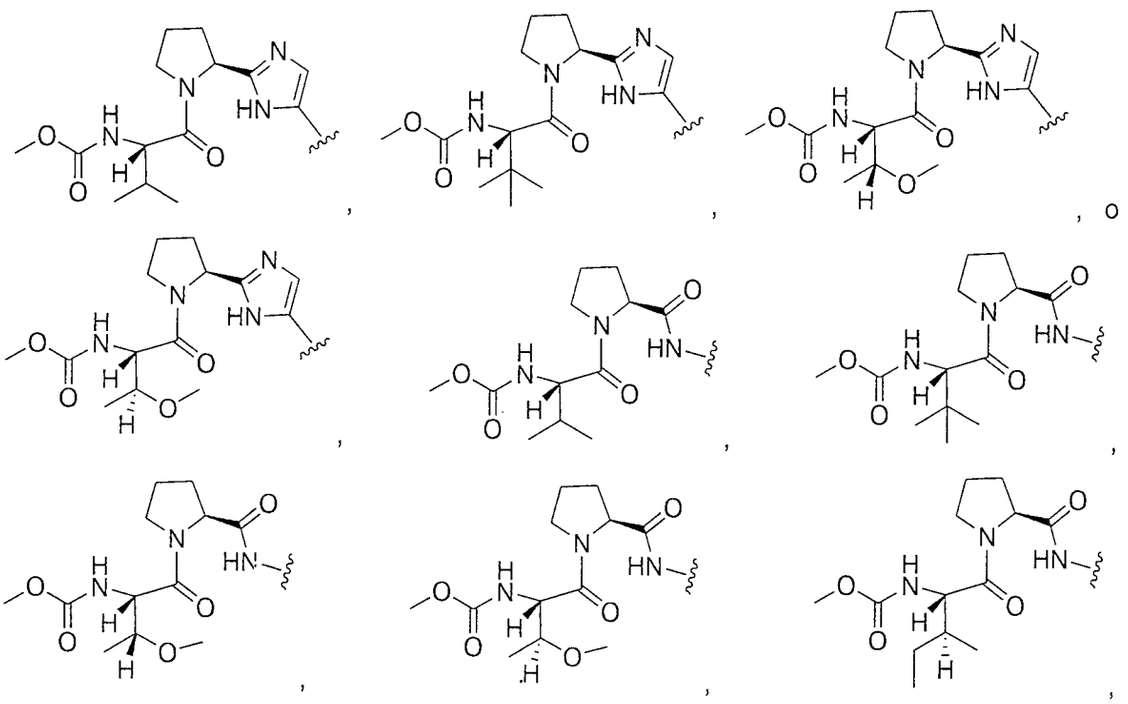


, , , , , , o . T-R_D pueden también incluir algunas configuraciones esteroquímicas; por lo tanto T-R_D incluye, pero no taxativamente:

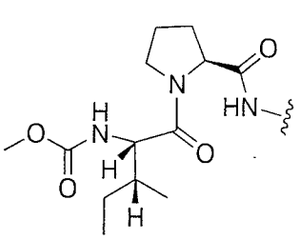
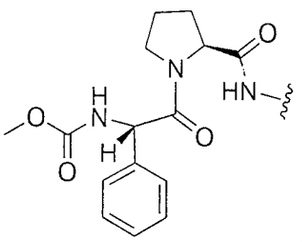
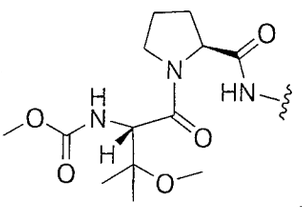


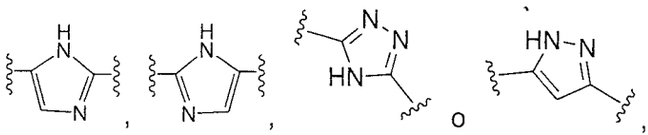
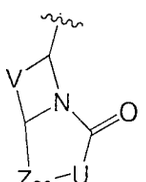
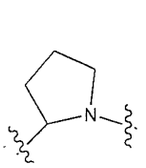
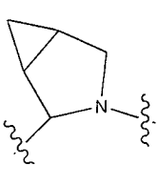
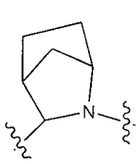
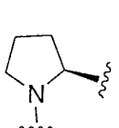
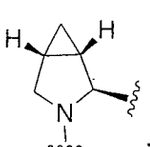
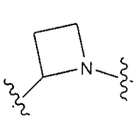
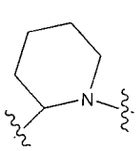
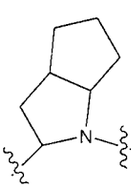
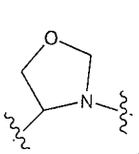
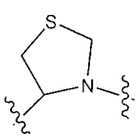
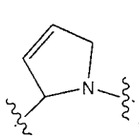
, , , , , , , , , y .

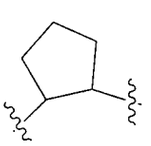
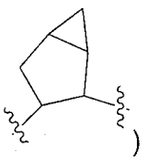
Entre los ejemplos no limitativos de Y preferido también se incluyen:

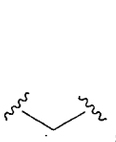
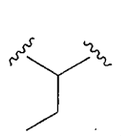
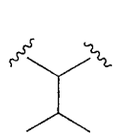
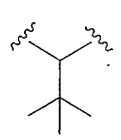
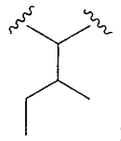
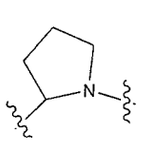
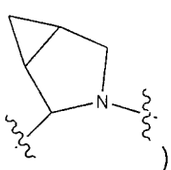
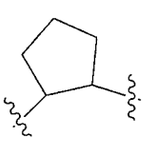
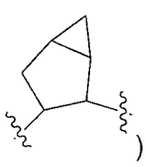


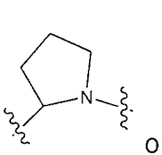
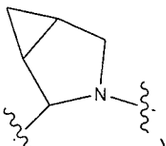
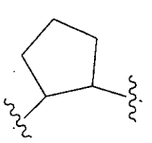
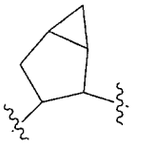
, , , o , , , , , , , .


, 
, o 
.

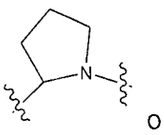
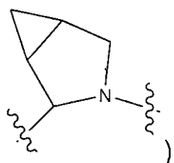
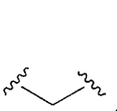
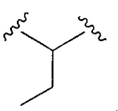
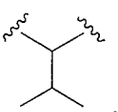
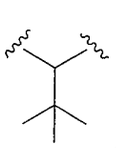
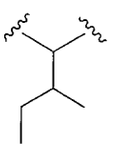
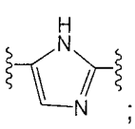
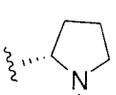
Z se selecciona preferentemente entre $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$, $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$, $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$, $-G-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$, $-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$, $-N(R_B)C(O)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$, $-C(O)N(R_B)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$, $-C(O)N(R_B)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$, $-N(R_B)C(O)-L_S-E$, o $-C(O)N(R_B)-L_S-E$. G es carbociclo de C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros, tal como  , y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A (por ejemplo, uno o más cloro o bromo). E preferentemente es un biciclo de 8 a 12 miembros (tal como  , donde U se selecciona en forma independiente en cada caso entre -(CH_2)- o -(NH)-; y V y Z_{20} se seleccionan en forma independiente entre sí entre C_1-C_4alquileno, C_2-C_4alquenileno o C_2-C_4alquinileno, en donde al menos un átomo de carbono en forma independiente se reemplaza optativamente con O, S o N), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Más preferentemente, R_8 es R_C, y R_9 y R_{12}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de 5 a 6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,  o  ; o  ,  ,  ; o  ,  ,  ,  ,  , o )) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A (tal como, pero no taxativamente un hidroxilo, halo (por ejemplo, fluoro), alquilo de C_1-C_6 (por

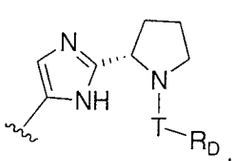
ejemplo, metilo), o alquenilo de C_2-C_6 (por ejemplo, alilo)); y R_{10} y R_{13} son en forma independiente entre sí R_C, y R_{11} y R_{14}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un carbociclo de 5 a 6 miembros/heterociclo o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,  o ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A (tal como, pero no taxativamente un hidroxilo, halo (por ejemplo, fluoro), alquilo de C_1-C_6 (por ejemplo, metilo), o alquenilo de C_2-C_6 (por ejemplo, alilo)).

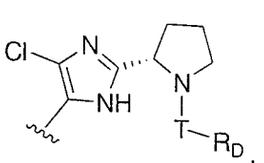
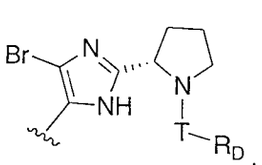
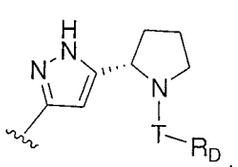
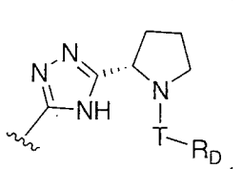
Z también puede seleccionarse entre $-M-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-M'-R_D$, $-M-C(R_8R_9)N(R_{12})-L_Y'-M'-R_D$, $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-M'-R_D$, $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-L_Y'-M'-R_D$, $-M-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-M'-R_D$, $-M-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-L_Y'-M'-R_D$, $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-M'-R_D$, o $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-L_Y'-M'-R_D$, donde M preferentemente es una unión, $-C(O)N(R_B)-$ o $-N(R_B)C(O)-$, M' preferentemente es una unión, $-C(O)N(R_B)-$, $-N(R_B)C(O)-$, $-N(R_B)C(O)O-$, $N(R_B)C(O)N(R_B')-$, $-N(R_B)S(O)-$ o $-N(R_B)S(O)_2-$, y L_Y' preferentemente es alquileno de C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o más R_L. L_Y', por ejemplo, es un alquileno de C_1-C_6 tal como, pero no taxativamente, un  ,  ,  ,  , o  ; y el R_L optativo es un sustituyente tal como, pero no taxativamente, un fenilo, –SMe, o metoxi. Cualquier estereoquímica en un carbono dentro del grupo L_Y' puede ser (R) o (S). Más preferentemente, R_8 es R_C, y R_9 y R_{12}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de 5 a 6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,  o ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A (por ejemplo, uno o más hidroxi); y R_{10} y R_{13} son en forma independiente entre sí R_C, y R_{11} y R_{14}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un carbociclo de 5 a 6 miembros/heterociclo o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,  o ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A.

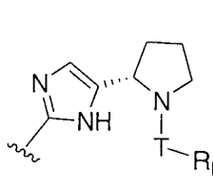
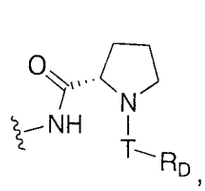
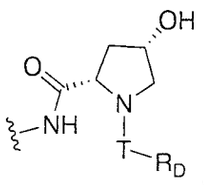
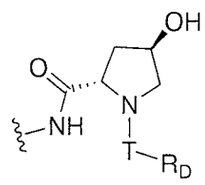
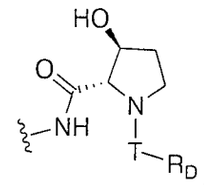
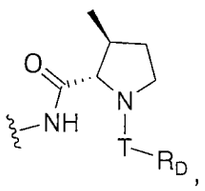
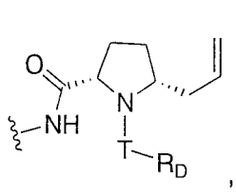
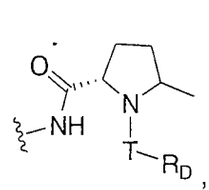
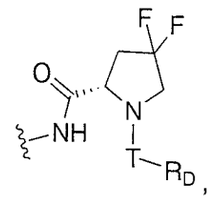
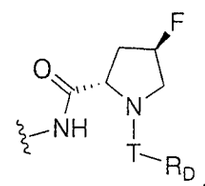
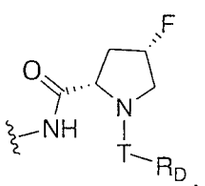
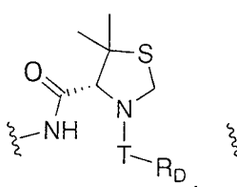
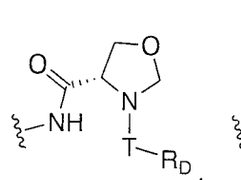
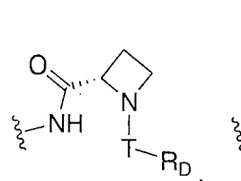
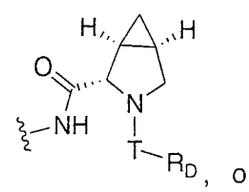
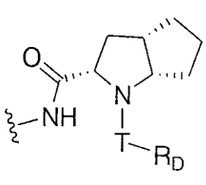
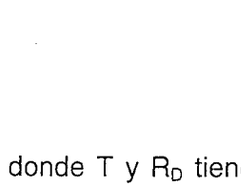
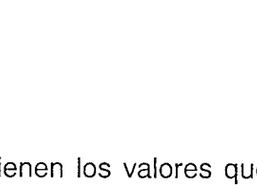
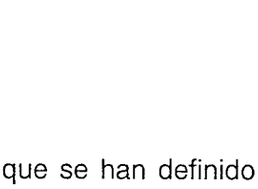
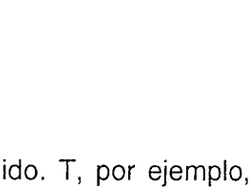
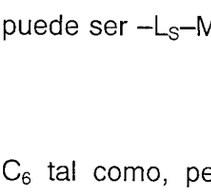
También preferentemente, Z se selecciona entre $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-O-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-R_D$, $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$, $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$, $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$, $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$, $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-O-R_D$, $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-R_D$, $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-O-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-R_D$, $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$, $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$, $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$, $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$, $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-O-R_D$, $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-R_D$, o $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-R_D$, donde L_Y' preferentemente es alquileno de C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o más R_L. R_8 puede ser R_C, y R_9 y R_{12}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, pueden formar un heterociclo de 5 a 6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,  o ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; y R_{10} y R_{13} pueden ser cada uno en forma independiente R_C, y R_{11} y R_{14}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, pueden formar un carbociclo de 5 a 6 miembros/heterociclo o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,  o ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A.

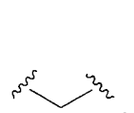
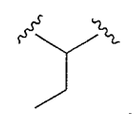
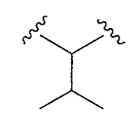
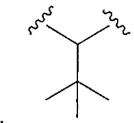
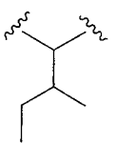
Con gran preferencia, Z se selecciona entre $-N(R_B'')CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$ o $-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$, o Z es $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$, donde L_Y es alquileno de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R_L, y R_B'' es cada uno en forma independiente R_B. R_B'' y R_8 son cada uno preferentemente hidrógeno o alquilo de C_1-C_6, y R_9 y R_{12}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, preferentemente forman un

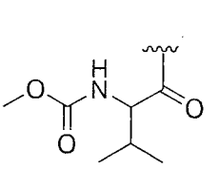
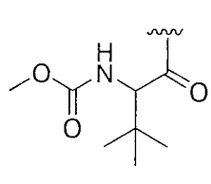
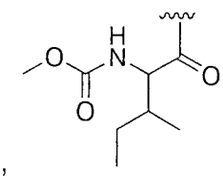
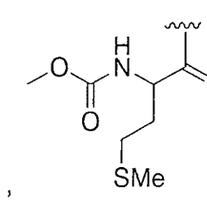
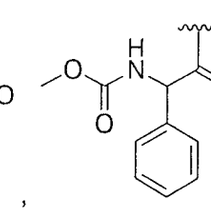
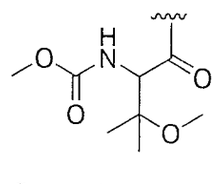
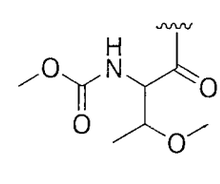
heterociclo de 5 a 6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,  o ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A (tal como, pero no taxativamente un hidroxilo, halo (por ejemplo, fluoro), alquilo de C_1-C_6 (por ejemplo, metilo), o alquenilo de C_2-C_6 (por ejemplo, alilo)). Preferentemente, L_Y es alquileno de C_1-C_6 sustituido con uno o más R_L tal como un carbociclo de C_3-C_6 heterociclo de 3 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6 o haloalquinilo de C_2-C_6. Con gran preferencia, L_Y es un alquileno de C_1-C_6 tal como, pero no taxativamente, un  ,  ,  ,  , o  (la estereoquímica en un carbono dentro del grupo L_Y puede ser (R) o (S)); L_Y está opcionalmente sustituido con uno o más R_L (por ejemplo, uno o más fenilo o metoxi); G preferentemente es  ; R_B" es hidrógeno; $-C(R_8R_9)N(R_{12})-$ es  ; L_S es una unión; y R_E es metoxi.

Entre los ejemplos no limitativos de Z preferido se incluyen:  ,

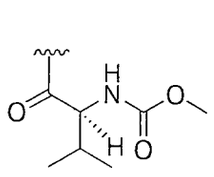
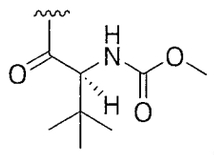
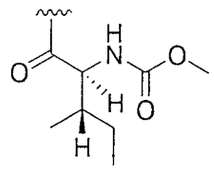
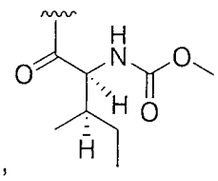
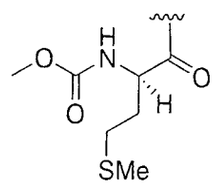
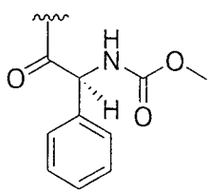
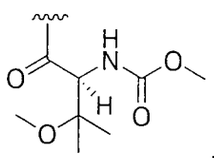
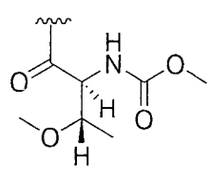
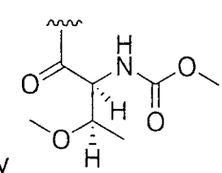
 ,  ,  ,  ,

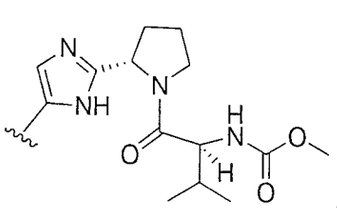
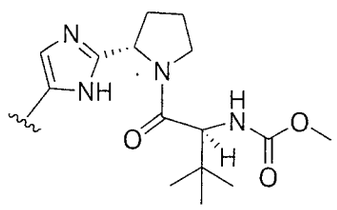
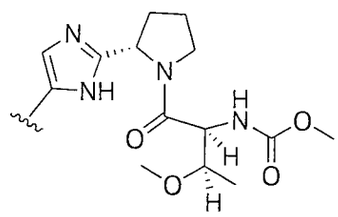
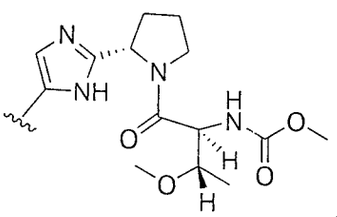
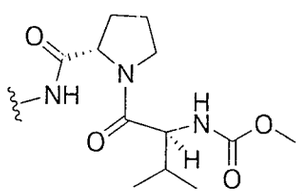
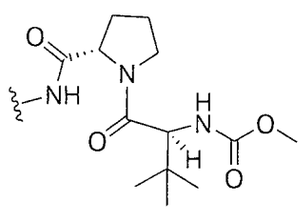
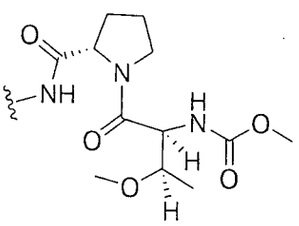
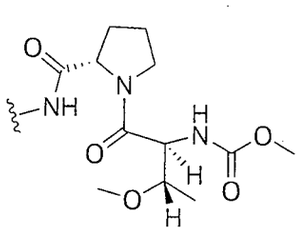
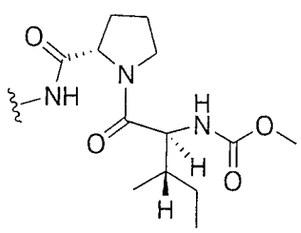
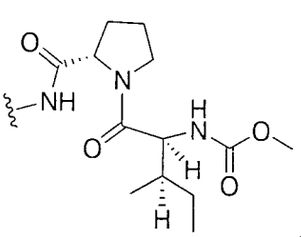
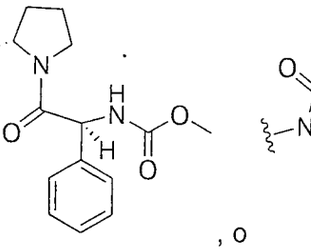
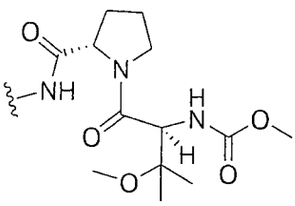
, donde T y R_D tienen los valores que se han definido. T, por ejemplo, puede ser $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''-$ donde L_S es una unión; M es C(O); L_S' es alquileno de C_1-C_6 tal como, pero no taxativamente, un  ,  ,  ,  , o  , donde L_S' está opcionalmente sustituido con uno o más R_L; el R_L optativo es un sustituyente tal como, pero no taxativamente, un fenilo o metoxi; M' es –NHC(O)– o –NMeC(O)–; y L_S'' es una unión. Cualquier estereoquímica en un carbono dentro del grupo L_S' puede ser (R) o (S). R_D, por ejemplo es metoxi. T-R_D incluye, pero no taxativamente:

. T-R_D pueden también incluir algunas configuraciones esteroquímicas; por lo tanto T-R_D incluye, pero no taxativamente:

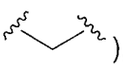

,

,

,

,

,

,

,

, y

.

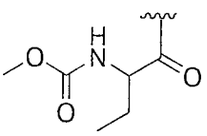
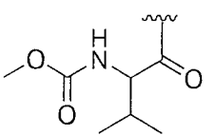
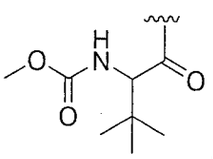
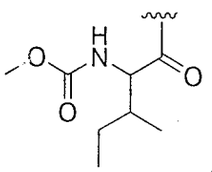
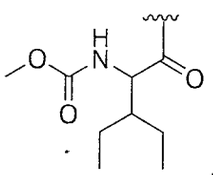
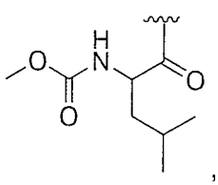
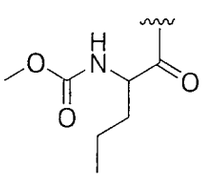
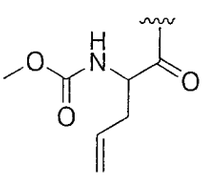
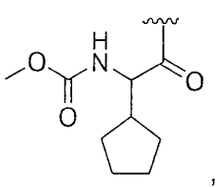
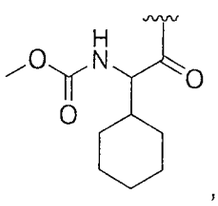
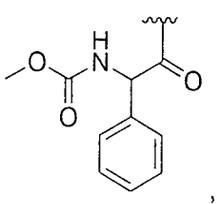
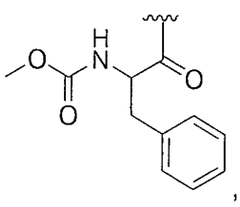
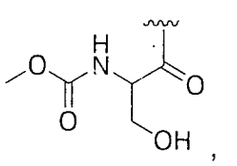
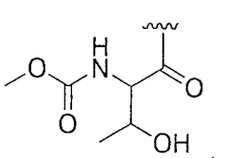
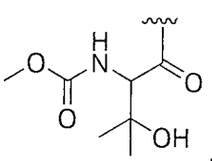
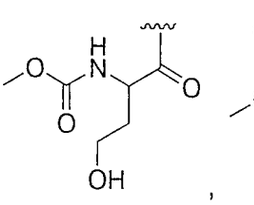
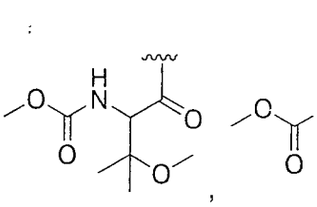
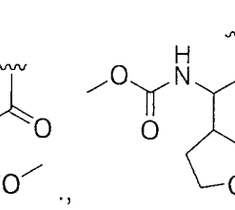
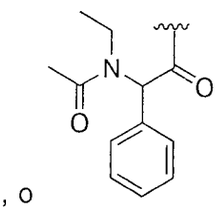
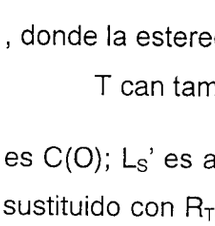
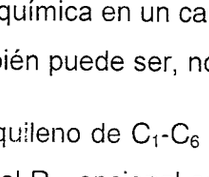
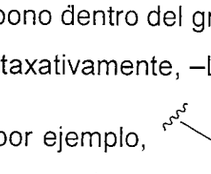
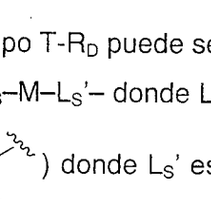
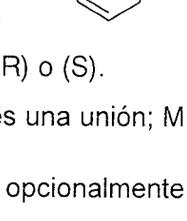
Entre los ejemplos no limitativos de Z preferido también se incluyen:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, o

.

T se puede seleccionar en forma independiente en cada caso, pero no taxativamente, entre $-C(O)-L_S'-$, $-C(O)O-L_S'-$, $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-$, $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$, $-N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-$, $-N(R_B)C(O)-L_S'—N(R_B)C(O)O-L_S''-$, o $-N(R_B)C(O)-L_S'—N(R_B)-L_S''-$. Preferentemente, T se selecciona en forma independiente en cada caso entre $-C(O)-L_S'-M'-L_S''-$ o $-N(R_B)C(O)-L_S'-M'-L_S''-$. Más preferentemente, T se selecciona en forma independiente en cada caso entre $-C(O)-L_S'-$

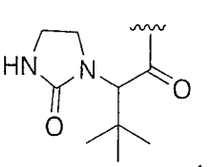
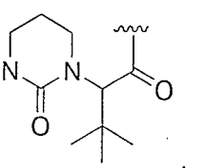
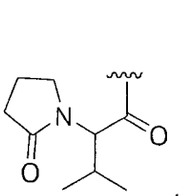
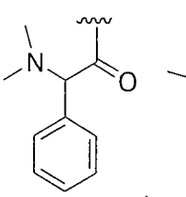
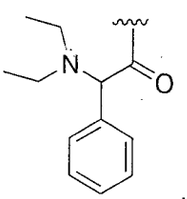
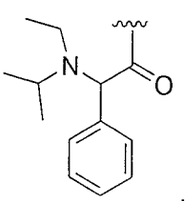
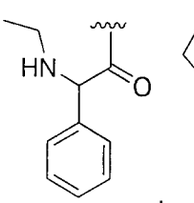
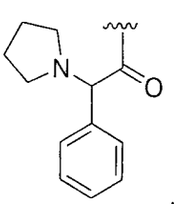
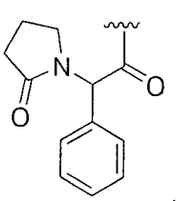
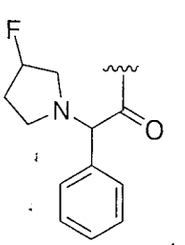
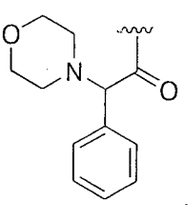
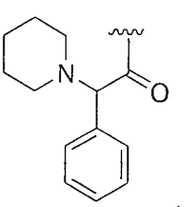
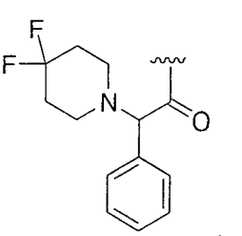
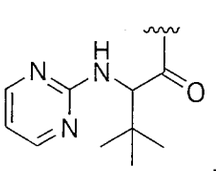
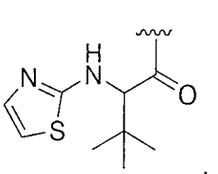
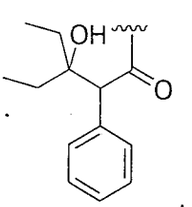
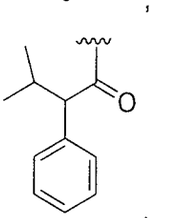
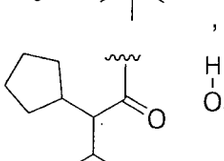
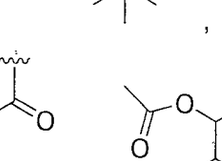
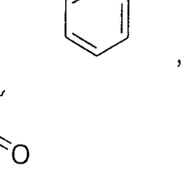
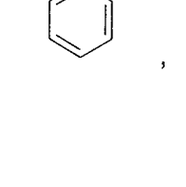
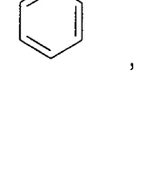
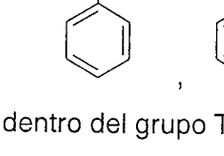
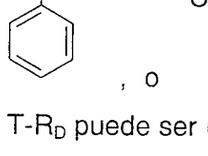
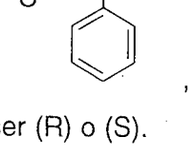
$N(R_B)C(O)–L_S''–$ o $–C(O)–L_S'–N(R_B)C(O)O–L_S''–$.

T también pueden ser, por ejemplo, $–L_S–M–L_S'–M'–L_S''–$ donde L_S es una unión; M es C(O); L_S' es alquileno de C_1-C_6 (por ejemplo, ), donde L_S' está opcionalmente sustituido con R_T; el R_T opcional es un sustituyente seleccionado entre –alquilo de C_1-C_6, –alquenilo de C_2-C_6, $–C_1$-C_6alquil–OH, $–C_1$-C_6alquil–O–alquilo de C_1-C_6, heterociclo de 3 a 6 miembros (por ejemplo, tetrahidrofuranilo), o carbociclilo de C_3-C_6 (por ejemplo, fenilo, ciclohexilo); M' es –NHC(O)–, –N(Et)C(O)– o –N(Me)C(O)–; y L_S'' es una unión. R_D preferentemente es hidrógeno, –alquilo de C_1-C_6 (por ejemplo, metilo), –O–alquilo de C_1-C_6 (por ejemplo, metoxi, tert-butoxi), metoximetilo, o $–N(C_1$-C_6alquil$)_2$ (por ejemplo, $–NMe_2$).

$T-R_D$ puede ser, no taxativamente  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o , donde la estereoquímica en un carbono dentro del grupo $T-R_D$ puede ser (R) o (S).

T can también puede ser, no taxativamente, $–L_S–M–L_S'–$ donde L_S es una unión; M es C(O); L_S' es alquileno de C_1-C_6 (por ejemplo,) donde L_S' está opcionalmente sustituido con R_T; el R_T opcional es un sustituyente seleccionado entre –alquilo de C_1-C_6, $–C_1$-C_6alquil–OH, $–C_1$-C_6alquil–O–alquilo de C_1-C_6, o un carbociclilo de C_3-C_6 (por

ejemplo, fenilo, ciclohexilo). R_D, por ejemplo es –OH; –OC(O)Me; –NH(alquilo de C_1-C_6) (por ejemplo, –NHMe, –NHEt); –N(C_1-C_6alquil)$_2$ (por ejemplo, –NMe_2, –NEt_2); un heterociclilo de 3 a 10 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, hexahidropirimidinilo, morfolinilo, piperidinilo) opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, oxo; C_3-C_{10}carbociclo (por ejemplo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido con –OH; –alquilo de C_1-C_6 (por ejemplo, isopropilo, 3-pentilo) opcionalmente sustituido con –OH; o NHR_T donde R_T es un heterociclilo de 3 a 6 miembros (por ejemplo, tiazolilo, pirimidinilo). T-R_D incluye, pero no taxativamente:


























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

Para cada compuesto de Fórmula I, L_K también se puede seleccionar en forma independiente en cada caso entre una unión; –L_S'–N(R_B)C(O)–L_S–; –L_S'–C(O)N(R_B)–L_S–; o alquileno de C_1-C_6, alquenileno de C_2-C_6, alquinileno de C_2-C_6, carbocilo de C_3-C_{10} o heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, R_T, –O–R_S, –S–R_S, –N($R_S$$R_S$'), –OC(O)$R_S$, –C(O)O$R_S$, nitro, oxo, fosfonoxi,

fosfono, tioxo, formilo o ciano, donde L_S y L_S' tienen los valores que se definen precedentemente.

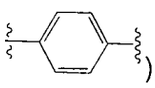
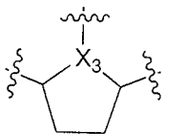
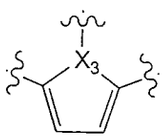
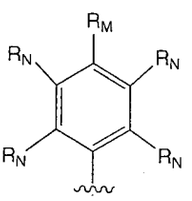
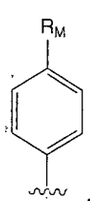
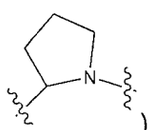
Para la Fórmula I así como también las Fórmulas I_A, I_B, I_C y I_D que se describen más adelante, que incluyen todas y cada una de las formas de realización que se describen en la presente, R_A preferentemente es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo de C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6 o haloalquinilo de C_2-C_6; o $-L_A-O-R_S$, $-L_A-S-R_S$, $-L_A-C(O)R_S$, $-L_A-OC(O)R_S$, $-L_A-C(O)OR_S$, $-L_A-N(R_SR_S')$, $-L_A-S(O)R_S$, $-L_A-SO_2R_S$, $-L_A-C(O)N(R_SR_S')$, $-L_A-N(R_S)C(O)R_S'$, $-L_A-N(R_S)C(O)N(R_S'R_S'')$, $-L_A-N(R_S)SO_2R_S'$, $-L_A-SO_2N(R_SR_S')$, $-L_A-N(R_S)SO_2N(R_S'R_S'')$, $-L_A-N(R_S)S(O)N(R_S'R_S'')$, $-L_A-OS(O)-R_S$, $-L_A-OS(O)_2-R_S$, $-L_A-S(O)_2OR_S$, $-L_A-S(O)OR_S$, $-L_A-OC(O)OR_S$, $-L_A-N(R_S)C(O)OR_S'$, $-L_A-OC(O)N(R_SR_S')$, $-L_A-N(R_S)S(O)-R_S'$, $-L_A-S(O)N(R_SR_S')$ o $-L_A-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$, donde L_A es una unión, alquileno de C_1-C_6, alquenileno de C_2-C_6 o alquinileno de C_2-C_6.

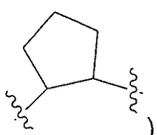
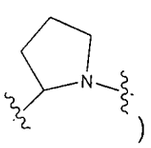
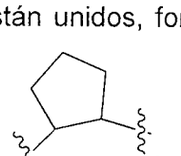
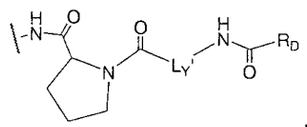
Más preferentemente, R_A es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes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

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

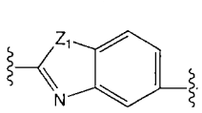
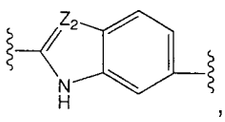
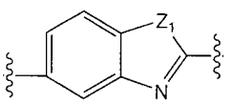
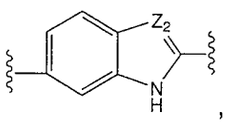
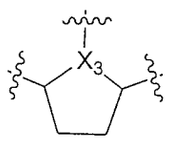
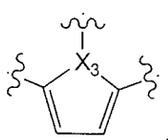
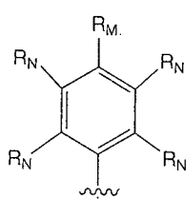
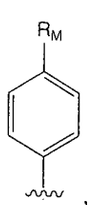
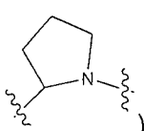
L_S, L_S' y L_S'' preferentemente se seleccionan en forma independiente entre sí entre una unión; o alquileno de C_1-C_6, alquenileno de C_2-C_6 o alquinileno de C_2-C_6.

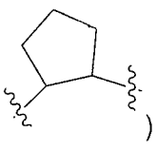
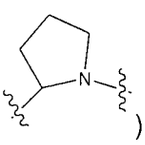
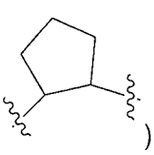
A y B pueden ser iguales o diferentes. En forma similar, L_1 y L_2, o Y y Z, o Y–A– y Z–B–, o –A–L_1– y –B–L_2–, pueden ser iguales o diferentes. En algunos casos, Y–A–L_1– es idéntico a Z–B–L_2–. En algunos otros casos, Y–A–L_1– es diferente de Z–B–L_2–.

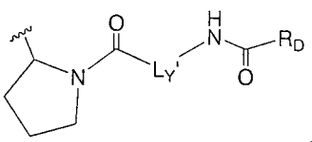
En una realización, A y B son en forma independiente entre sí carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, fenilo tal como ), y están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_A. X es carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,  o  , donde X_3 es N y está ligado directamente a –L_3–D) y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Algunos ejemplos específicos de X son los descritos precedentemente. D es carbociclo de C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros (por ejemplo, fenilo), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Preferentemente, D es  o  , donde R_M y R_N tienen los valores que se definen precedentemente. L_1 y L_2 son en forma independiente entre sí una unión o alquileno de C_1-C_6, y L_3 es una unión, alquileno de C_1-C_6 o -C(O)-, y L_1, L_2, y L_3 están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_L. Preferentemente, L_1, L_2, y L_3 son una unión. Y es –N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)–T–R_D, o –N(R_B)C(O)C(R_3R_4)C(R_6R_7)–T–R_D, y Z es –N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})–T–R_D, o –N(R_B)C(O)C($R_{10}R_{11}$)C($R_{13}R_{14}$)–T–R_D. R_1 es R_C, y R_2 y R_5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; R_3 y R_6 son en forma independiente entre sí R_C, y R_4 y R_7, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 6

miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. R_8 es R_C, y R_9 y R_{12}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; y R_{10} y R_{13} son en forma independiente entre sí R_C, y R_{11} y R_{14}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. T preferentemente se selecciona en forma independiente en cada caso entre $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-$ o $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$. L_Y' es cada uno en forma independiente L_S' y, preferentemente, es cada uno en forma independiente alquileno de C_1-C_6 (por ejemplo, $-CH_2-$) y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L. T también se puede seleccionar, no taxativamente, entre $-C(O)-L_Y'-L_S''-$, $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-$, $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-$, o $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-$. En algunos casos, al menos uno de Y y Z es, o ambos Y y Z son independientemente,  , donde entre los ejemplos no limitativos de R_D se incluyen (1) –O–alquilo de C_1-C_6, –O–alquenilo de C_2-C_6, –O–alquinilo de C_2-C_6, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, carbociclo de C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros; o (2) carbociclo de C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6 o haloalquinilo de C_2-C_6; y entre los ejemplos no limitativos de L_Y' se incluyen alquileno de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, fosfonoxi, –O–alquilo de C_1-C_6, –O–alquenilo de C_2-C_6, –O–alquinilo de C_2-C_6, o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros, estando dicho carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros opcionalmente

sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6 o haloalquinilo de C_2-C_6.

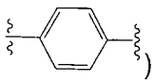
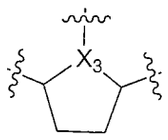
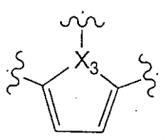
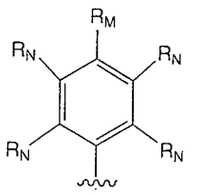
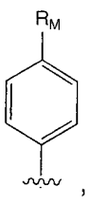
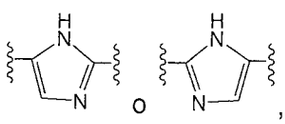
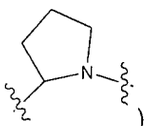
En otra realización, A es  o  , y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; B es  o  , y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Z_1 se selecciona en forma independiente en cada caso entre O, S, NH o CH_2; y Z_2 se selecciona en forma independiente en cada caso entre N o CH. X es carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,  o  , donde X_3 es N y está ligado directamente a $-L_3-D$) y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Algunos ejemplos específicos de X se describen precedentemente. D es carbociclo de C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros (por ejemplo, fenilo), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Preferentemente, D es  o  , donde R_M y R_N tienen los valores que se definen precedentemente. L_1 y L_2 son en forma independiente entre sí una unión o alquileno de C_1-C_6, y L_3 es una unión, alquileno de C_1-C_6 o -C(O)-, y L_1, L_2, y L_3 están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_L. Preferentemente, L_1, L_2, y L_3 son una unión. Y es $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ o $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$, y Z es $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ o $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$. R_1 es R_C, y R_2 y R_5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; R_3 y R_6 son en forma independiente entre sí R_C, y R_4 y R_7, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 6 miembros

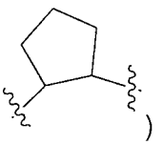
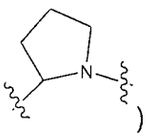
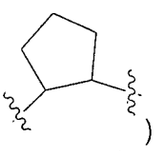
(por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. R_8 es R_C, y R_9 y R_{12}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; y R_{10} y R_{13} son en forma independiente entre sí R_C, y R_{11} y R_{14}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. T preferentemente se selecciona en forma independiente en cada caso entre $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-$ o $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$. L_Y' es cada uno en forma independiente L_S' y, preferentemente, es en forma independiente alquileno de C_1-C_6 (por ejemplo, $-CH_2-$) y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L. T también se puede seleccionar, no taxativamente, entre $-C(O)-L_Y'-L_S''-$, $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-$, $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-$, o $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-$. En algunos casos, al menos uno de Y y Z es, o ambos Y y Z son independientemente,

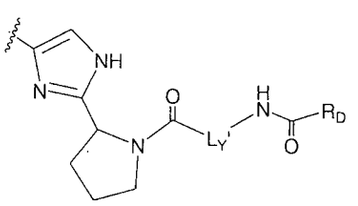


, donde entre los ejemplos no limitativos de R_D se incluyen (1) –O–alquilo de C_1-C_6, –O–alquenilo de C_2-C_6, –O–alquinilo de C_2-C_6, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, carbociclo de C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros; o (2) carbociclo de C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6 o haloalquinilo de C_2-C_6; y entre los ejemplos no limitativos de L_Y' se incluyen alquileno de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, fosfonoxi, –O–alquilo de C_1-C_6, –O–alquenilo de C_2-C_6, –O–alquinilo de C_2-C_6, o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros,

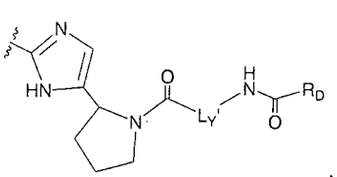
estando dicho carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6 o haloalquinilo de C_2-C_6.

En aún 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, tal como ), y están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_A. X es carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,  o  , donde X_3 es N y está ligado directamente a $-L_3-D$) y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Algunos ejemplos específicos de X se describen precedentemente. D puede ser, por ejemplo, carbociclo de C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros (por ejemplo, fenilo), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Preferentemente, D es  o  , donde R_M y R_N tienen los valores que se definen precedentemente. L_1 y L_2 son en forma independiente entre sí una unión o alquileno de C_1-C_6, y L_3 es una unión, alquileno de C_1-C_6 o -C(O)-, y L_1, L_2, y L_3 están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_L. Preferentemente, L_1, L_2, y L_3 son una unión. Y es $-G-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ o $-G-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$, y Z es $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ o $-G-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$. G es en forma independiente carbociclo de C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros, tal como  , y en forma independiente está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. R_1 es R_C, y R_2 y R_5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, ) que

está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; R_3 y R_6 son en forma independiente entre sí R_C, y R_4 y R_7, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. R_8 es R_C, y R_9 y R_{12}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; y R_{10} y R_{13} son en forma independiente entre sí R_C, y R_{11} y R_{14}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. T preferentemente se selecciona en forma independiente en cada caso entre $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-$ o $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$. L_Y' es cada uno en forma independiente L_S' y, preferentemente, es cada uno en forma independiente alquileno de C_1-C_6 (por ejemplo, $-CH_2-$) y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L. T también se puede seleccionar, no taxativamente, entre $-C(O)-L_Y'-L_S''-$, $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-$, $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-$, o $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-$. En algunos casos, al menos uno de Y y Z es, o ambos Y y Z son independientemente,

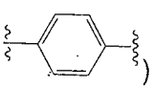
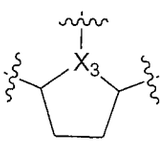
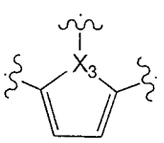
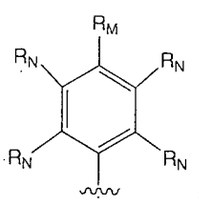
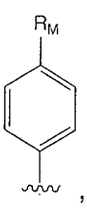
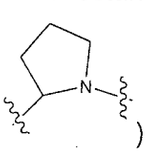


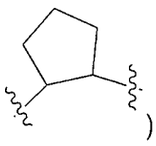
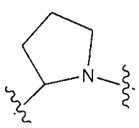
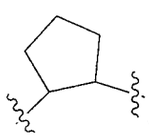
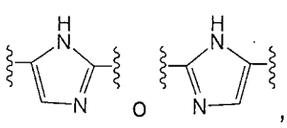
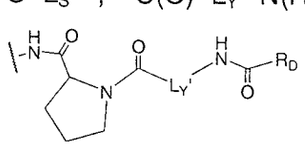
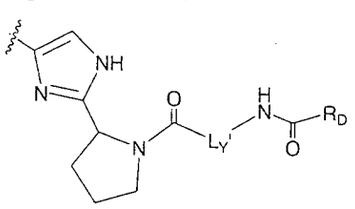
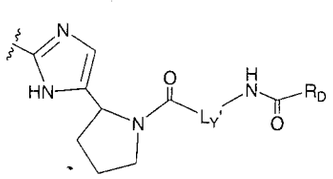
o

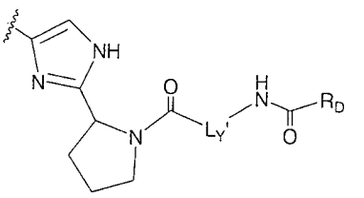
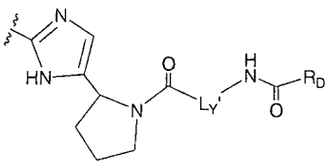
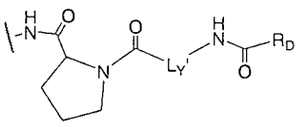


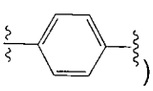
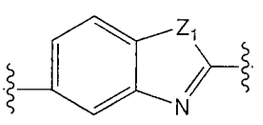
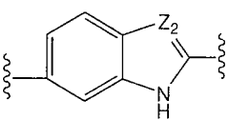
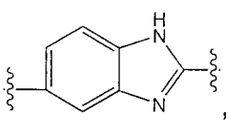
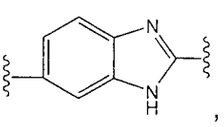
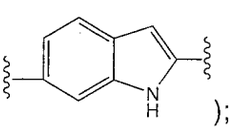
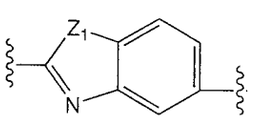
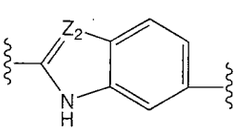
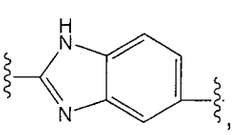
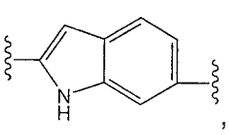
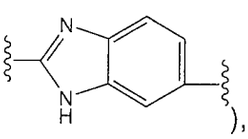
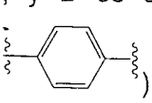
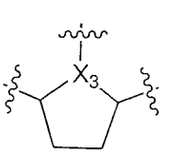
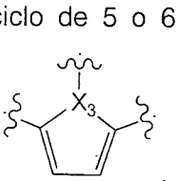
, donde entre los ejemplos no limitativos de R_D se incluyen (1) –O–alquilo de C_1-C_6, –O–alquenilo de C_2-C_6, –O–alquinilo de C_2-C_6, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano; carbociclo de C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros; o (2) carbociclo de C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6,

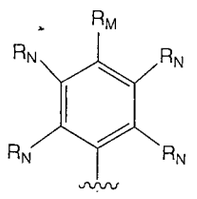
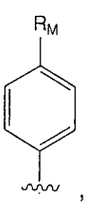
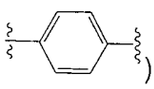
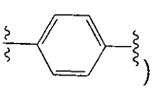
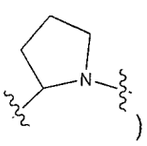
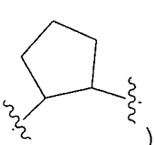
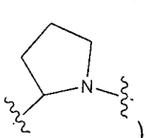
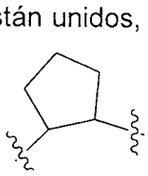
alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6 o haloalquinilo de C_2-C_6; y entre los ejemplos no limitativos de L_Y' se incluyen alquileno de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, fosfonoxi, –O–alquilo de C_1-C_6, –O–alquenilo de C_2-C_6, –O–alquinilo de C_2-C_6, o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros, estando dicho carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6 o haloalquinilo de C_2-C_6.

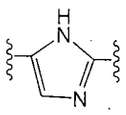
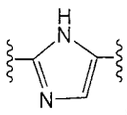
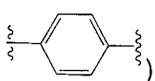
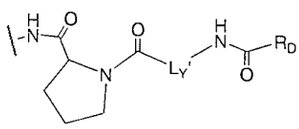
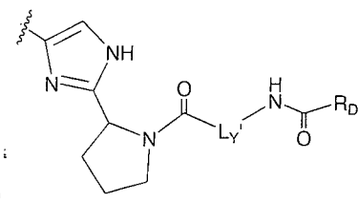
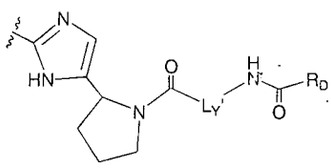
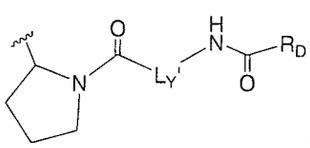
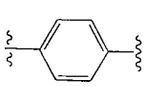
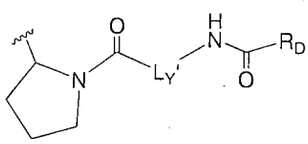
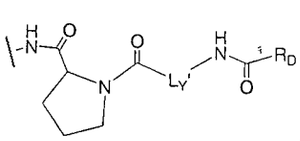
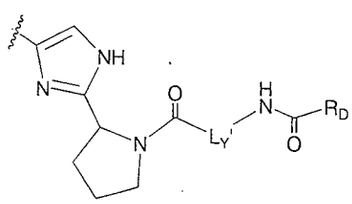
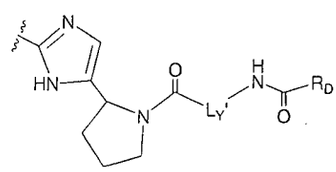
En aún otra realización, A y B son en forma independiente entre sí carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, A y B son en forma independiente entre sí fenilo, tal como ), y están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_A. X es carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,  o  , donde X_3 es N y está ligado directamente a –L_3–D) y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Algunos ejemplos específicos de X se describen precedentemente. D puede ser, por ejemplo, Carbociclo de C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros (por ejemplo, fenilo), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Preferentemente, D es  o  , donde R_M y R_N tienen los valores que se definen precedentemente. L_1 y L_2 son en forma independiente entre sí una unión o alquileno de C_1-C_6, y L_3 es una unión, alquileno de C_1-C_6 o -C(O)-, y L_1, L_2, y L_3 están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_L. Preferentemente, L_1, L_2, y L_3 son una unión. Y es $–N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)–T–R_D$ o $–N(R_B)C(O)C(R_3R_4)C(R_6R_7)–T–R_D$, y Z es $–G–C(R_8R_9)N(R_{12})–T–R_D$ o $–G–C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})–T–R_D$; o Y es $–G–C(R_1R_2)N(R_5)–T–R_D$ o $–G–C(R_3R_4)C(R_6R_7)–T–R_D$, y Z es $–N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})–T–R_D$ o $–N(R_B)C(O)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})–T–R_D$. R_1 es R_C, y R_2 y R_5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente

sustituido con uno o más R_A; R_3 y R_6 son en forma independiente entre sí R_C, y R_4 y R_7, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. R_8 es R_C, y R_9 y R_{12}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; y R_{10} y R_{13} son en forma independiente entre sí R_C, y R_{11} y R_{14}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. G es en forma independiente carbociclo de C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros, tal como  , y en forma independiente está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. T preferentemente se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–L_Y'–N(R_B)C(O)–L_S"– o –C(O)–L_Y'–N(R_B)C(O)O–L_S"–. L_Y' es cada uno en forma independiente L_S' y, preferentemente, es cada uno en forma independiente alquileno de C_1-C_6 (por ejemplo, -CH_2-) y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L. T también se puede seleccionar, no taxativamente, entre –C(O)–L_Y'–L_S"–, –C(O)–L_Y'–O–L_S"–, –C(O)–L_Y'–N(R_B)–L_S"–, o –C(O)–L_Y'–N(R_B)S(O)$_2$–L_S"–. En algunos casos, Y es  como se describe precedentemente, y Z es  o  como se describe

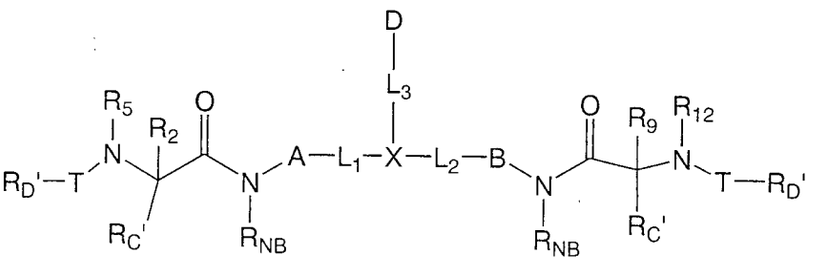
precedentemente. En algunos otros casos, Y es  o  como se describe precedentemente , y Z es  como se describe precedentemente.

En aún otra realización, A es carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, fenilo tal como ), 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 tal como ). A y B están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_A. Z_1 se selecciona en forma independiente en cada caso entre O, S, NH o CH_2; y Z_2 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 6 a 12 miembros (por ejemplo,  o  , donde X_3 es N y está ligado directamente a $-L_3-D$) y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Algunos ejemplos específicos de X se describen precedentemente. D es carbociclo de C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros (por ejemplo, fenilo), y está opcionalmente sustituido con

uno o más R_A. Preferentemente, D es  o  , donde R_M y R_N tienen los valores que se definen precedentemente. L_1 y L_2 son en forma independiente entre sí una unión o alquileno de C_1-C_6, y L_3 es una unión, alquileno de C_1-C_6 o -C(O)-, y L_1, L_2, y L_3 están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_L. Preferentemente, L_1, L_2, y L_3 son una unión. Cuando A es carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, fenilo tal como ), Y es $-N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$, $-N(R_B)C(O)C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$, $-G-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ o $-G-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$, y Z es $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ o $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$. Cuando B es carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, fenilo tal como ), Y es $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ o $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$, y Z es $-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$, $-N(R_B)C(O)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$, $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ o $-G-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$. R_1 es R_C, y R_2 y R_5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; R_3 y R_6 son en forma independiente entre sí R_C, y R_4 y R_7, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. R_8 es R_C, y R_9 y R_{12}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; y R_{10} y R_{13} son en forma independiente entre sí R_C, y R_{11} y R_{14}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. G es en forma independiente carbociclo de C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros, tal como

 o  , y en forma independiente está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. T preferentemente se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–L_Y'–N(R_B)C(O)–L_S"– o –C(O)–L_Y'–N(R_B)C(O)O–L_S"–. L_Y' es cada uno en forma independiente L_S' y, preferentemente, es cada uno en forma independiente alquileno de C_1-C_6 (por ejemplo, -CH_2-) y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L. T también se puede seleccionar, no taxativamente, entre –C(O)–L_Y'–L_S"–, –C(O)–L_Y'–O–L_S"–, –C(O)–L_Y'–N(R_B)–L_S"–, o –C(O)–L_Y'–N(R_B)S($O)_2$–L_S"–. En algunos casos cuando A es carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, fenilo tal como ), 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 tal como ), Y es  como se describe precedentemente, y Z es  ,  o  como se describe precedentemente.

En otro aspecto, la presente invención presenta compuestos de fórmula I_A y sus sales farmacéuticamente aceptables.



I_A

donde:

R_{NB} se selecciona cada uno en forma independiente entre R_B;

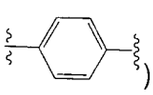
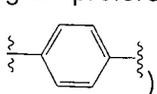
R_C' se selecciona cada uno en forma independiente entre R_C;

R_D' se selecciona cada uno en forma independiente entre R_D;

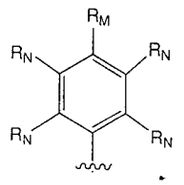
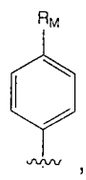
R_2 y R_5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

R_9 y R_{12}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

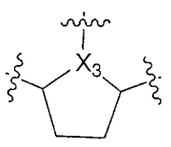
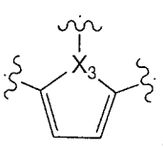
A, B, D, X, L_1, L_2, L_3, T, R_A, R_B, R_C, y R_D tienen los valores que se describen precedentemente en la Fórmula I.

En este aspecto, A y B preferentemente se seleccionan en forma independiente entre carbociclo de C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros, y están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_A. Más preferentemente, al menos uno de A y B es fenilo (por ejemplo, ), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Con gran preferencia, ambos A y B son en forma independiente entre sí fenilo (por ejemplo, ), y están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_A.

D preferentemente se selecciona entre C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 miembros, o biciclos de 8 a 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. D también se puede seleccionar preferentemente entre alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_L. Más preferentemente, D es C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 miembros, o biciclos de 6 a 12 miembros, y se sustituye con uno o más R_M, donde R_M es halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, o $-L_S-R_E$. También preferentemente, D es fenilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Más preferentemente, D es fenilo, y se sustituye con uno o más R_M, donde R_M tiene los valores que se definen precedentemente.

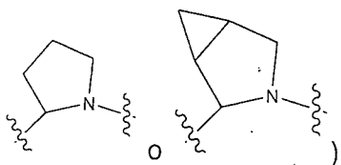
Con gran preferencia, D es  o  , donde R_M tiene los valores que se definen precedentemente, y cada R_N se selecciona en forma independiente entre R_D y preferentemente es hidrógeno.

Preferentemente, R_M es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo de C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6 o haloalquinilo de C_2-C_6. Más preferentemente, R_M es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi; o alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino o carboxi. Con gran preferencia, R_M es alquilo de C_1-C_6 el cual está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino o carboxi.

X preferentemente es C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 miembros, biciclos de 6 a 12 miembros (por ejemplo,  o  , donde X_3 es N y está ligado directamente a $-L_3-D$), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Algunos ejemplos de X son los descritos precedentemente sin carácter taxativo.

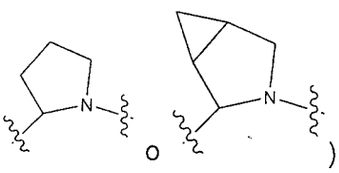
L_1 y L_2 son preferentemente en forma independiente una unión o alquileno de C_1-C_6, L_3 se selecciona preferentemente entre una unión, alquileno de C_1-C_6 o $-C(O)-$, y L_1, L_2, y L_3 están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_L. Más preferentemente, L_1, L_2 y L_3 son en forma independiente entre sí una unión o alquileno de C_1-C_6 (por ejemplo, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$), y están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_L. Con gran preferencia, L_1, L_2 y L_3 son una unión.

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



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

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



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

-T-R_D' se puede seleccionar en forma independiente en cada caso, pero no taxativamente, entre –C(O)–L_Y'–, –C(O)O–L_Y'–R_D', –C(O)–L_Y'–N(R_B)C(O)–L_S"–R_D', –C(O)–L_Y'–N(R_B)C(O)O–L_S"–R_D', –N(R_B)C(O)–L_Y'–N(R_B)C(O)–L_S"–R_D', –N(R_B)C(O)–L_Y'—N(R_B)C(O)O–L_S"–R_D', o –N(R_B)C(O)–L_Y'—N(R_B)–L_S"–R_D', donde L_Y' es cada uno en forma independiente L_S' y, preferentemente, es cada uno en forma independiente alquileno de C_1-C_6 (por ejemplo, -CH_2-) y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L. Preferentemente, -T-R_D' se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–L_Y'–M'–L_S"–R_D' o –N(R_B)C(O)–L_Y'–M'–L_S"–R_D'. Más preferentemente, -T-R_D' se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–L_Y'–N(R_B)C(O)–L_S"–R_D' o –C(O)–L_Y'–N(R_B)C(O)O–L_S"–R_D'. Con gran preferencia, -T-R_D' se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–L_Y'–N(R_B)C(O)–R_D' o –C(O)–L_Y'–N(R_B)C(O)O–R_D', donde L_Y' preferentemente es cada uno en forma independiente alquileno de C_1-C_6 (por ejemplo, -CH_2-) y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L.

R_{NB} y R_C' son preferentemente hidrógeno, y R_D' preferentemente se selecciona en forma independiente en cada caso entre R_E. Más preferentemente, R_D' se selecciona en forma independiente en cada caso entre alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, carbociclo de C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros; o carbociclo de C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6 o haloalquinilo de C_2-C_6.

R_A preferentemente es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo de C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6 o haloalquinilo de C_2-C_6; o $-L_A-O-R_S$, $-L_A-S-R_S$, $-L_A-C(O)R_S$, $-L_A-OC(O)R_S$, $-L_A-C(O)OR_S$, $-L_A-N(R_SR_S')$, $-L_A-S(O)R_S$, $-L_A-SO_2R_S$, $-L_A-C(O)N(R_SR_S')$, $-L_A-N(R_S)C(O)R_S'$, $-L_A-N(R_S)C(O)N(R_S'R_S'')$, $-L_A-N(R_S)SO_2R_S'$, $-L_A-SO_2N(R_SR_S')$, $-L_A-N(R_S)SO_2N(R_S'R_S'')$, $-L_A-N(R_S)S(O)N(R_S'R_S'')$, $-L_A-OS(O)-R_S$, $-L_A-OS(O)_2-R_S$, $-L_A-S(O)_2OR_S$, $-L_A-S(O)OR_S$, $-L_A-OC(O)OR_S$, $-L_A-N(R_S)C(O)OR_S'$, $-L_A-OC(O)N(R_SR_S')$, $-L_A-N(R_S)S(O)-R_S'$, $-L_A-S(O)N(R_SR_S')$ o $-L_A-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$, donde L_A es una unión, alquileno de C_1-C_6, alquenileno de C_2-C_6 o alquinileno de C_2-C_6.

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

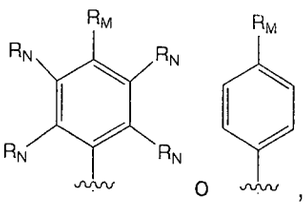
Con gran preferencia, R_A es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes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

L_S, L_S' y L_S'' preferentemente se seleccionan en forma independiente entre sí entre una unión; o alquileno de C_1-C_6, alquenileno de C_2-C_6 o alquinileno de C_2-C_6.

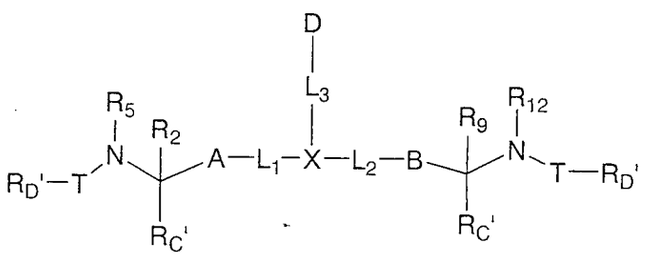
A y B pueden ser iguales o diferentes. En forma similar, L_1 y L_2 pueden ser iguales o diferentes.

En una realización de este aspecto, A, B, y D son en forma independiente entre sí

fenilo, y están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_A.

Preferentemente, D es  o , donde R_M y R_N tienen los valores que se definen precedentemente. L_1 y L_2 son en forma independiente entre sí una unión o alquileno de C_1-C_6, y L_3 es una unión, alquileno de C_1-C_6 o -C(O)-, y L_1, L_2, y L_3 están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_L. Preferentemente, L_1, L_2, y L_3 son una unión. -T-R_D' se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–L_Y'–N(R_B)C(O)–L_S"–R_D' o –C(O)–L_Y'–N(R_B)C(O)O–L_S"–R_D', donde L_Y' es alquileno de C_1-C_6 (por ejemplo, -CH_2-) y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L, y L_S" preferentemente es una unión. –T-R_D' también se puede seleccionar, no taxativamente, entre –C(O)–L_Y'–L_S"–R_D', –C(O)–L_Y'–O–L_S"–R_D', –C(O)–L_Y'–N(R_B)–L_S"–R_D', o –C(O)–L_Y'–N(R_B)S(O)$_2$–L_S"–R_D'.

En aún otro aspecto, la presente invención presenta compuestos de fórmula I_B y sus sales farmacéuticamente aceptables:



I_B

donde:

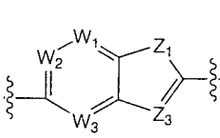
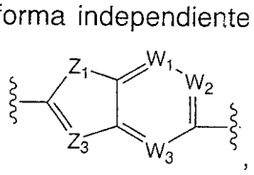
R_C' se selecciona cada uno en forma independiente entre R_C;

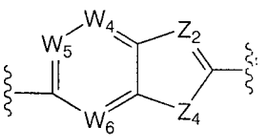
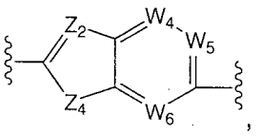
R_D' se selecciona cada uno en forma independiente entre R_D;

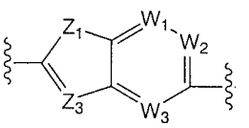
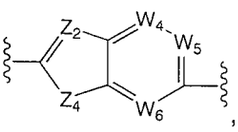
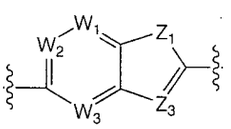
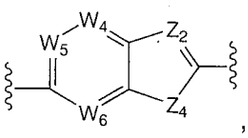
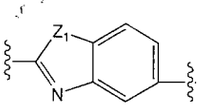
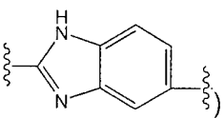
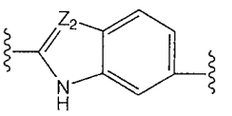
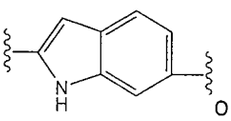
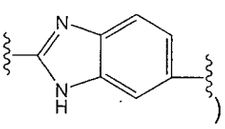
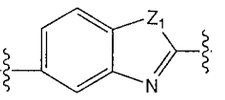
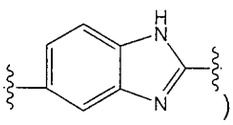
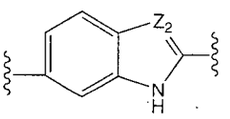
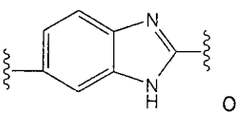
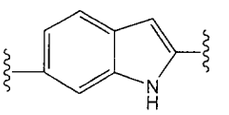
R_2 y R_5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

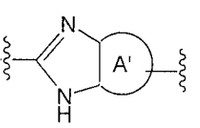
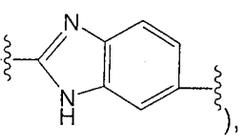
R_9 y R_{12}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

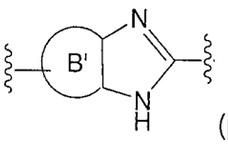
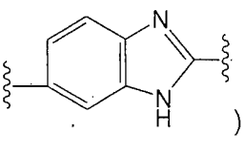
A, B, D, X, L_1, L_2, L_3, T, R_A, R_C, y R_D tienen los valores que se describen precedentemente en la Fórmula I.

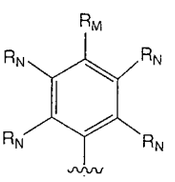
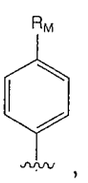
En este aspecto, A y B preferentemente se seleccionan en forma independiente entre biciclos de 8 a 12 miembros tal como  ,  ,

 o  , donde Z_1 se selecciona en forma independiente en cada caso entre O, S, NH o CH_2, Z_2 se selecciona en forma independiente en cada caso entre N o CH, Z_3 se selecciona en forma independiente en cada caso entre N o CH, Z_4 se selecciona en forma independiente en cada caso entre O, S, NH o CH_2, y W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 y W_6 se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre CH o N. A y B están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_A.

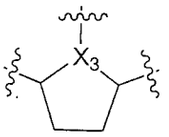
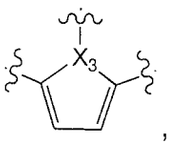
Más preferentemente, A se selecciona entre  o  , y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; B se selecciona entre  o  , y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A, donde Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, W_1, W_2, W_3, W_4, W_5, W_6 tienen los valores que se definen precedentemente. Preferentemente, Z_3 es N y Z_4 es NH. Por ejemplo, A se puede seleccionar entre  (por ejemplo, ) o  (por ejemplo,  o ), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; y B se puede seleccionar entre  (por ejemplo, ) o  (por ejemplo,  o ), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A.

También preferentemente, A es  (por ejemplo, ),

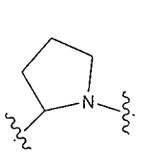
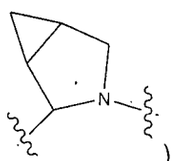
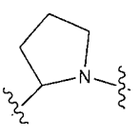
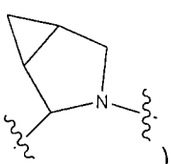
y B es  (por ejemplo, ), donde A' y B' se seleccionan en forma independiente entre carbociclo de C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros, y A y B son en forma independiente opcionalmente sustituido con uno o más R_A.

D preferentemente se selecciona entre C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 miembros, o biciclos de 6 a 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. D también se puede seleccionar preferentemente entre alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L. Más preferentemente, D es C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 miembros, o biciclos de 6 a 12 miembros, y se sustituye con uno o más R_M, donde R_M es halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, o $-L_S-R_E$. También preferentemente, D es fenilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Más preferentemente, D es fenilo, y se sustituye con uno o más R_M, donde R_M tiene los valores que se definen precedentemente. Con gran preferencia, D es  o  , donde R_M tiene los valores que se definen precedentemente, y cada R_N se selecciona en forma independiente entre R_D y preferentemente es hidrógeno.

Preferentemente, R_M es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo de C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6 o haloalquinilo de C_2-C_6. Más preferentemente, R_M es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi; o alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino o carboxi. Con gran preferencia, R_M es alquilo de C_1-C_6 el cual está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino o carboxi.

X preferentemente es C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 miembros, biciclos de 6 a 12 miembros (por ejemplo,  o  , donde X_3 es N y está ligado directamente a $-L_3-D$), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Algunos ejemplos de X son los descritos precedentemente sin carácter taxativo.

L_1 y L_2 son preferentemente en forma independiente una unión o alquileno de C_1-C_6, L_3 se selecciona preferentemente entre una unión, alquileno de C_1-C_6 o $-C(O)-$, y L_1, L_2, y L_3 están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_L. Más preferentemente, L_1, L_2 y L_3 son en forma independiente entre sí una unión o alquileno de C_1-C_6 (por ejemplo, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$), y están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_L. Con gran preferencia, L_1, L_2 y L_3 son una unión.

R_2 y R_5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, preferentemente forman un heterociclo de 5 a 6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,  o ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. R_9 y R_{12}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, preferentemente forman un heterociclo de 5 a 6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,  o ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A.

$-T-R_D'$ se puede seleccionar en forma independiente en cada caso, pero no taxativamente, entre $-C(O)-L_Y'-R_D'$, $-C(O)O-L_Y'-R_D'$, $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$, $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$, $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$, $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$, o $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$, donde L_Y' es cada uno en forma independiente L_S' y, preferentemente, es cada uno en forma independiente alquileno de C_1-C_6 (por ejemplo, $-CH_2-$) y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L. Preferentemente, $-T-R_D'$ se selecciona en forma independiente en cada caso entre $-C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ o $-N(R_B)C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$. Más preferentemente, $-T-R_D'$ se selecciona en forma independiente en cada caso entre $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ o $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$. Con gran preferencia, $-T-R_D'$

se selecciona en forma independiente en cada caso entre $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D'$ o $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D'$, donde L_Y' preferentemente es cada uno en forma independiente alquileno de C_1-C_6 (por ejemplo, $-CH_2-$) y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L.

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

R_A preferentemente es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo de C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6 o haloalquinilo de C_2-C_6; o $-L_A-O-R_S$, $-L_A-S-R_S$, $-L_A-C(O)R_S$, $-L_A-OC(O)R_S$, $-L_A-C(O)OR_S$, $-L_A-N(R_SR_S')$, $-L_A-S(O)R_S$, $-L_A-SO_2R_S$, $-L_A-C(O)N(R_SR_S')$, $-L_A-N(R_S)C(O)R_S'$, $-L_A-N(R_S)C(O)N(R_S'R_S'')$, $-L_A-N(R_S)SO_2R_S'$, $-L_A-SO_2N(R_SR_S')$, $-L_A-N(R_S)SO_2N(R_S'R_S'')$, $-L_A-N(R_S)S(O)N(R_S'R_S'')$, $-L_A-OS(O)-R_S$, $-L_A-OS(O)_2-R_S$, $-L_A-S(O)_2OR_S$, $-L_A-S(O)OR_S$, $-L_A-OC(O)OR_S$, $-L_A-N(R_S)C(O)OR_S'$, $-L_A-OC(O)N(R_SR_S')$, $-L_A-N(R_S)S(O)-R_S'$, $-L_A-S(O)N(R_SR_S')$ o $-L_A-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$, donde L_A es una unión, alquileno de C_1-C_6, alquenileno de C_2-C_6 o alquinileno de C_2-C_6.

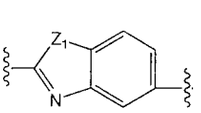
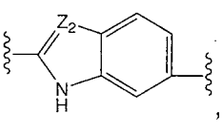
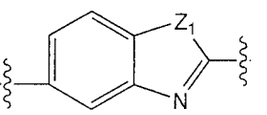
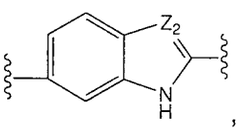
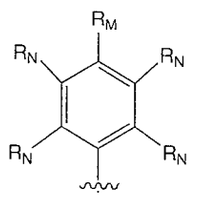
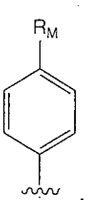
Más preferentemente, R_A es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes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

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

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

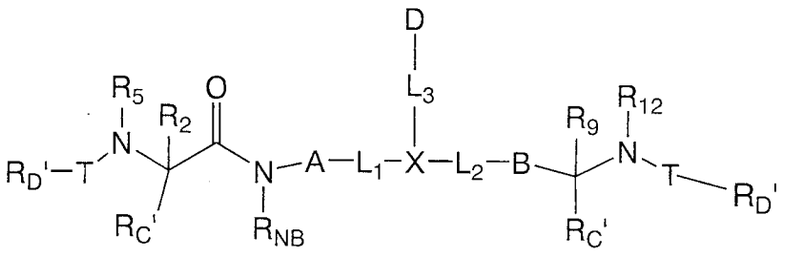
L_S, L_S' y L_S" preferentemente se seleccionan en forma independiente entre sí entre una unión; o alquileno de C_1-C_6, alquenileno de C_2-C_6 o alquinileno de C_2-C_6.

A y B pueden ser iguales o diferentes. En forma similar, L_1 y L_2 pueden ser iguales o diferentes.

En una realización de este aspecto, A es  o  , y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; B es  o  , y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; y D es carbociclo de C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros (por ejemplo, fenilo), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Preferentemente, D es  o  , donde R_M y R_N tienen los valores que se definen precedentemente. Z_1 se selecciona en forma independiente en cada caso entre O, S, NH o CH_2; y Z_2 se selecciona en forma independiente en cada caso entre N o CH. L_1 y L_2 son en forma independiente entre sí una unión o alquileno de C_1-C_6, y L_3 es una unión, alquileno de C_1-C_6 o -C(O)-, y L_1, L_2, y L_3 están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_L. Preferentemente, L_1, L_2, y L_3 son una unión. –T-R_D' se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–L_Y'–N(R_B)C(O)–L_S"–R_D' o –C(O)–L_Y'–N(R_B)C(O)O–L_S"–R_D', donde L_Y' es alquileno de C_1-C_6 (por ejemplo, -CH_2-) y opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados entre R_L, y L_S" preferentemente es una unión. –T-R_D' también se puede seleccionar, no taxativamente, entre –C(O)–L_Y'–L_S"–R_D', –C(O)–L_Y'–O–L_S"–R_D', –C(O)–L_Y'–N(R_B)–L_S"–R_D', o –C(O)–L_Y'–N(R_B)S(O)$_2$–L_S"–R_D'.

En aún otro aspecto, la presente invención presenta además compuestos de fórmula I_C y sus sales farmacéuticamente aceptables.



I_C

donde:

R_{NB} es R_B;

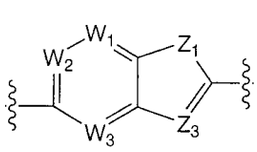
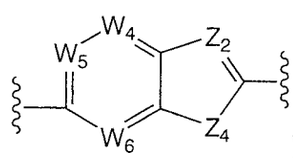
R_C' se selecciona cada uno en forma independiente entre R_C;

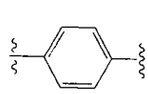
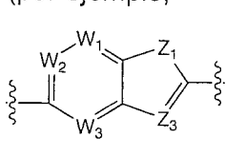
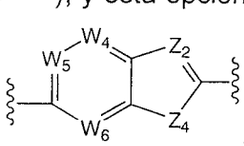
R_D' se selecciona cada uno en forma independiente entre R_D;

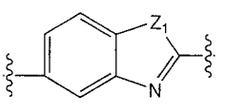
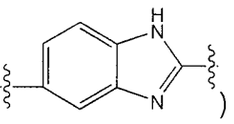
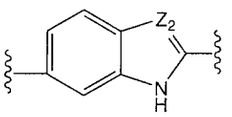
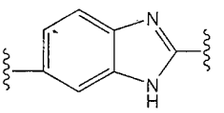
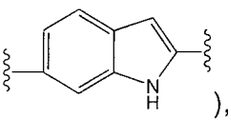
R_2 y R_5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

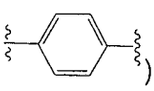
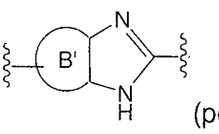
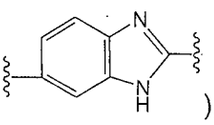
R_9 y R_{12}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

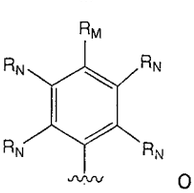
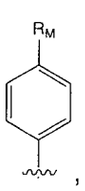
A, B, D, X, L_1, L_2, L_3, T, R_A, R_B, R_C, y R_D tienen los valores que se describen precedentemente en la Fórmula I.

En este aspecto, A preferentemente es carbociclo de C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; y B preferentemente es biciclo de 8 a 12 miembros (tal como  o ), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Z_1 es O, S, NH o CH_2; Z_2 es N o CH; Z_3 es N o CH; Z_4 es O, S, NH o CH_2; y W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 y W_6 se seleccionan en forma independiente entre sí entre CH o N.

Más preferentemente, A es fenilo (por ejemplo, ), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; y B es  o  , y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A, donde Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, W_1, W_2, W_3, W_4, W_5, W_6

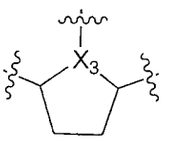
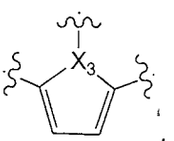
tienen los valores que se definen precedentemente. Preferentemente, Z_3 es N y Z_4 es NH. Por ejemplo, B puede ser  (por ejemplo, ) o  (por ejemplo,  o ), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A.

También preferentemente, A es carbociclo de C_5-C_6 (por ejemplo, fenilo tal como ) o heterociclo de 5 a 6 miembros; y B es  (por ejemplo, ), donde B' se selecciona entre carbociclo de C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros. A y B son en forma independiente opcionalmente sustituido con uno o más R_A.

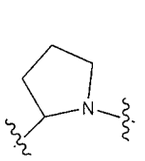
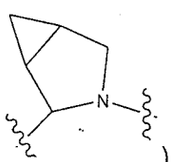
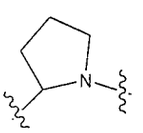
D preferentemente se selecciona entre C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 miembros, o biciclos de 6 a 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. D también se puede seleccionar preferentemente entre alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L. Más preferentemente, D es C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 miembros, o biciclos de 6 a 12 miembros, y se sustituye con uno o más R_M, donde R_M es halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, o $-L_S-R_E$. También preferentemente, D es fenilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Más preferentemente, D es fenilo, y se sustituye con uno o más R_M, donde R_M tiene los valores que se definen precedentemente. Con gran preferencia, D es  o  , donde R_M tiene los valores que se definen precedentemente, y cada R_N se selecciona en forma independiente entre R_D y preferentemente es hidrógeno.

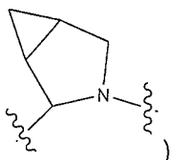
Preferentemente, R_M es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes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

forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6 o haloalquinilo de C_2-C_6. Más preferentemente, R_M es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi; o alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino o carboxi. Con gran preferencia, R_M es alquilo de C_1-C_6 el cual está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino o carboxi.

X preferentemente es C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 miembros, biciclos de 6 a 12 miembros (por ejemplo,  o  , donde X_3 es N y está ligado directamente a $-L_3-D$), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Algunos ejemplos de X son los descritos precedentemente sin carácter taxativo.

L_1 y L_2 son preferentemente en forma independiente una unión o alquileno de C_1-C_6, L_3 se selecciona preferentemente entre una unión, alquileno de C_1-C_6 o $-C(O)-$, y L_1, L_2, y L_3 están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_L. Más preferentemente, L_1, L_2 y L_3 son en forma independiente entre sí una unión o alquileno de C_1-C_6 (por ejemplo, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$), y están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_L. Con gran preferencia, L_1, L_2 y L_3 son una unión. L_1 y L_2 pueden ser iguales o diferentes.

R_2 y R_5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, preferentemente forman un heterociclo de 5 a 6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,  o ) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. R_9 y R_{12}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, preferentemente forman un heterociclo de 5 a 6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,  o



) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A.

-T-R_D' se puede seleccionar en forma independiente en cada caso, pero no taxativamente, entre –C(O)–L_Y'–R_D', –C(O)O–L_Y'–R_D', –C(O)–L_Y'–N(R_B)C(O)–L_S"–R_D', –C(O)–L_Y'–N(R_B)C(O)O–L_S"–R_D', –N(R_B)C(O)–L_Y'–N(R_B)C(O)–L_S"–R_D', –N(R_B)C(O)–L_Y'—N(R_B)C(O)O–L_S"–R_D', o –N(R_B)C(O)–L_Y'—N(R_B)–L_S"–R_D', donde L_Y' es cada uno en forma independiente L_S' y, preferentemente, es cada uno en forma independiente alquileno de C_1-C_6 (por ejemplo, -CH_2-) y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L. Preferentemente, -T-R_D' se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–L_Y'–M'–L_S"–R_D' o –N(R_B)C(O)–L_Y'–M'–L_S"–R_D'. Más preferentemente, -T-R_D' se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–L_Y'–N(R_B)C(O)–L_S"–R_D' o –C(O)–L_Y'–N(R_B)C(O)O–L_S"–R_D'. Con gran preferencia, -T-R_D' se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–L_Y'–N(R_B)C(O)–R_D' o –C(O)–L_Y'–N(R_B)C(O)O–R_D', donde L_Y' preferentemente es cada uno en forma independiente alquileno de C_1-C_6 (por ejemplo, -CH_2-) y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L.

R_{NB} y R_C' son preferentemente hidrógeno, y R_D' preferentemente se selecciona en forma independiente en cada caso entre R_E. Más preferentemente, R_D' se selecciona en forma independiente en cada caso entre alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, carbociclo de C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros; o carbociclo de C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6 o haloalquinilo de C_2-C_6.

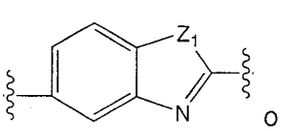
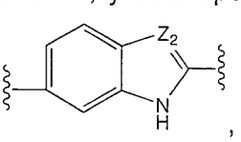
R_A preferentemente es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados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

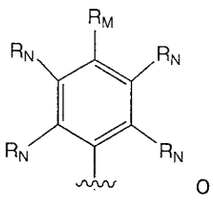
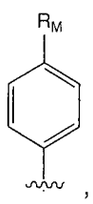
forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6 o haloalquinilo de C_2-C_6; o $-L_A-O-R_S$, $-L_A-S-R_S$, $-L_A-C(O)R_S$, $-L_A-OC(O)R_S$, $-L_A-C(O)OR_S$, $-L_A-N(R_SR_S')$, $-L_A-S(O)R_S$, $-L_A-SO_2R_S$, $-L_A-C(O)N(R_SR_S')$, $-L_A-N(R_S)C(O)R_S'$, $-L_A-N(R_S)C(O)N(R_S'R_S'')$, $-L_A-N(R_S)SO_2R_S'$, $-L_A-SO_2N(R_SR_S')$, $-L_A-N(R_S)SO_2N(R_S'R_S'')$, $-L_A-N(R_S)S(O)N(R_S'R_S'')$, $-L_A-OS(O)-R_S$, $-L_A-OS(O)_2-R_S$, $-L_A-S(O)_2OR_S$, $-L_A-S(O)OR_S$, $-L_A-OC(O)OR_S$, $-L_A-N(R_S)C(O)OR_S'$, $-L_A-OC(O)N(R_SR_S')$, $-L_A-N(R_S)S(O)-R_S'$, $-L_A-S(O)N(R_SR_S')$ o $-L_A-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$, donde L_A es una unión, alquileno de C_1-C_6, alquenileno de C_2-C_6 o alquinileno de C_2-C_6.

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

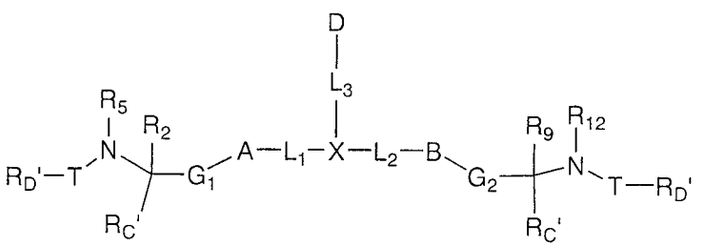
Con gran preferencia, R_A es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes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

L_S, L_S' y L_S'' preferentemente se seleccionan en forma independiente entre sí entre una unión; o alquileno de C_1-C_6, alquenileno de C_2-C_6 o alquinileno de C_2-C_6.

En una realización de este aspecto, A es fenilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; y B es  o  , y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A, donde Z_1 es O, S, NH o CH_2; y Z_2 es N o CH. D es carbociclo de C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros (por ejemplo, fenilo), y está opcionalmente

sustituido con uno o más R_A. Preferentemente, D es  o  , donde R_M y R_N tienen los valores que se definen precedentemente. L_1 y L_2 son en forma independiente entre sí una unión o alquileno de C_1-C_6, y L_3 es una unión, alquileno de C_1-C_6 o -C(O)-, y L_1, L_2, y L_3 están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_L. Preferentemente, L_1, L_2, y L_3 son una unión. $-T-R_D'$ se selecciona en forma independiente en cada caso entre $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ o $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$, donde L_Y' es alquileno de C_1-C_6 (por ejemplo, $-CH_2-$) y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L, y L_S'' preferentemente es una unión. $-T-R_D'$ también se puede seleccionar, no taxativamente, entre $-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'$, $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'$, $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$, o $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$.

En aún otro aspecto, la presente invención presenta compuestos de fórmula I_D y sus sales farmacéuticamente aceptables.



I_D

donde:

G_1 y G_2 se seleccionan en forma independiente entre sí entre carbociclo de C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros, y están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_A;

R_C' se selecciona cada uno en forma independiente entre R_C;

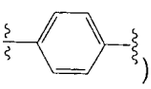
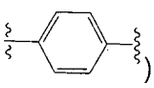
R_D' se selecciona cada uno en forma independiente entre R_D;

R_2 y R_5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

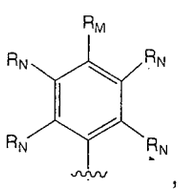
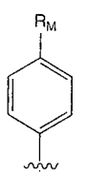
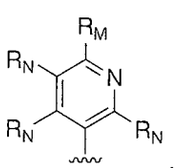
R_9 y R_{12}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

A, B, D, X, L_1, L_2, L_3, T, R_A, R_C, y R_D tienen los valores que se describen precedentemente en la Fórmula I.

En este aspecto, A y B preferentemente se seleccionan en forma independiente

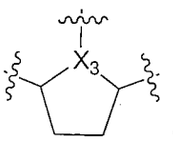
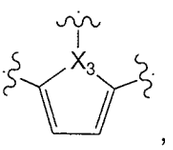
entre carbociclo de C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros, y están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_A. Más preferentemente, al menos uno de A y B es fenilo (por ejemplo, ), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Con gran preferencia, ambos A y B son en forma independiente entre sí fenilo (por ejemplo, ), y están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_A.

D preferentemente se selecciona entre C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 miembros, o biciclos de 8 a 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. D también se puede seleccionar preferentemente entre alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_L. Más preferentemente, D es C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 miembros, o biciclos de 6 a 12 miembros, y se sustituye con uno o más R_M, donde R_M es halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, o $-L_S-R_E$. También preferentemente, D es fenilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Más preferentemente, D es fenilo, y se sustituye con uno o más R_M, donde R_M tiene los valores que se definen precedentemente.

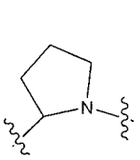
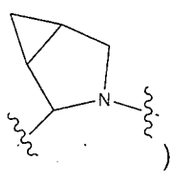
Con gran preferencia, D es  ,  o  , donde R_M tiene los valores que se definen precedentemente, y cada R_N se selecciona en forma independiente entre R_D y preferentemente es hidrógeno.

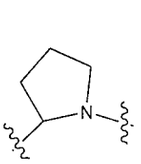
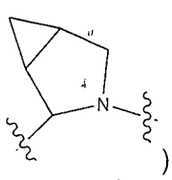
Preferentemente, R_M es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo de C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6 o haloalquinilo de C_2-C_6. Más preferentemente, R_M es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi; o alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino o carboxi. Con gran preferencia, R_M es alquilo de C_1-C_6 el cual está

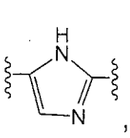
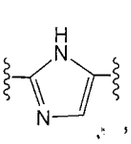
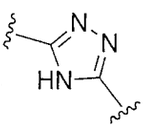
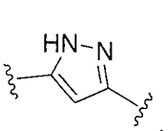
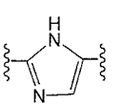
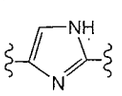
opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino o carboxi.

X preferentemente es C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 miembros, biciclos de 6 a 12 miembros (por ejemplo,  o  , donde X_3 es N y está ligado directamente a $-L_3-D$), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Algunos ejemplos de X son los descritos precedentemente sin carácter taxativo.

L_1 y L_2 son preferentemente en forma independiente una unión o alquileno de C_1-C_6, L_3 se selecciona preferentemente entre una unión, alquileno de C_1-C_6 o $-C(O)-$, y L_1, L_2, y L_3 están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_L. Más preferentemente, L_1, L_2 y L_3 son en forma independiente entre sí una unión o alquileno de C_1-C_6 (por ejemplo, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$), y están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_L. Con gran preferencia, L_1, L_2 y L_3 son una unión.

R_2 y R_5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, preferentemente forman un heterociclo de 5 a 6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,  o ), que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A.

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

G_1 y G_2 preferentemente se seleccionan en forma independiente entre sí entre  ,  ,  o  , y están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_A (por ejemplo, uno o más cloro o bromo). Más preferentemente, G_1 es  (incluyendo cualquiera de sus tautómeros), y G_2 es  (incluyendo cualquiera de sus tautómeros), y cada G_1 y G_2 es en forma independiente opcionalmente sustituido con uno o más R_A (por ejemplo, uno o más cloro o

bromo).

-T-R_D' se puede seleccionar en forma independiente en cada caso, pero no taxativamente, entre –C(O)–L_Y'–, –C(O)O–L_Y'–R_D', –C(O)–L_Y'–N(R_B)C(O)–L_S''–R_D', –C(O)–L_Y'–N(R_B)C(O)O–L_S''–R_D', –N(R_B)C(O)–L_Y'–N(R_B)C(O)–L_S''–R_D', –N(R_B)C(O)–L_Y'—N(R_B)C(O)O–L_S''–R_D', o –N(R_B)C(O)–L_Y'—N(R_B)–L_S''–R_D', donde L_Y' es cada uno en forma independiente L_S' y, preferentemente, es cada uno en forma independiente alquileno de C_1-C_6 (por ejemplo, -CH_2-) y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L. Preferentemente, -T-R_D' se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–L_Y'–M'–L_S''–R_D' o –N(R_B)C(O)–L_Y'–M'–L_S''–R_D'. Más preferentemente, -T-R_D' se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–L_Y'–N(R_B)C(O)–L_S''–R_D' o –C(O)–L_Y'–N(R_B)C(O)O–L_S''–R_D'. Con gran preferencia, -T-R_D' se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–L_Y'–N(R_B)C(O)–R_D' o –C(O)–L_Y'–N(R_B)C(O)O–R_D', donde L_Y' preferentemente es cada uno en forma independiente alquileno de C_1-C_6 (por ejemplo, -CH_2-) y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L.

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

R_A preferentemente es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo de C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6,

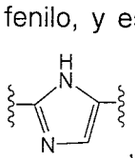
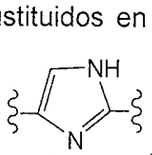
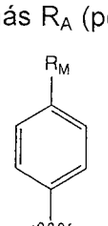
haloalquenilo de C_2-C_6 o haloalquinilo de C_2-C_6; o $-L_A-O-R_S$, $-L_A-S-R_S$, $-L_A-C(O)R_S$, $-L_A-OC(O)R_S$, $-L_A-C(O)OR_S$, $-L_A-N(R_SR_S')$, $-L_A-S(O)R_S$, $-L_A-SO_2R_S$, $-L_A-C(O)N(R_SR_S')$, $-L_A-N(R_S)C(O)R_S'$, $-L_A-N(R_S)C(O)N(R_S'R_S'')$, $-L_A-N(R_S)SO_2R_S'$, $-L_A-SO_2N(R_SR_S')$, $-L_A-N(R_S)SO_2N(R_S'R_S'')$, $-L_A-N(R_S)S(O)N(R_S'R_S'')$, $-L_A-OS(O)-R_S$, $-L_A-OS(O)_2-R_S$, $-L_A-S(O)_2OR_S$, $-L_A-S(O)OR_S$, $-L_A-OC(O)OR_S$, $-L_A-N(R_S)C(O)OR_S'$, $-L_A-OC(O)N(R_SR_S')$, $-L_A-N(R_S)S(O)-R_S'$, $-L_A-S(O)N(R_SR_S')$ o $-L_A-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$, donde L_A es una unión, alquileno de C_1-C_6, alquenileno de C_2-C_6 o alquinileno de C_2-C_6.

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

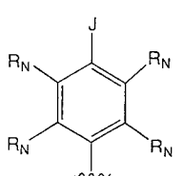
Con gran preferencia, R_A es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes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

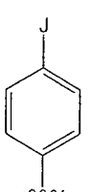
L_S, L_S' y L_S'' preferentemente se seleccionan en forma independiente entre sí entre una unión; o alquileno de C_1-C_6, alquenileno de C_2-C_6 o alquinileno de C_2-C_6.

A y B pueden ser iguales o diferentes. En forma similar, L_1 y L_2 pueden ser iguales o diferentes.

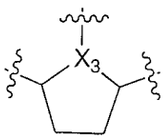
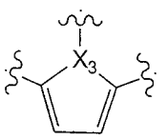
En una realización de este aspecto, A, B, y D son en forma independiente entre sí fenilo, y están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_A; y G_1 es  , G_2 es  , y cada G_1 y G_2 es en forma independiente opcionalmente sustituido con uno o más R_A (por ejemplo, uno o más cloro o bromo). Preferentemente, D es  o  , donde R_M y R_N tienen los valores que se definen

precedentemente. L_1 y L_2 son en forma independiente entre sí una unión o alquileno de C_1-C_6, y L_3 es una unión, alquileno de C_1-C_6 o -C(O)-, y L_1, L_2, y L_3 están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_L. Preferentemente, L_1, L_2, y L_3 son una unión. -T-R_D' se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–L_Y'–$N(R_B)C(O)$–L_S"–R_D' o –C(O)–L_Y'–$N(R_B)C(O)O$–L_S"–R_D', donde L_Y' es alquileno de C_1-C_6 (por ejemplo, -CH_2-) y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L, y L_S" preferentemente es una unión. –T-R_D' también se puede seleccionar, no taxativamente, entre –C(O)–L_Y'–L_S"–R_D', –C(O)–L_Y'–O–L_S"–R_D', –C(O)–L_Y'–$N(R_B)$–L_S"–R_D', o –C(O)–L_Y'–$N(R_B)S(O)_2$–L_S"–R_D'.

La presente invención también presenta compuestos de las Fórmulas I, I_A, I_B, I_C y I_D como se describe aquí (incluyendo cada una de las formas de realización que se han descrito) o sus sales, excepto que D es carbociclo de C_3-C_{12} o heterociclo de 3 a 12 miembros que está sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más R_A, donde J es carbociclo de C_3-C_{12} o heterociclo de 3 a 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A, o J es –SF_5. Preferentemente, D es C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A, y J es carbociclo de C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Más preferentemente, D es carbociclo de C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A, y J es carbociclo de C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Con gran preferencia, D es fenilo sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más R_A, donde J es carbociclo de C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Los R_As preferidos tienen los valores que se describen precedentemente. En una realización, D es 

, donde cada R_N se selecciona en forma independiente entre R_D y preferentemente es hidrógeno, y J tiene los valores que se definen precedentemente y preferentemente es carbociclo de C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_A. En otra realización, D es 

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

Además, la presente invención presenta compuestos de las Fórmulas I, I_A, I_B, I_C y I_D como se describe aquí (incluyendo cada una de las formas de realización que se han descrito, así como también donde D es carbociclo de C_3-C_{12} o heterociclo de 3 a 12 miembros sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más R_A como se describe precedentemente) o sus sales, excepto que X está opcionalmente sustituido con uno o más R_A'. Los ejemplos específicos de X tienen los valores que se describen precedentemente, tal como  o  donde X_3 es N y está ligado directamente a $-L_3-D$. Cada R_A' es en forma independiente R_A; o C_1-C_{10}alquilo, C_2-C_{10}alquenilo o C_2-C_{10}alquinilo, cada uno de los cuales contiene 0, 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados entre O, S o N y está opcionalmente sustituido con uno o más R_L. R_A tiene los valores que se definen precedentemente. En una realización, cada R_A' es en forma independiente R_A; o C_1-C_{10}alquilo, C_2-C_{10}alquenilo o C_2-C_{10}alquinilo, cada uno de los cuales contiene 0, 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados entre O, S o N y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano. En otra realización, cada R_A' se selecciona en forma independiente entre R_A; o C_1-C_{10}alquilo, C_2-C_{10}alquenilo o C_2-C_{10}alquinilo, cada uno de los cuales contiene 0, 1, 2, 3, 4 o 5 O y está opcionalmente sustituido con uno o más R_L. En una realización adicional, cada R_A' se selecciona en forma independiente entre C_1-C_{10}alquilo, C_2-C_{10}alquenilo o C_2-C_{10}alquinilo, cada uno de los cuales contiene 0, 1, 2 o 3 O y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano.

En otro aspecto de la invención, cada R_A' es en forma independiente R_A o $-(R_X-R_Y)_N-(R_X-R_Y')$, donde N es 0, 1, 2, 3, 4; cada R_X es en forma independiente O, S o $N(R_B)$; cada R_Y es en forma independiente alquileno de C_1-C_6, alquenileno de C_2-C_6 o alquinileno de C_2-C_6 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; y R_Y' es en forma independiente alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano. R_A y R_B tienen los valores que se definen precedentemente. En una realización, cada R_X es O. Por ejemplo, cada R_A' se selecciona entre $-(O-C_1$-C_6alquilene$)_N-(O-$alquilo de C_1-$C_6)$, donde N preferentemente es 0, 1, 2 o 3.

Además, la presente invención presenta compuestos de las Fórmulas I, I_A, I_B, I_C y I_D como se describe aquí (incluyendo cada una de las formas de realización que se han descrito, así como también donde D es carbociclo de C_3-C_{12} o heterociclo de 3 a 12 miembros sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más R_A como se describe precedentemente, o donde X está opcionalmente sustituido con uno o más R_A' como se describe precedentemente), donde:

R_E se selecciona en forma independiente en cada caso entre –O–R_S, –S–R_S, –C(O)R_S, –OC(O)R_S, –C(O)OR_S, –N($R_S$$R_S$'), –S(O)$R_S$, –$SO_2R_S$, –C(O)N($R_S$$R_S$'), –N($R_S$)C(O)$R_S$', –N($R_S$)C(O)N($R_S$'$R_S$''), –N($R_S$)$SO_2R_S$', –$SO_2$N($R_S$$R_S$'), –N($R_S$)$SO_2$N($R_S$'$R_S$''), –N($R_S$)S(O)N($R_S$'$R_S$''), –OS(O)–$R_S$, –$OS(O)_2$–$R_S$, –$S(O)_2OR_S$, –S(O)O$R_S$, –OC(O)O$R_S$, –N($R_S$)C(O)O$R_S$', –OC(O)N($R_S$$R_S$'), –N($R_S$)S(O)–$R_S$', –S(O)N($R_S$$R_S$'), –$P(O)(OR_S)_2$, o –C(O)N($R_S$)C(O)–$R_S$'; o alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo de C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6, haloalquinilo de C_2-C_6, C(O)OR_S, o –N($R_S$$R_S$'); y

R_S, R_S' y R_S'' se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre hidrógeno; alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, –O–alquilo de C_1-C_6, –O–C_1-C_6alquilen–O–alquilo de C_1-C_6, o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros en R_S , R_S' o R_S' está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6 o haloalquinilo de C_2-C_6.

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 preferentemente 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, málato, 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; preferentemente, al menos un 90% del compuesto en una composición es el estereoisómero descrito; y más preferentemente, 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, L_1, L_2, L_3, Y, Z, T, R_A o R_B,). 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 "C_x-C_y", donde x es la cantidad mínima e y es la cantidad máxima de átomos de carbono en el grupo. Así, por ejemplo, "C_1-C_6-alquilo" significa un sustituyente alquilo que contiene entre 1 y 6 átomos de carbono. A modo de ilustración adicional, un C_3-C_6-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, C_3-C_6carbociclilC_1-C_6alquilo se refiere a un C_3-C_6carbociclilo unido a la porción molecular parental a través de un grupo C_1-C_6alquilo.

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 $-L_S-M-L_S'-$ y M es $-N(R_B)S(O)-$, entonces la estructura química es $-L_S-N(R_B)S(O)-L_S'-$.

Si un elemento 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 $-L_S-M-L_S'-$ y M se selecciona como un enlace, entonces la estructura química será $-L_S-L_S'-$. Si dos o más elementos 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 $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''-$, y M y L_S' se seleccionan como enlaces, entonces la estructura química será $-L_S-M'-L_S''-$. Asimismo, si una estructura química se representa como $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''-$, y M, L_S' y M' son enlaces, entonces la estructura química será $-L_S-L_S''-$.

Cuando 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.

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 $-C(H)=C(H)-$, $-C(H)=C(H)-CH_2-$, $-C(H)=C(H)-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(H)=C(H)-CH_2-$, $-C(H)=C(H)-CH(CH_3)-$ y $-CH_2-C(H)=C(H)-CH(CH_2CH_3)-$.

El término "alquilo" 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, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ y $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$.

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, $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-C\equiv C-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$, $-C\equiv C-CH(CH_3)-$ y $-CH_2-C\equiv C-CH(CH_2CH_3)-$.

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, C_3-C_6carbociclilC_1-C_6alquilo se refiere a un grupo C_3-C_6carbociclilo unido a la porción molecular parental a través de un C_1-C_6alquileno.

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, "C_1-C_6haloalquilo" se refiere a un sustituyente C_1-C_6alquilo en donde uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados de manera independiente con radicales de halógeno seleccionados. Los ejemplos no limitativos de C_1-C_6haloalquilo 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, en un sentido no limitativo, un monociclo que contiene un solo 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 (también conocido como 1,2,4-triazinilo) y v-triazinilo (también conocido como "1,2,3-triazinilo), oxazinilo (incluyendo 1,2,3-oxazinilo, 1,3,2-oxazinilo, 1,3,6-oxazinilo (también conocido como "pentoxazolilo"), 1,2,6-oxazinilo y 1,4-oxazinilo), isoxazinilo (incluyendo o-isoxazinilo y p-isoxazinilo), oxazolidinilo, isoxazolidinilo, oxatiazinilo (incluyendo 1,2,5-oxatiazinilo o 1,2,6-oxatiazinilo), oxadiazinilo (incluyendo 1,4,2-oxadiazinilo y 1,3,5,2-oxadiazinilo), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, tiomorfolinilo y diazepinilo.

Un heterociclilo también puede ser, en un sentido no limitativo, un biciclo que contiene dos anillos fusionados, tal como, por ejemplo, naftiridinilo (incluyendo [1,8] naftiridinilo y [1,6] naftiridinilo), tiazolpirimidinilo, tienopirimidinilo, pirimidopirimidinilo, piridopirimidinilo, pirazolpirimidinilo, 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 benzo-fusionados, tales como indolilo, isoindolilo,

indoleninilo (también conocido como "pseudoindolilo"), isoindazolilo (también conocido como "benzpirazolilo" o indazolilo), benzazinilo (incluyendo quinolinilo (también conocido como "1-benzazinilo") e isoquinolinilo (también conocido como "2-benzazinilo")), benzimidazolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, benzodiazinilo (incluyendo cinolinilo (también conocido como "1,2-benzodiazinilo") y quinazolinilo (también conocido como "1,3-benzodiazinilo")), benzopiranilo (incluyendo "cromenilo" e "isocromenilo"), benzotiopiranilo (también conocido como "tiocromenilo"), benzoxazolilo, indoxazinilo (también conocido como "benzisoxazolilo"), antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo (también conocido como "coumaronilo"), isobenzofuranilo, benzotienilo (también conocido como "benzotiofenilo", "tionaftenilo" y "benzotiofuranilo"), isobenzotienilo (también conocido como "isobenzotiofenilo", "isotionaftenilo" e "isobenzotiofuranilo"), benzotiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo (incluyendo 1,3,2-benzoxazinilo, 1,4,2-benzoxazinilo, 2,3,1-benzoxazinilo y 3,1,4-benzoxazinilo), benzisoxazinilo (incluyendo 1,2-benzisoxazinilo y 1,4-benzisoxazinilo) y tetrahidroisoquinolinilo.

Un heterociclilo también puede ser, en un sentido no limitativo, un sistema de anillos espiro, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decanilo.

Un heterociclilo puede comprender uno o más átomos de azufre como miembros del anillo; y en algunos casos, el o los átomos de azufre se oxidan en SO o SO_2. El o los heteroátomos de nitrógeno en un heterociclilo se pueden cuaternizar, o no, y se pueden oxidar, o no, en un N-óxido. Además, el o los heteroátomos de nitrógeno pueden estar N-protegidos, o no.

⋯ 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 o carboxilo). Las prodrogas a menudo ofrecen ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación demorada en mamíferos (véase, Bundgard,

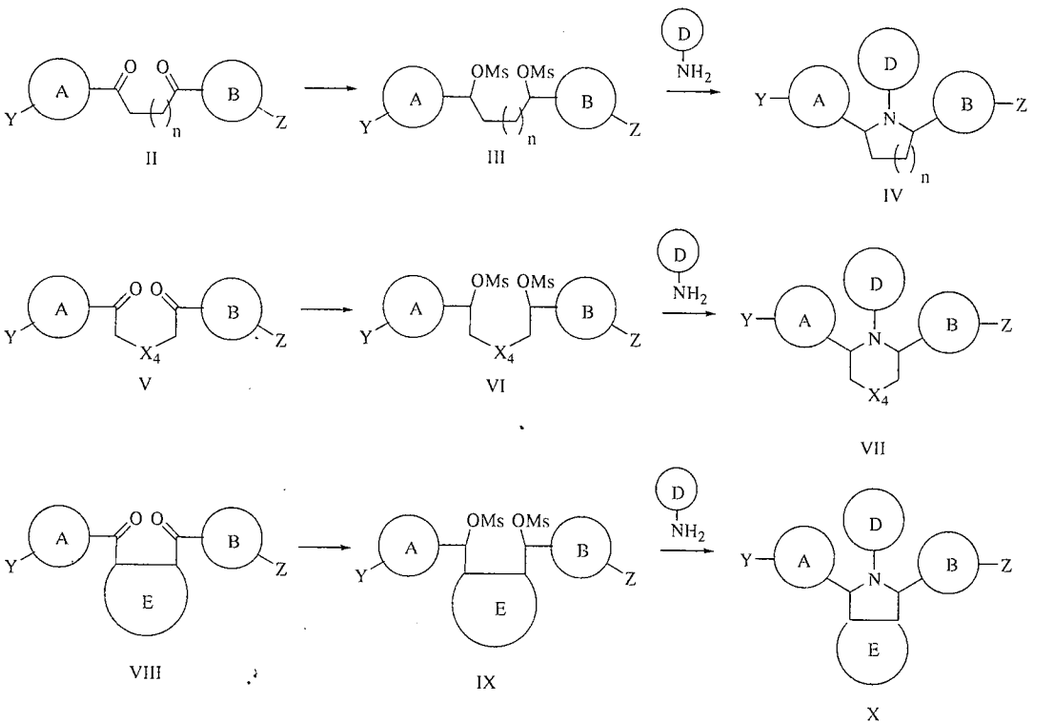
H., DESIGN OF PRODRUGS, páginas 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Las prodrogas incluyen derivados ácidos bien conocidos por los especialistas del arte, tal como, por ejemplo, ésteres preparados por reacción del compuesto ácido parental con un alcohol adecuado, o amidas preparadas por reacción del 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.

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,

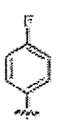
fenilsulfonilo, bencilo, t-butiloxicarbonilo (BOC) y benciloxicarbonilo (Cbz).

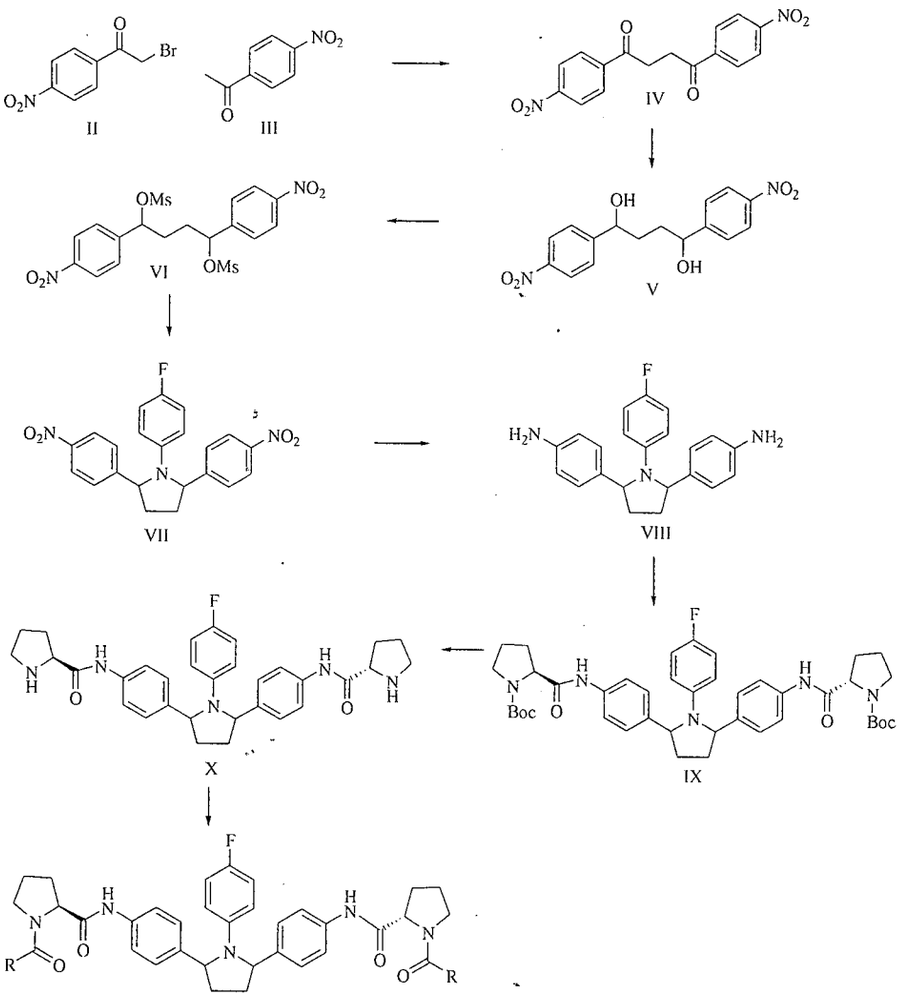
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando una variedad de métodos. A modo de ejemplos no limitativo, los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con el Esquema I a partir de compuestos de la fórmula II (por ejemplo, n = 0 a 8), de la fórmula V (X_4 puede ser, por ejemplo, O o NR_A, donde R_A es como se describió precedentemente y es preferentemente H o R_E como se definió previamente tal como C1-C6alquilo, carbociclo o heterociclo de 3 a 12 miembros, $-C(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, $-C(O)N(R_SR_S')$, $-SO_2N(R_SR_S')$, $-S(O)_2OR_S$, $-S(O)OR_S$, $-S(O)N(R_SR_S')$, 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 R_A), en donde A, B, D, Y, Z y R_A 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. L_1 y L_2 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 $D\text{-}L_3\text{-}NH_2$ en lugar de $D\text{-}NH_2$, 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 metilcetonas, tal como de la fórmula III, en la presencia de un ácido de Lewis adecuado, tal como $ZnCl_2$ o $Ti(0iPr)_4$. Las 1,4-dicetonas IV se pueden reducir en los 1,4-dioles, tal como V, por la acción de $NaBH_4$, $LiAlH_4$ 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). Los 1,4-dioles racémicos, enantioméricamente enriquecidos o meso V resultantes se pueden hacer reaccionar con cloruro de metansulfonilo para proveer el dimesilato de la fórmula VI. Como alternativa, la fórmula V se puede convertir en un ditriflato o ditosilato por la acción de cloruro de p-

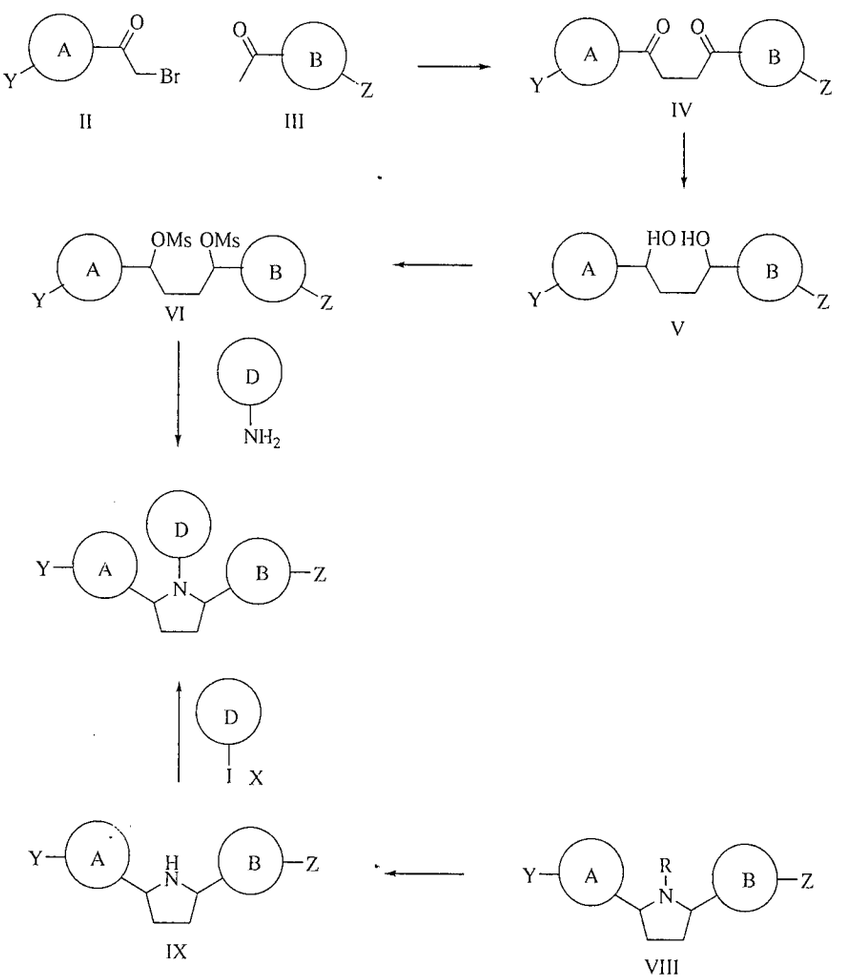
toluensulfonilo o anhídrido tríflico, o en un dihaluro, tal como un dibromuro o dicloruro, por la acción de PPh_3 en la presencia de CCl_4 o CBr_4, o por la acción de $SOCl_2$, $POCl_3$ o PBr_3. El dimesilato, ditriflato, ditosilato o dihaluro se puede hacer reaccionar con una amina, tal como 4-fluoroanilina (como se muestra a efectos ilustrativos en el esquema II), con o sin un co-solvente, tal como DMF, a temperatura ambiente hasta 100 °C, para dar pirrolidinas tal como de la fórmula VII. Además de la 4-fluoroanilina, se pueden hacer reaccionar aminas alternativas con el dimesilato de la fórmula VI, incluyendo pero en un sentido no taxativo anilina, 3,5-difluoroanilina, 3,4-difluoroanilina, 3-fluoroanilina, 4-trifluorometilanilina, 4-cloroanilina, heteroarilaminas, alquilaminas, cicloalquilaminas, bencilaminas sustituidas o alilamina. El dinitro de la fórmula VII se puede reducir en la diamino de la fórmula VIII usando Fe en la presencia de NH_4Cl, HCl o ácido acético, o por tratamiento con un agente reductor de hidruro, tal como borohidruro de sodio (con o sin la adición de una sal de un metal de transición, tal como $BiCl_3$, $SbCl_3$, $NiCl_2$, Cu_2Cl_2 o $CoCl_2$) en un solvente, tal como etanol o THF. Como alternativa, la fórmula VII se puede reducir en el producto de la fórmula VIII por hidrogenación en la presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de paladio o platino o níquel Raney. 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 o DEBPT, en un solvente tal como THF, DMF, diclorometano o DMSO, con o sin la adición de una base de amina, tal como la base de Hunig, piridina, 2,6-lutidina o trietilamina, para dar directamente compuestos de la presente invención (fórmula IX).  en cada Fórmula dentro del Esquema II se puede reemplazar por  , donde D se define anteriormente y dichos compuestos se pueden preparar de acuerdo con el proceso descripto en el Esquema II (incluida la prodeucción del compuesto XI directmanete a partir del compuesto 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

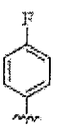
compuestos tales como VIII, donde R es un grupo tal como alilo, 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo, se pueden tratar con reactivos de utilidad para la eliminación del grupo R (catalizador de rodio tal como $Rh(Ph_3P)_3Cl$ para R = alilo, tratamiento con un ácido tal como TFA o HCl para R = 4-metoxibencilo 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 $Pd_2(dba)_3$) 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 K_3PO_4) 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.



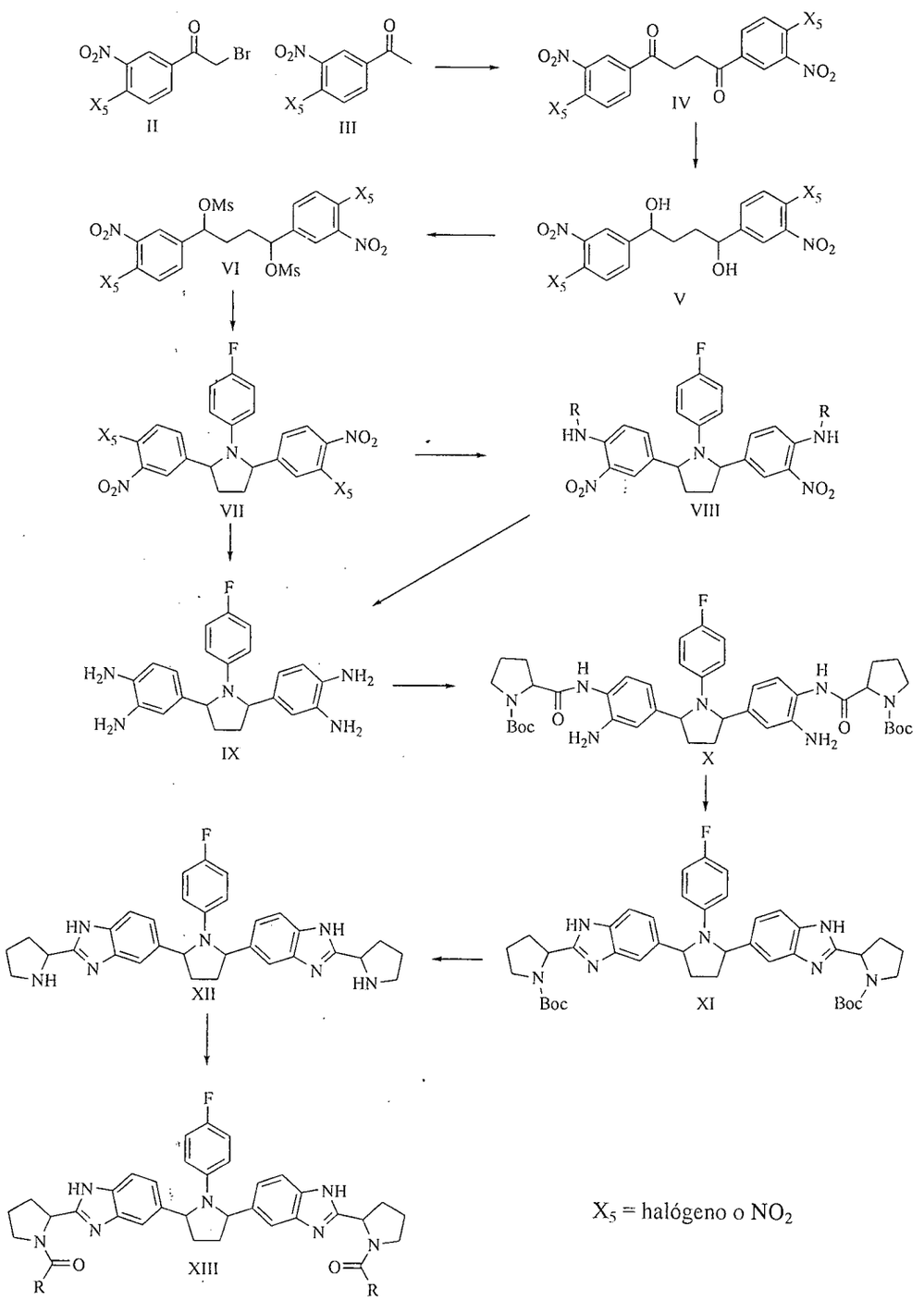
R = alilo o bencilo sustituido

Esquema III

A modo de ejemplo no limitativo adicional, 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 IV, donde X_5 en la fórmula II y la fórmula III representa un halógeno (por ejemplo, Cl, Br o F) o un grupo nitro. 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 $NaBH_4$, $LiAlH_4$ 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. Los 1,4-dioles racémicos, enantioméricamente enriquecidos o meso V resultantes se pueden hacer reaccionar con cloruro de metansulfonilo 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, ditriflato, ditosilato o dihaluro

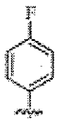
se puede hacer reaccionar con una amina, incluyendo pero en un sentido no taxativo, anilina, 3,5-difluoroanilina, 3,4-difluoroanilina, 4-fluoroanilina, 3-fluoroanilina, 4-trifluorometilanilina, 4-cloroanilina, heteroarilaminas, alquilaminas, cicloalquilaminas, bencilaminas sustituidas o alilamina para dar VII. Cuando X_5 en la fórmula VII es nitro, los grupos nitro se pueden reducir en el producto de tetraamina IX usando Fe en la presencia de NH_4Cl, HCl o ácido acético o con un agente reductor de hidruro, tal como borohidruro de sodio (con o sin la adición de una sal de un metal de transición, tal como $BiCl_3$, $SbCl_3$, $NiCl_2$, Cu_2Cl_2 o $CoCl_2$) en un solvente, tal como etanol o THF. Como alternativa, VII (X_5 = 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 X_5 = 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 $Rh(Ph_3P)_3Cl$ 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 o DEBPT, en un solvente tal como THF, DMF, diclorometano o DMSO, con o sin la adición de una base de amina, tal como la base de Hunig, piridina, 2,6-lutidina o trietilamina, para dar la fórmula X como una mezcla de los productos de amida. La conversión en el compuesto benzimidazol XI se puede efectuar por calentamiento de X en ácido acético (50-100 °C). Como alternativa, XI se puede preparar por reacción de IX con un aldehído, seguido por tratamiento con un oxidante, tal como $Cu(OAc)_2$ o MnO_2 (véase Penning, et al., *Bioorg. Med. Chem.* 16: 6965-6975 (2008). Después de la eliminación de los grupos protectores Boc de XI (efectuado por tratamiento con un ácido, tal 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 que se describieron previamente para el esquema II.  en cada Fórmula

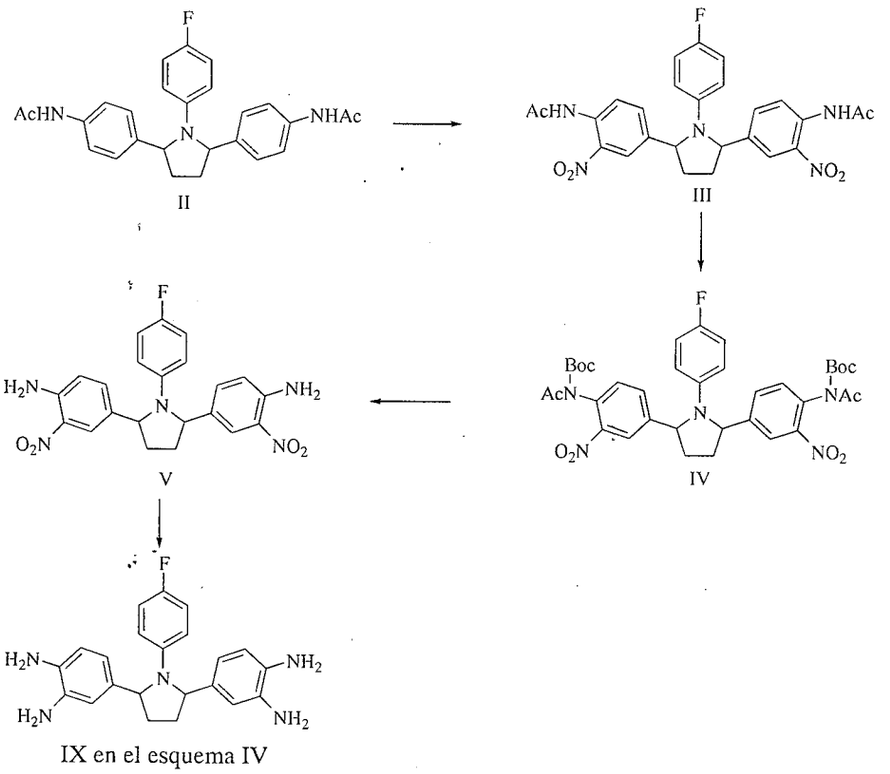
dentro del Esquema IV se puede reeemplazar con  , donde D se definió anteriormente, y tales compuestos se pueden preparar de acuerdo con el proceso descripto en el Esquema IV.



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 acilante, 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 NO_2BF_4. La eliminación del grupo protector de acetamida se puede efectuar por 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 remover el grupo acetilo y un ácido fuerte, tal como TFA o HCl, para remover el grupo protector Boc. Los grupos nitro en V se pueden reducir en grupos amino usando los métodos que se describieron previamente para el esquema IV.  en cada Fórmula dentro del Esquema V se puede reemplazar con  , donde D se definió anteriormente, y tales compuestos se pueden preparar de acuerdo con el proceso descripto en el Esquema V.



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.



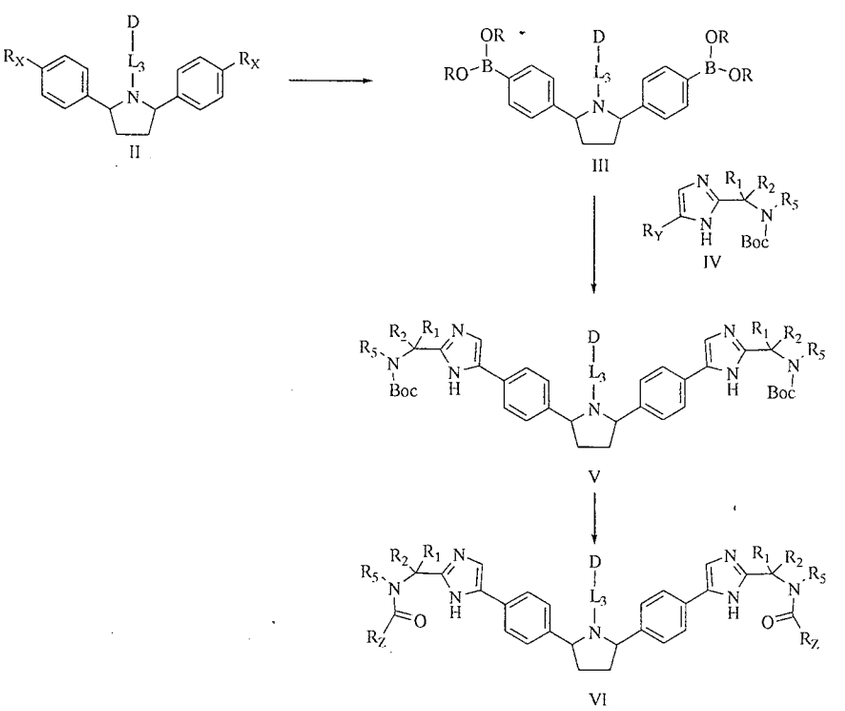
Esquema VI

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 R_X 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, donde R es hidrógeno, metilo, etilo o un éster de pinacolato cíclico. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula II se puede transformar 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 ambiente y 130°C aproximadamente. Como alternativa, el compuesto II se puede hacer reaccionar con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, Combiphos-Pd6 (CombiPhos Catalysts, Inc. (NJ, EE.UU.), aducto de diclorometano y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) o acetato de paladio en presencia de un ligando tal como, por ejemplo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos) y una base tal como, por ejemplo, acetato de potasio en solventes tales como, por ejemplo, tolueno, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido a temperaturas entre aproximadamente 60 y aproximadamente 130 °C para obtener 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 R_Y 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

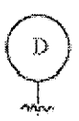
incluyen, por ejemplo, el uso de un catalizador de paladio tal como, por ejemplo, tris(dibencilidinacetona)paladio (0), acetato de paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio o aducto de diclorometano y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II); 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.

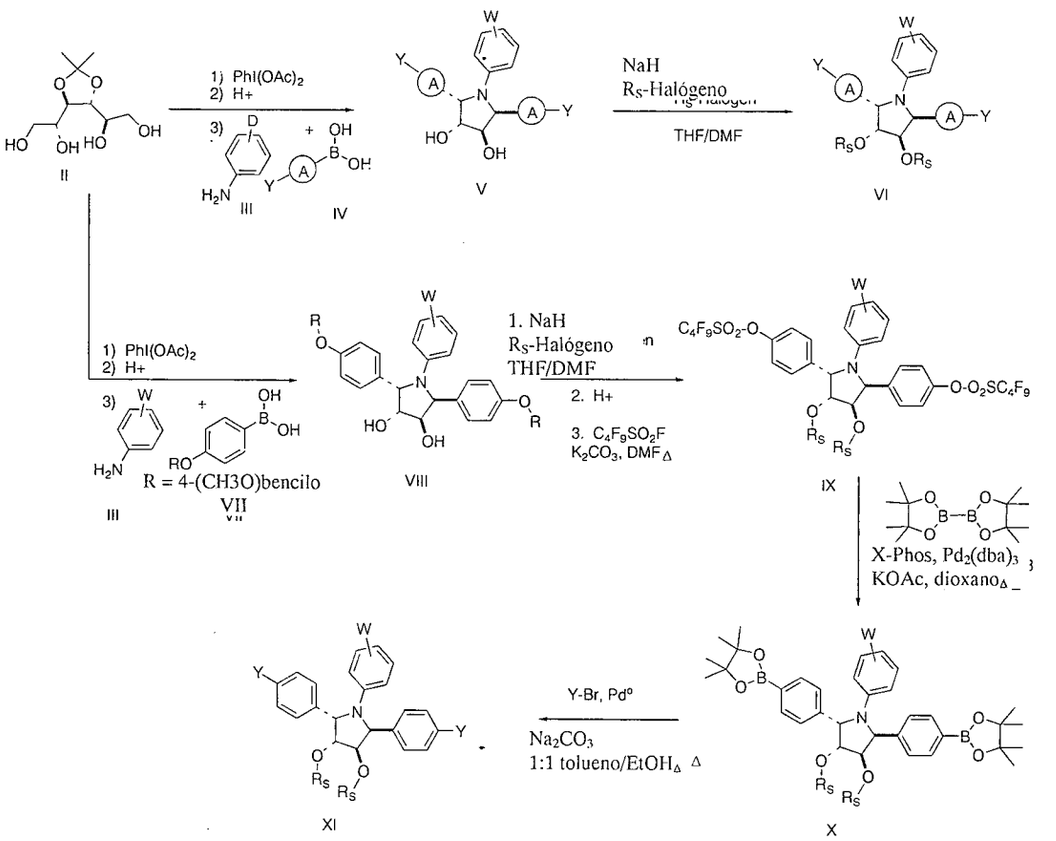
La eliminación de los grupos protectores Boc de V se puede efectuar por tratamiento con un ácido, tal como TFA, HCl o ácido fórmico. Los compuestos de la presente invención, tal como VI, se pueden preparar por acoplamiento de los compuestos de amino resultantes con un ácido de elección usando los reactivos de acoplamiento de péptidos estándar, tal 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 una base de Hunig, piridina, 2,6-lutidina o trietilamina. Cada R_Z es, de manera independiente, $-L_Y'-M'-R_D$ (por ejemplo, $-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$), y D, L_3, R_1, R_2, R_5 , L_Y, R_B'', L_S, R_E , L_Y', M' y R_D son como se definieron previamente.



Esquema VII

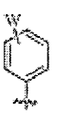
A modo de otro ejemplo no limitativo, los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con el esquema VIII comenzando a partir del compuesto de la fórmula II, clivando inicialmente el diol a modo oxidativo seguido por una subsiguiente

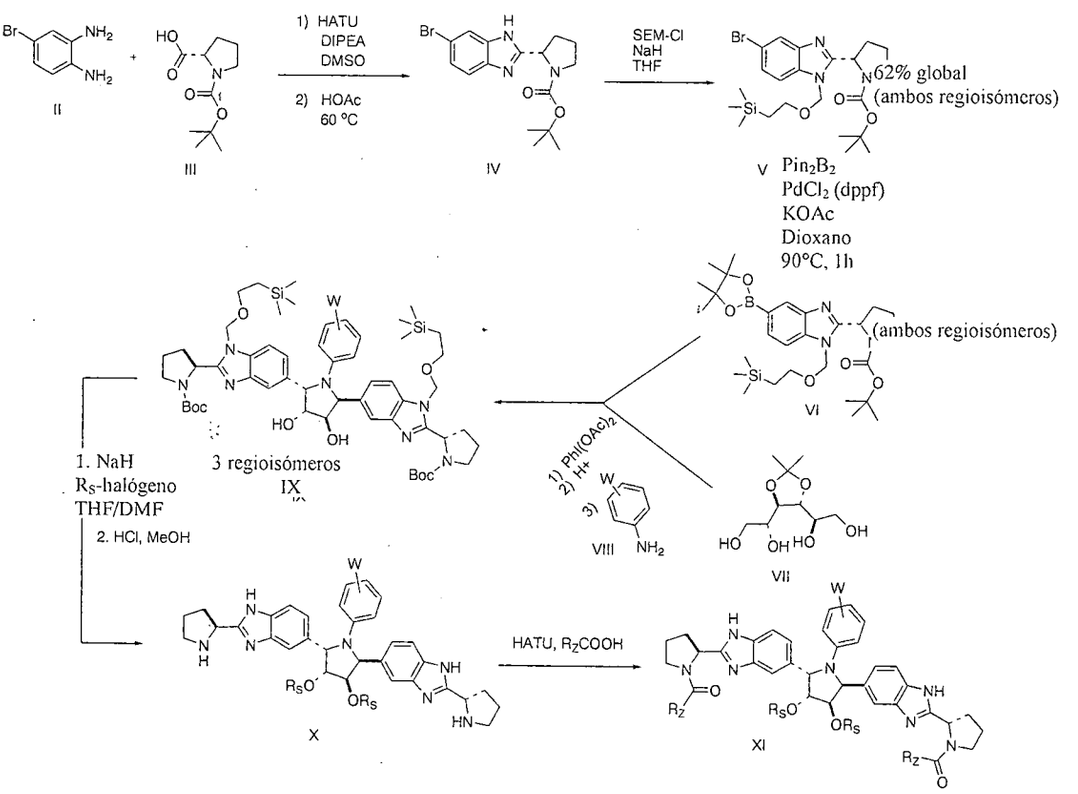
hidrólisis ácida de la acetonida. Este intermediario dialdehído es tratado luego con un boronato de arilo o ácido arilborónico (compuesto IV, donde A e Y son como se describieron previamente, o el compuesto VII) y anilina III (donde W es R_M o J, y R_M y J son como se definieron previamente) dando como 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 R_S-halógeno. Como alternativa, la fórmula VIII se puede desprotonar con una base fuerte (por ejemplo, hidruro de sodio) y alquilar con R_S-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. R_S es como se definió previamente.  en cada Fórmula dentro del Esquema VIII se puede reemplazar con  , donde D se definió anteriormente, y tales compuestos se pueden preparar de acuerdo con el proceso descripto 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, preferentemente a 60 °C, 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 R_M o J, y R_M y J son como se definieron previamente) dando como resultado la formación de los regioisómeros

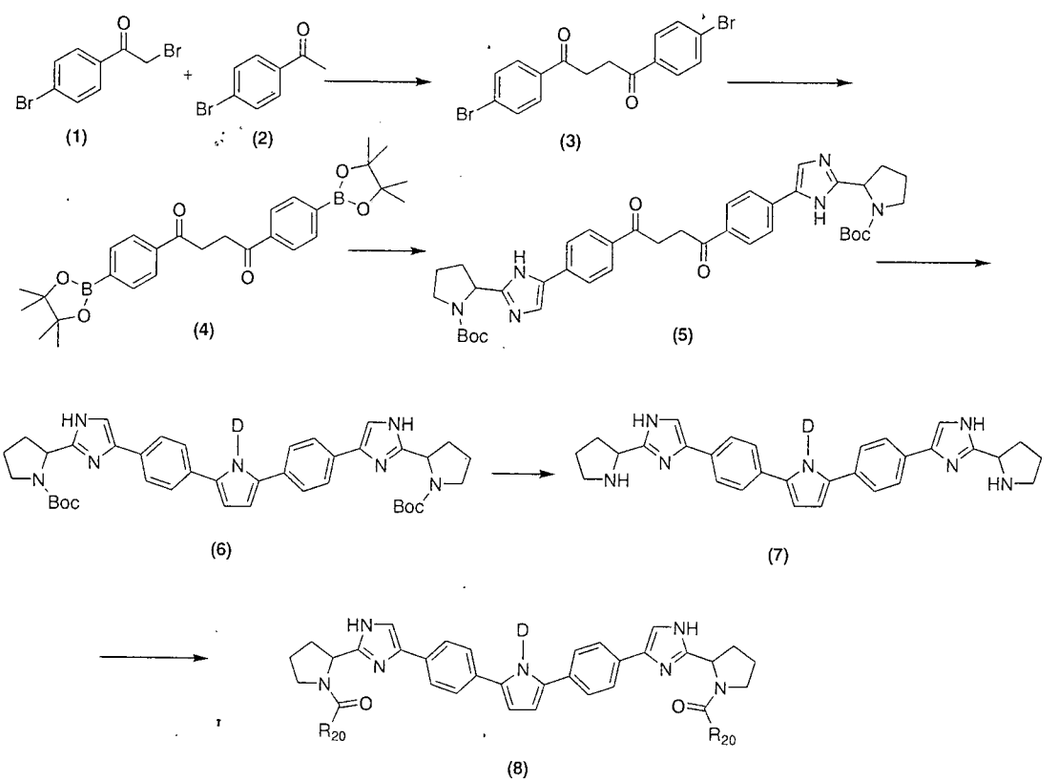
3-benzimidazol de la fórmula IX. La fórmula X se produce por desprotonación de los grupos hidroxilo con una base fuerte, tal como hidruro de sodio, butillitio o hidruro de potasio, seguido por alquilación con R_S-halógeno, seguido por hidrólisis ácida de la pirrolidina y grupos protectores de benzimidazol, preferentemente mediante tratamiento con un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico en un solvente de alcohol, tal como metanol. El ácido carboxílico R_Z-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, se agrega la fórmula X a la reacción, con el aislamiento de la fórmula XI.  en cada Fórmula dentro del Esquema IX se puede reemplazar por  , donde D se definió anteriormente, y tales compuestos se pueden preparar de acuerdo con el proceso descripto en el Esquema IX.



Esquema IX

Los compuestos de la invención de la fórmula general (8), donde R_{20} es $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ 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

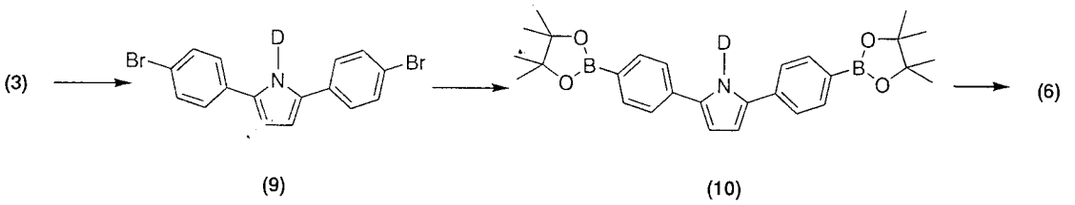
esquema II, para dar la diarildicetona (3). La dicetona (3) se puede convertir en el bisboronato (4) por reacción con bis(pinacolato)diborano en la presencia de una base, tal como acetato de potasio, un catalizador, tal como $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2, en un solvente, tal como DMSO, dimetoxietano o dioxanos, 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 $D–NH_2$ bajo condiciones análogas a las descritas en el esquema VI. Por ejemplo, la reacción de (5) con $D–NH_2$ 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.



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 $D–NH_2$ 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

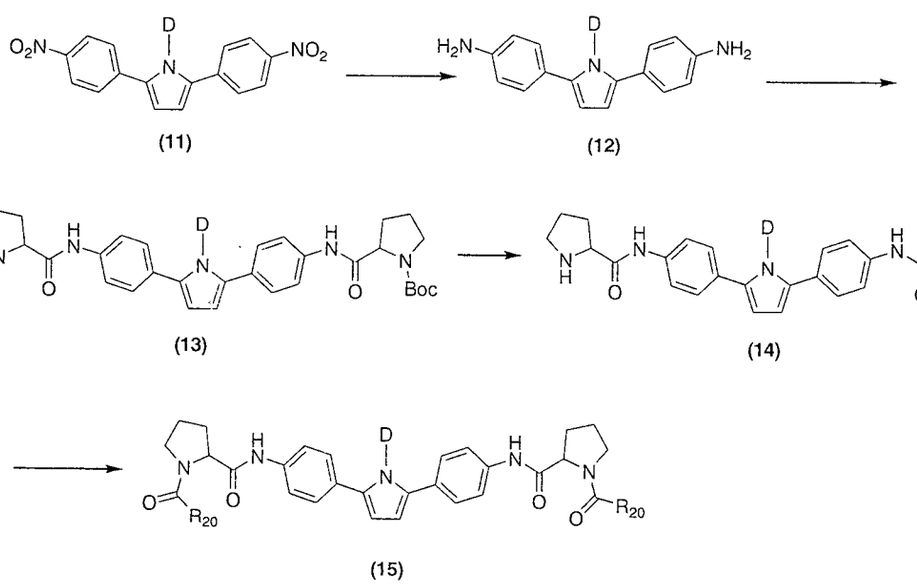
análoga, las condiciones que se describieron previamente en el esquema X; y, a su vez, (10) se puede convertir en los compuestos (6) usando las condiciones de la reacción de Suzuki que se describen en el esquema VII.



(9) (10)

Esquema XI

Los compuestos de la invención de la fórmula general (15), donde R_{20} es $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ y D es como se describió previamente, se pueden preparar de acuerdo con los métodos del esquema XII. Los compuestos (11) se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos para convertir (3) en (9), usando las condiciones generales que se describen en el esquema VI, tal como por reacción de una nitrofenildicetona apropiada con una amina $D-NH_2$ con calentamiento en ácido acético a una temperatura de aproximadamente 70 °C. Los compuestos (11) se pueden convertir en (12) usando las condiciones de reducción que se describen en el esquema II. Los compuestos (12) se pueden convertir sucesivamente en los compuestos de las fórmulas generales (13), (14) y (15) usando, de manera análoga, los métodos que se describen en el esquema II.

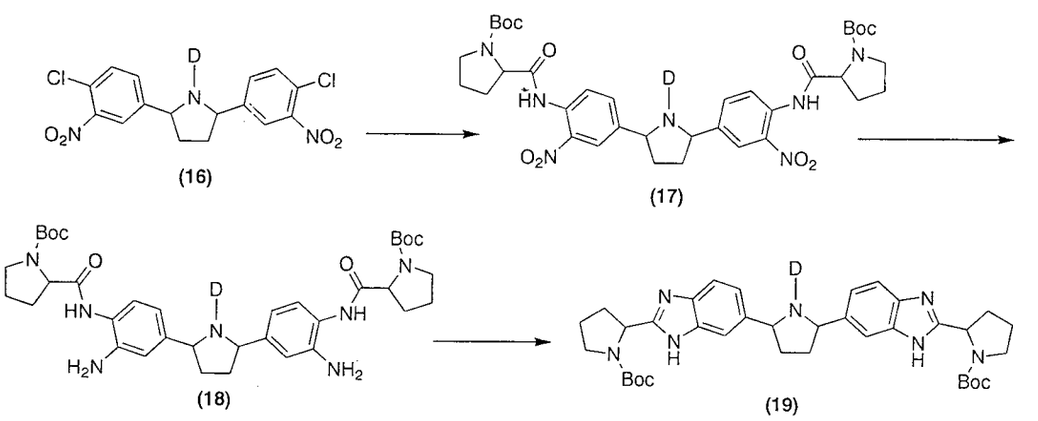


(11) (12) (13) (14) (15)

Esquema XII

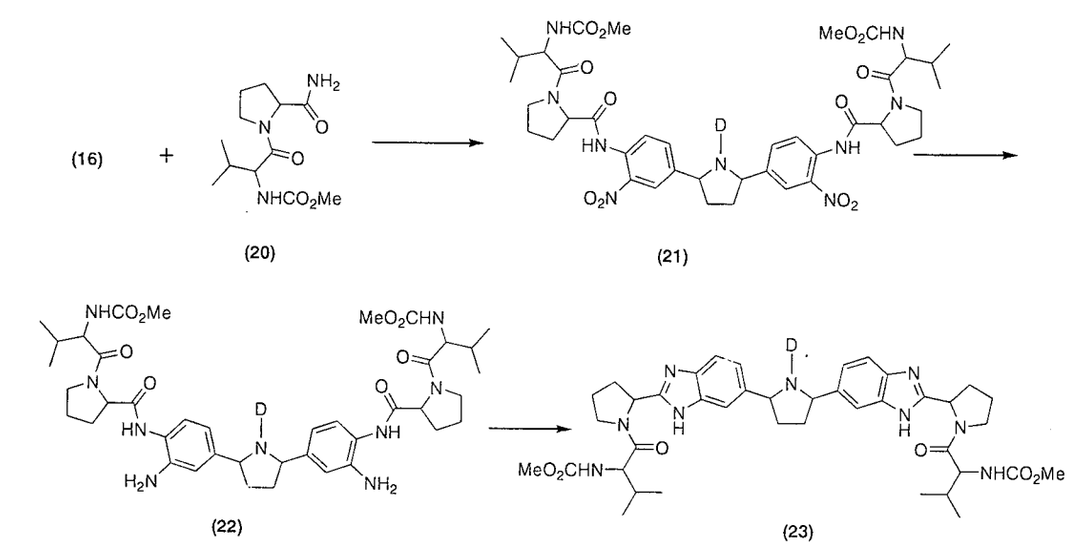
Los compuestos de la fórmula general (19), donde D es como se describió previamente, se pueden preparar de acuerdo con los métodos del esquema XIII. Los compuestos de la fórmula general (16) se pueden convertir en los compuestos de la fórmula general (17) usando una reacción de Buchwald con 2-carbamoilpirrolidina-1-carboxilato 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.



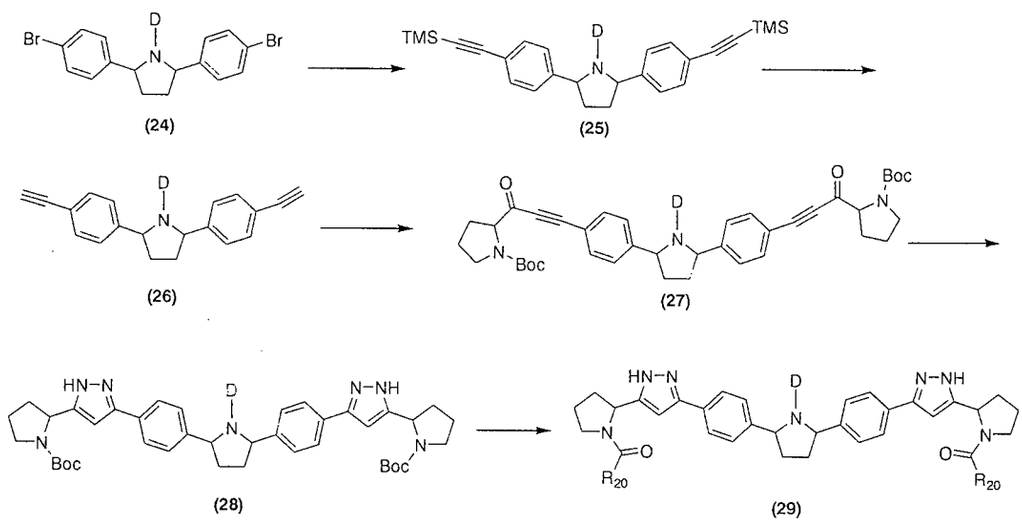
Esquema XIII

Los 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

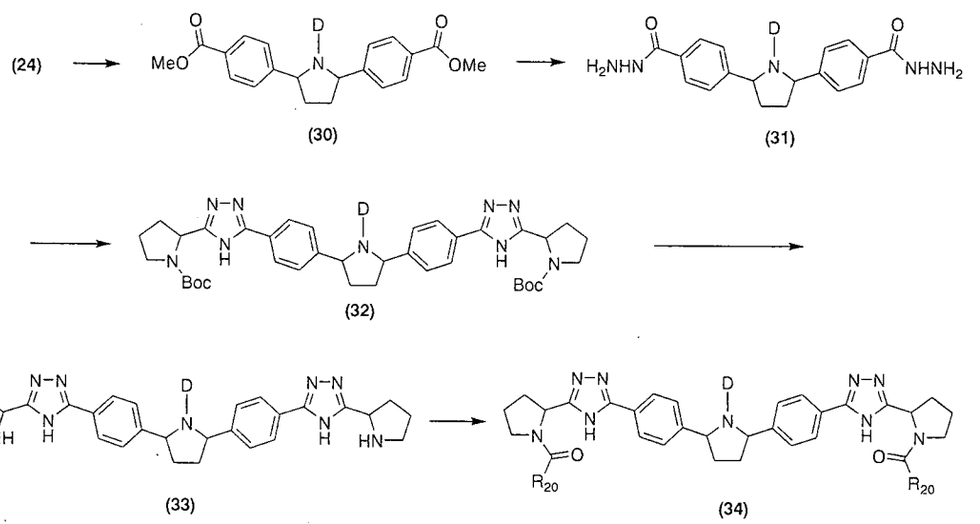
Los compuestos de la invención de la fórmula general (29), donde R_{20} es $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ y D es como se describió previamente, se pueden preparar de acuerdo con los métodos del esquema XV. Los compuestos de la fórmula (24) se pueden convertir en los compuestos de la fórmula (25) (reacción de Sonogashira) 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.



Esquema XV

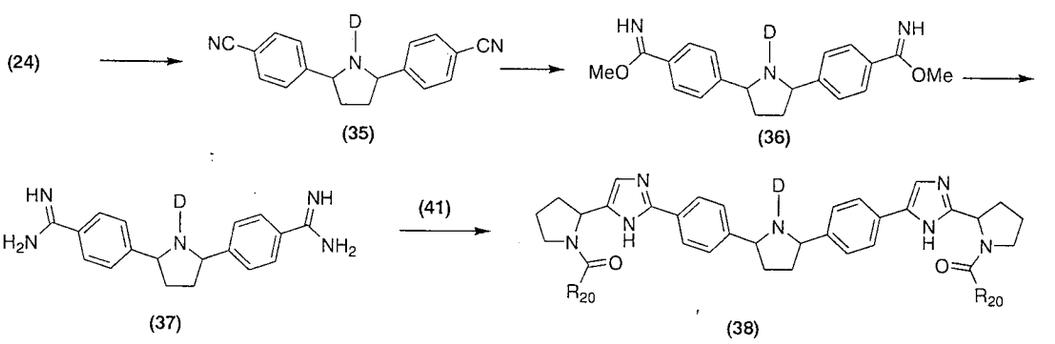
Los compuestos de la invención de la fórmula general (34), donde R_{20} es $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ y D es como se describió previamente, se pueden preparar de acuerdo con los métodos del esquema XVI. Los compuestos (24) se pueden convertir en los compuestos (30) por reacción de (24) con CO(g) bajo presión (60 psi aproximadamente) en la presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, $PdCl_2(dppf)$) 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.



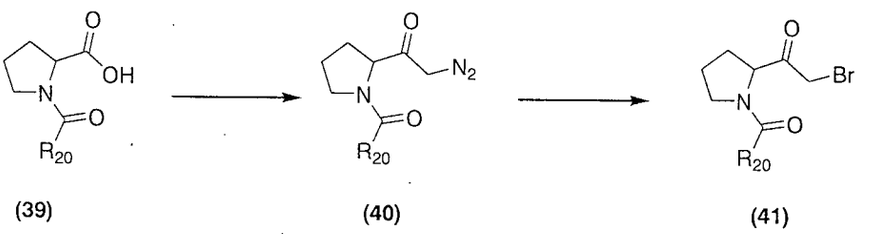
Esquema XVI

Los compuestos de la invención de la fórmula general (38), donde R_{20} es $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ 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 NH_3(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).



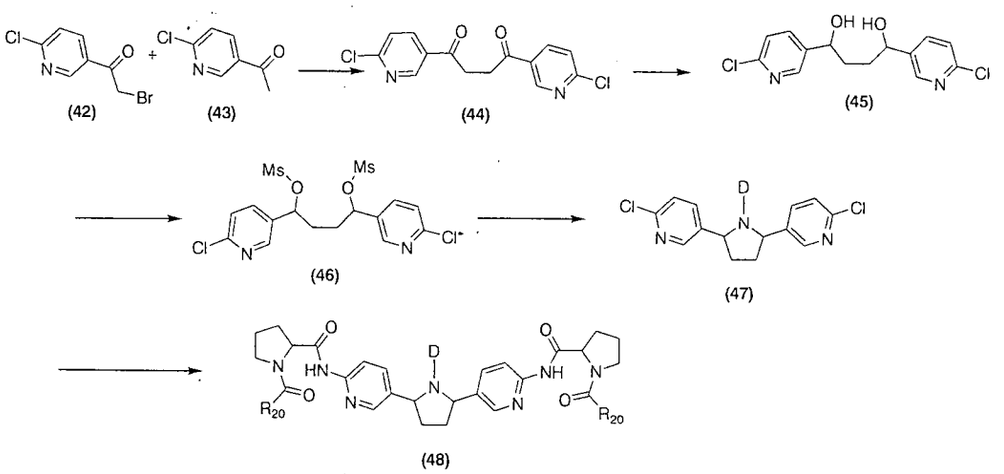
Esquema XVII

Los compuestos de la fórmula (41), donde R_{20} es $-L_S'-M'-L_S''-R_D$, se pueden preparar usando los métodos del esquema XVIII. Los compuestos (39) se pueden convertir en los compuestos (40) por reacción 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.



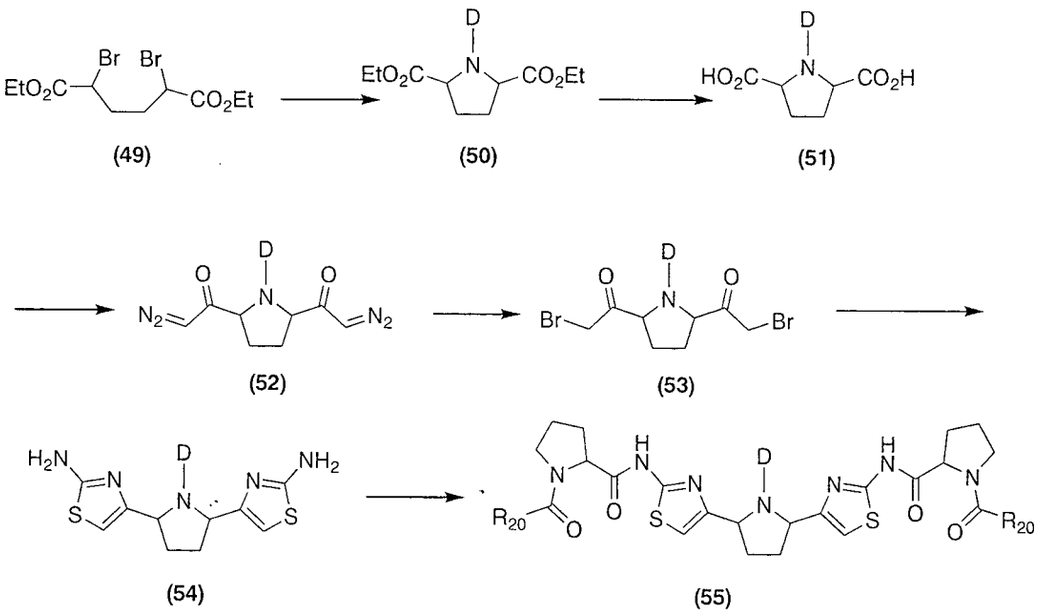
Esquema XVIII

Los compuestos de la invención de la fórmula general (48), donde R_{20} es $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ 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.



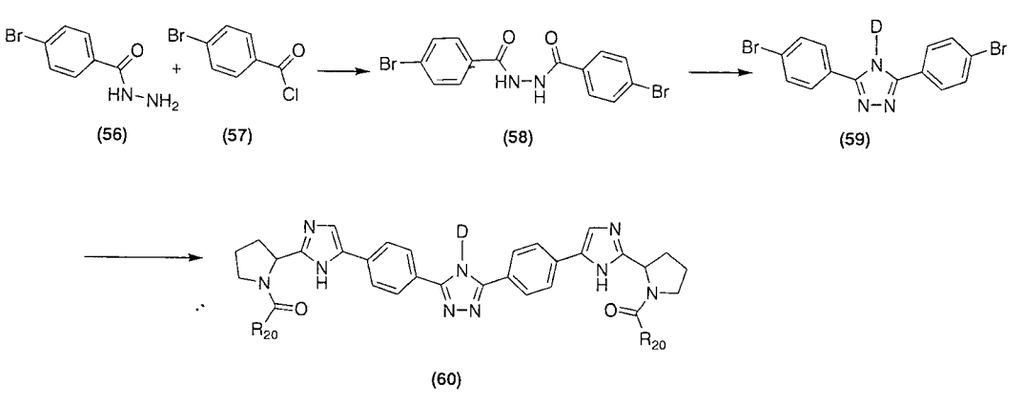
Esquema XIX

Los compuestos de la invención de la fórmula general (55), donde R_{20} es $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ 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 $D-NH_2$ 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.



Esquema XX

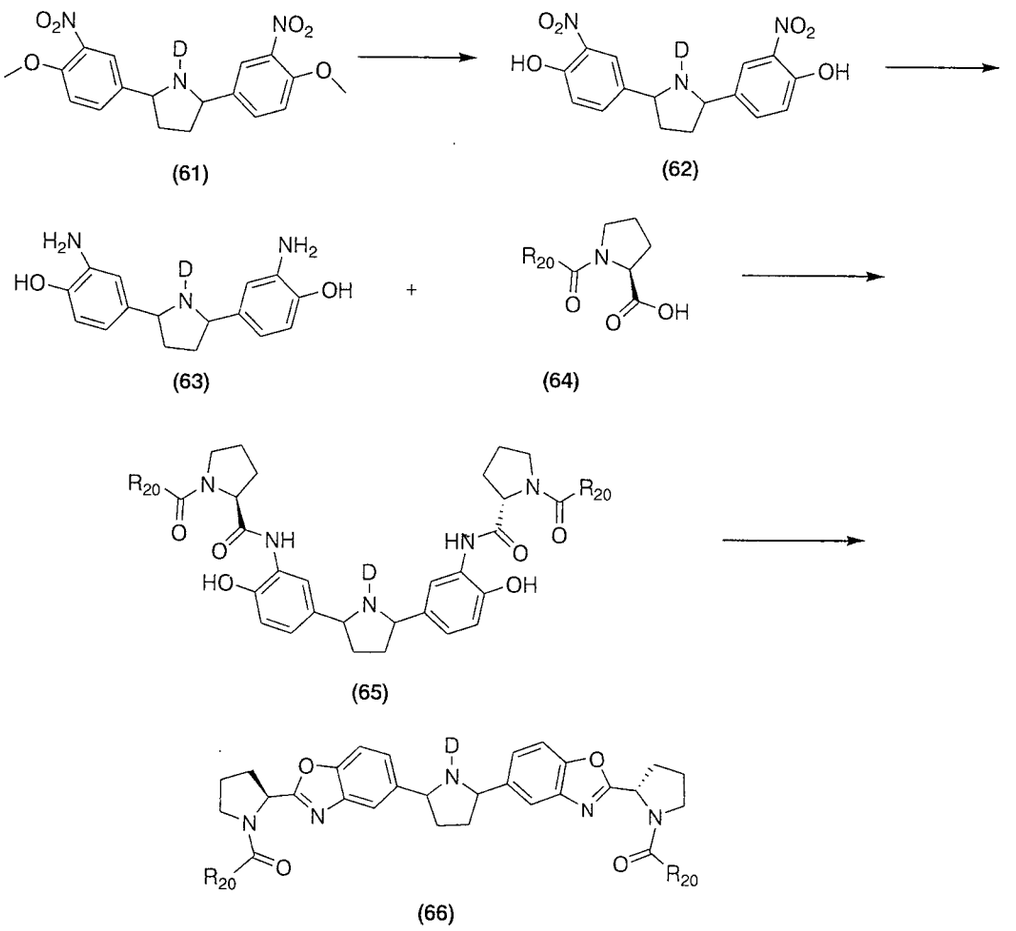
Los compuestos de la invención de la fórmula general (60), donde R_{20} es $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ y D es como se describió previamente, se pueden preparar de acuerdo con los métodos del esquema XXI. El compuesto (56) se puede hacer reaccionar con el compuesto (57) en piridina con calentamiento hasta aproximadamente 135 °C para formar el compuesto (58). El compuesto (58) se pueden convertir en los compuestos (59) por reacción de una amina $D\text{-}NH_2$ con $POCl_3$ 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.



Esquema XXI

Los compuestos de la invención de la fórmula general (66), donde R_{20} es $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ 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),

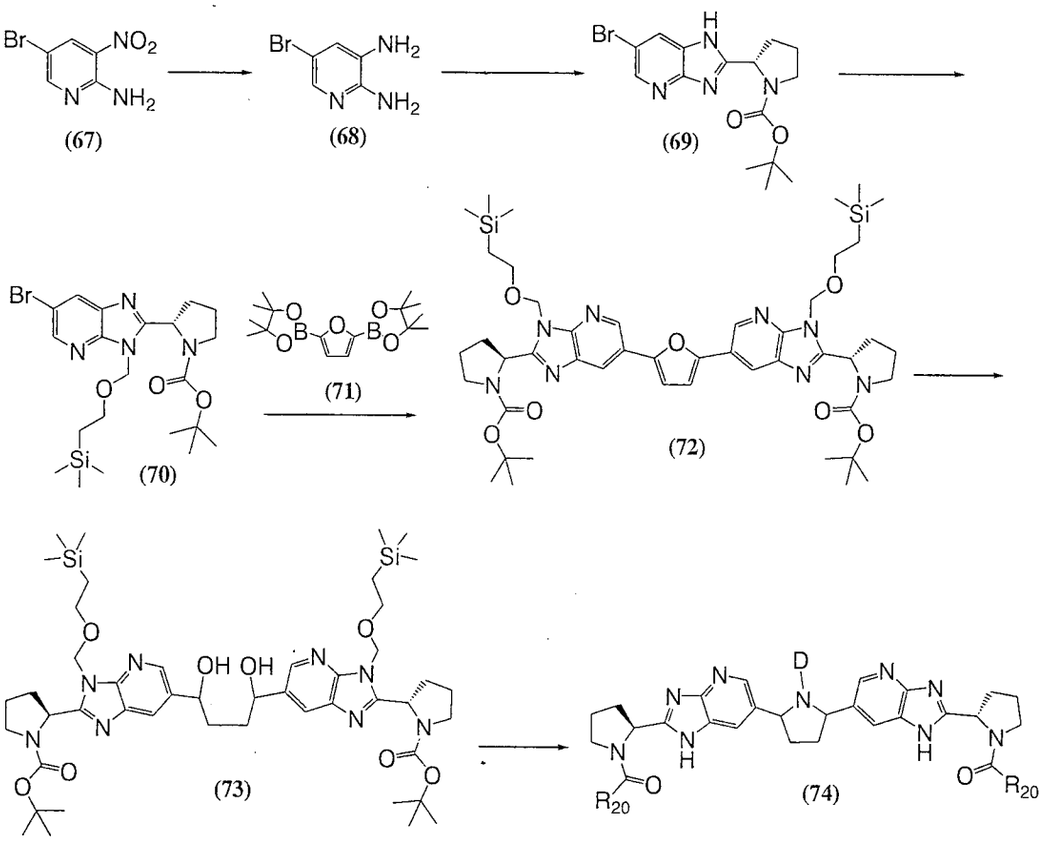
que pueden someterse luego a condiciones de hidrogenólisis usando óxido de platino(II) para dar los compuestos (63). El acoplamiento entre los compuestos (63) y los derivados prolina (64) se puede llevar a cabo usando las condiciones de acoplamiento estándar que se describieron previamente para dar los compuestos (65), que se pueden convertir en (66) por la acción de dietilazodicarboxilato y trifenilfosfina en THF.



Esquema XXII

Los compuestos de la invención de la fórmula general (74), donde R_{20} es $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ 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) por 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

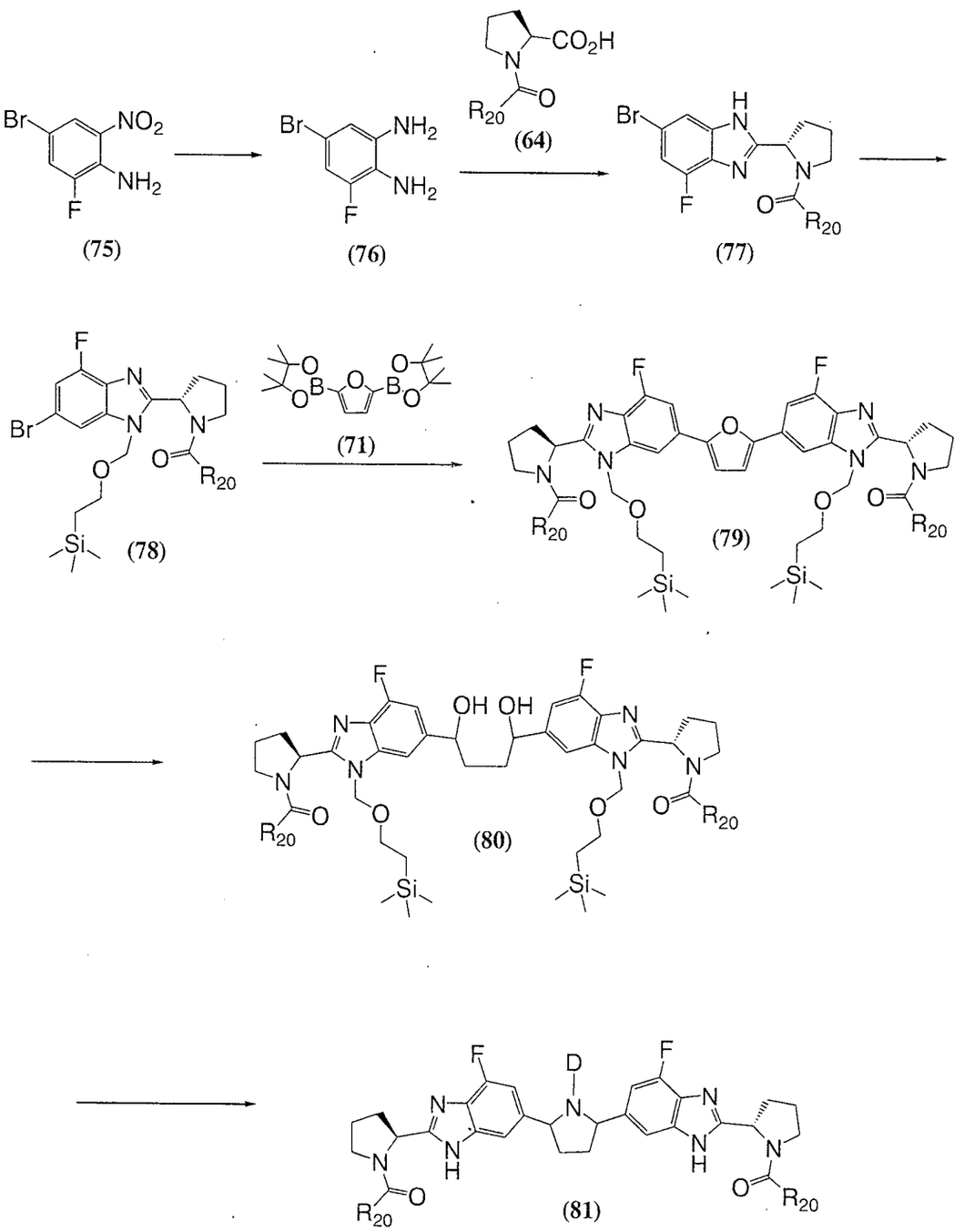
de etilo y luego reducción usando borohidruro de sodio en metanol. El compuesto (73) se puede hacer reaccionar con cloruro de metansulfonilo y trietilamina en diclorometano a -10 °C, seguido por adición de una amina (H_2N-D) para dar un intermediario que se puede convertir en (74) por desprotección usando HCl 4 N en 1,4-dioxano y luego acoplamiento con $R_{20}CO_2H$ usando los procedimientos de acoplamiento de péptidos que se describieron previamente.



Esquema XXIII

Los compuestos de la invención de la fórmula general (81), donde R_{20} es $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ 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 $SnCl_2$ en etanol. 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), que 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. El compuesto (80) se puede convertir en los compuestos (81) por mesilación con cloruro

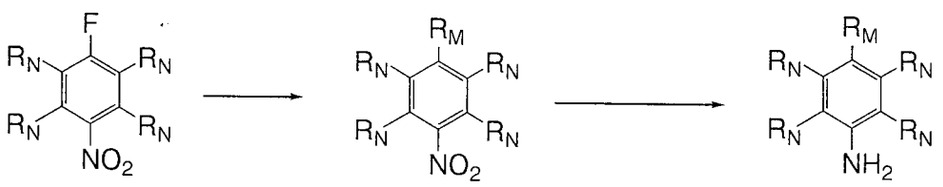
de metansulfonilo y trietilamina a temperaturas menores que 0 °C, seguido por reacción con una amina primaria H_2N-D y desprotección usando HCl 4 N en 1,4-dioxano.



Esquema XXIV

Determinadas aminas, D–NH_2, 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 R_N es como se definió previamente (por ejemplo, halógeno, alquilo, haloalquilo) y R_M es –N($R_SR_{S'}$) (por ejemplo, –NEt_2), heterociclilo (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, etc.) o –OR_S (por ejemplo, –O–t-butilo, –O–isopropilo, etc.).

Los fluoronitrobencenos (82) se pueden hacer reaccionar con una amina 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 R_M es $-N(R_SR_{S'})$ (por ejemplo, $-NEt_2$) o heterociclilo (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, etc.). Los fluoronitrobencenos (82) también se pueden hacer reaccionar con alcóxidos de metales alcalinos (por ejemplo, ter-butóxido de potasio) para dar los intermediarios (83), en donde R_M es $-OR_S$ (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

En los esquemas precedentes, 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, $-NH_2$ 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 ejemplos, como podrán apreciar los especialistas en el arte. Se comprenderá que las formas de realización y los esquemas descritos precedentemente y los siguientes 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 compuestos de los siguientes ejemplos se nombraron usando el programa ChemDraw versión 9.0 o bien, el programa ACD versión 12 (ACD v12). Los compuestos finales de los ejemplos 1-50 se nombraron usando ChemDraw a menos que se indique lo contrario, es decir, que se nombraron usando ACD v12. Los compuestos finales después del ejemplo 50 se nombraron usando ACD v12. Los intermediarios se nombraron usando ChemDraw, a menos que se indique de otra manera, es decir, que se nombraron usando ACD v12.

Determinados compuestos en los siguientes ejemplos se purificaron usando HPLC de fase reversa. La purificación se condujo usando una columna de fase reversa C18 o C8. Los compuestos se eluyeron 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 purificaron 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 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,

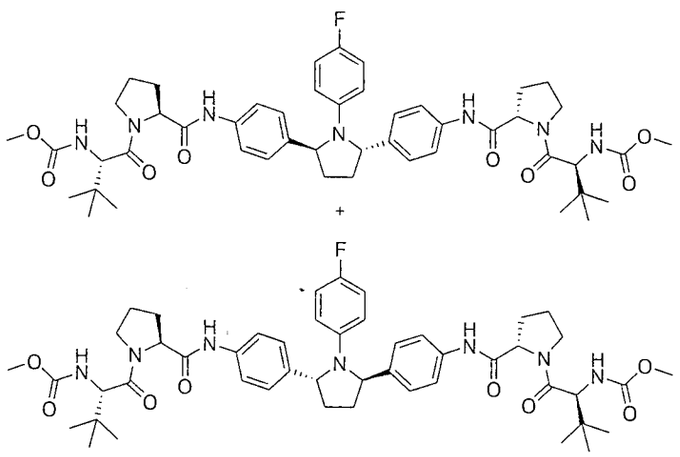
metanol en cloruro de metileno, metanol en cloruro de metileno con NH_4OH, acetona en hexanos y cloruro de metileno en hexanos.

Ejemplo 1

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-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-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



Ejemplo 1A

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

Se agitó cloruro de cinc(II) anhidro (2,73 g, 20,00 mmol) en benceno seco (15 ml) mientras se agregaba 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 por 90 min 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 vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, 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 gm, 61% de rendimiento).

Ejemplo 1B

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

A una solución del producto del Ejemplo 1A (1,0 g, 3,05 mmol) en THF anhidro (30 ml) a 0°C se agregó borhidruro de sodio (0,357 g, 9,44 mmol). La mezcla resultante se

agitó a 50°C durante la noche. La mezcla fría se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El sólido resultante se trituró con diclorometano para dar un sólido color tostado que se recogió mediante filtración y se secó para dar el compuesto del título (0,82 gm, 81% de rendimiento).

Ejemplo 1C

dimetansulfonato de 1,4-Bis(4-nitrofenil)butan-1,4-diilo

A una solución del producto del Ejemplo 1B (0,80 g, 2,407 mmol) en CH_2Cl_2 seco (25 ml) a 0°C se agregó trietilamina (1,007 ml, 7,22 mmol), seguido por la adición por goteo de cloruro de metansulfonilo (0,469 ml, 6,02 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C por 30 min, durante los cuales el material de partida entró lentamente en solución. Luego de agitar 1 h adicional a 0°C, comenzó a formarse un precipitado. Se agregó NH_4Cl acuoso saturado (4 ml), y la agitación se continuó a temperatura ambiente por 20 min. La mezcla se lavó con agua (2 x 10 ml), y la capa orgánica se trató con hexanos (10 ml) para dar un sólido anaranjado que se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título (0,75 gm, 64% de rendimiento).

Ejemplo 1D

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

Se combinó el producto del Ejemplo 1C (0,6 gm, 1,228 mmol) y 4-fluoroanilina (2,0 ml, 20,82 mmol) y se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla resultante se particionó entre HCl 0,2 N (50 ml) y acetato de etilo (3 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de solvente de acetato de etilo al 0-40% en hexano para dar el compuesto del título como una mezcla de isómeros cis y trans (0,5 gm, 100% de rendimiento).

Ejemplo 1E

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

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

Ejemplo 1F

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

A una mezcla del producto del Ejemplo 1E (0,13 gm, 0,374 mmol), ácido (S)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (0,201 gm, 0,935 mmol) y HATU (0,356 gm, 0,935 mmol) en DMSO (3 ml) se agregó base de Hunig (0,196 ml, 1,123 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 90 min. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar un producto crudo que se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de solvente de 5-100% acetato de etilo en hexano para dar compuesto del título (0,28 gm, 100%).

Ejemplo 1G

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

Al producto del Ejemplo 1F (0,28 gm, 0,377 mmol) en CH_2Cl_2 (2,0 ml) se agregó TFA (2,0 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 45 min y se concentró al vacío. El residuo se particionó entre 3:1 CH_2Cl_2:2-PrOH y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (0,195 gm, 95% de rendimiento).

Ejemplo 1H

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

y

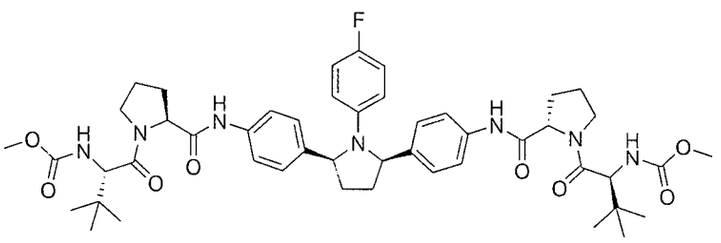
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

A una mezcla del producto del Ejemplo 1G (0,03 gm, 0,055 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico (0,0262 gm, 0,138 mmol) y HATU (0,0526 gm, 0,138 mmol) en DMSO (0,5 ml) se agregó base de Hunig (0,029 ml, 0,166 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 90 min. La mezcla se vertió en agua (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 2 ml), y las capas orgánicas combinadas se concentraron y se sometió a purificación HPLC en una columna de fase inversa C18 semipreparativa usando un gradiente de 10-100% acetonitrilo en TFA acuoso al 0,1%. El isómero pirrolidina trans-sustituido fue el primero de 2 estereoisómeros en eluir, para dar el compuesto del título como una mezcla 1:1 de diastereómeros (0,014 gm, 29% de rendimiento): 1H RMN (Sal TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,93 – 1,01 (m, *J*=4,99 Hz, 18 H) 1,62 – 1,68 (m, 2 H) 1,81 – 1,93 (m, 6 H) 1,94 – 2,04 (m, 2 H) 2,09 – 2,20 (m, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 3,59 – 3,69 (m, 2 H) 3,73 – 3,81 (m, 2 H) 4,18 – 4,24 (m, 2 H) 4,43 (dd,

J=7,81, 5,42 Hz, 2 H) 5,16 (d, 2 H) 6,20 (dd, *J*=9,05, 4,39 Hz, 2 H) 6,78 (t, *J*=8,89 Hz, 2 H) 7,09 (d, *J*=8,89 Hz, 2 H) 7,12 (d, 4 H) 7,50 (d, *J*=8,02 Hz, 4 H) 9,99 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de EC_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en Ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%. El ensayo de replicones 1b-Con1 se describe más adelante.

Ejemplo 2

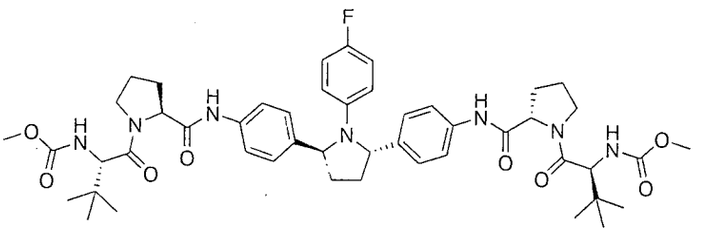
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



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

Ejemplo 3

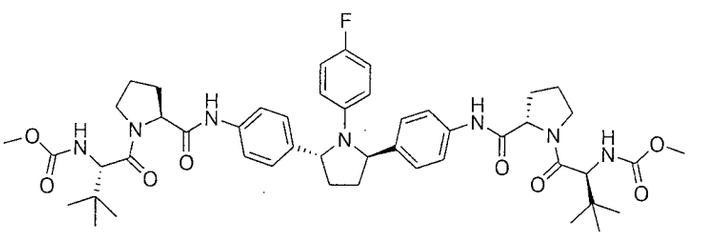
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



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

Ejemplo 4

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 1H se separó mediante cromatografía quiral en una columna semipreparativa Chiralpak AD-H eluyendo con una mezcla 1:1 de hexanos:(2:1 IPA:EtOH). El compuesto del título fue el segundo de 2 estereoisómeros en eluir. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,96 (s, 18 H) 1,64 (d, *J*=5,53 Hz, 2 H) 1,78 – 1,93 (m, 6 H) 1,94 – 2,06 (m, 2 H) 2,09 – 2,21 (m, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 3,59 – 3,69 (m, 2 H) 3,72 – 3,83 (m, 2 H) 4,20 (d, *J*=8,89 Hz, 2 H) 4,43 (dd, *J*=7,92, 5,42 Hz, 2 H) 5,16 (d, *J*=6,29 Hz, 2 H) 6,20 (dd, *J*=9,16, 4,39 Hz, 2 H) 6,77 (t, *J*=8,95 Hz, 2 H) 7,12 (d, *J*=8,57 Hz, 4 H) 7,50 (d, *J*=8,57 Hz, 4 H) 9,99 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de EC_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%.

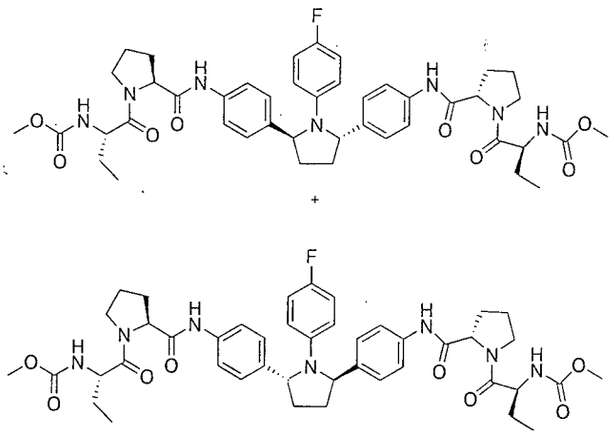
Ejemplo 5

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-

fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(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-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



Ejemplo 5A

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

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

Ejemplo 5B

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y (2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

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

Ejemplo 5C

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

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

Ejemplo 5D

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(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-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

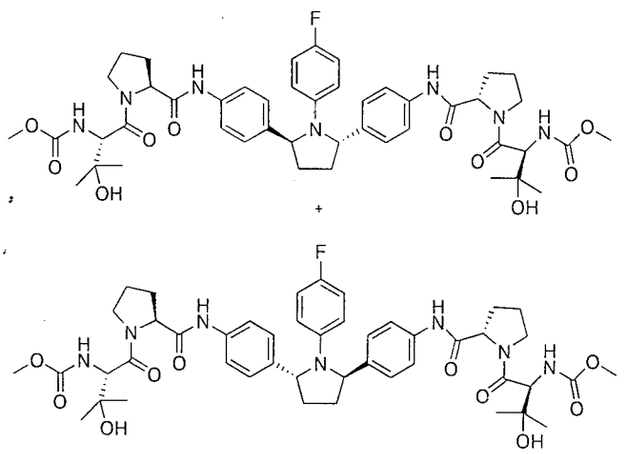
A una mezcla del producto del Ejemplo 5C (0,102 g, 0,188 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)butanoico (0,064 g, 0,395 mmol) y HATU (0,150 g, 0,395 mmol) en DMSO (2 ml) se agregó base de Hunig (0,099 ml, 0,565 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 45 min. La mezcla de la reacción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

Ejemplo 6

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-hidroxi-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-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-hidroxi-3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



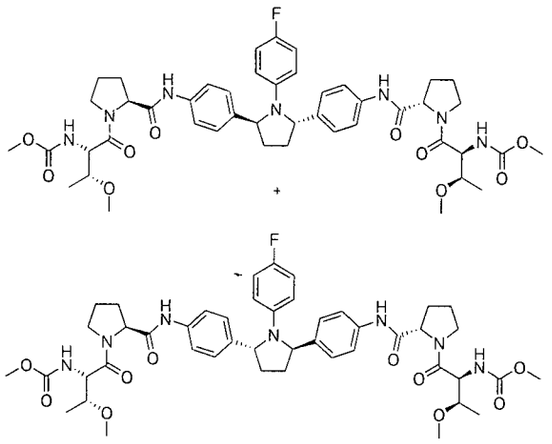
A una mezcla del producto del Ejemplo 5C (0,1 g, 0,185 mmol), ácido (S)-3-hidroxi-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,074 g, 0,388 mmol) y HATU (0,147 g, 0,388 mmol) en DMSO (2 ml) se agregó base de Hunig (0,097 ml, 0,554 mmol), y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 45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

Ejemplo 7

(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metoxi-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

y

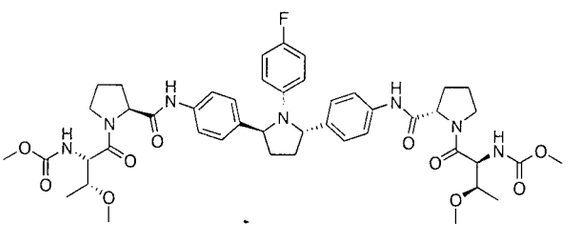
(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metoxi-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



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

Ejemplo 8

(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metoxi-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

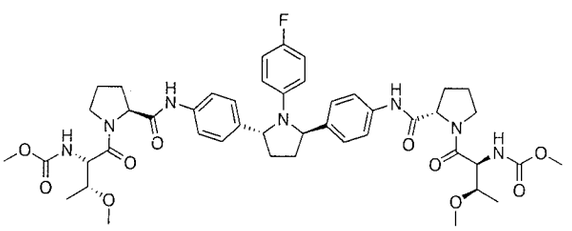


El producto del Ejemplo 7 se purificó mediante cromatografía quiral en una columna semipreparativa Chiralpak AD-H eluyendo con una mezcla 1:3 de hexanos:(1:1

IPA:EtOH). El compuesto del título fue el primero de 2 estereoisómeros en eluir. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,13 (d, *J*=6,18 Hz, 6 H) 1,64 (d, *J*=5,64 Hz, 2 H) 1,82 - 1,93 (m, 4 H) 1,95 - 2,04 (m, 2 H) 2,10 - 2,19 (m, 2 H) 3,25 (s, 6 H) 3,44 - 3,48 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,62 - 3,71 (m, 2 H) 3,79 - 3,87 (m, 2 H) 4,26 (t, *J*=7,75 Hz, 2 H) 4,41 (dd, *J*=7,92, 4,99 Hz, 2 H) 5,16 (d, *J*=6,51 Hz, 2 H) 6,20 (dd, *J*=9,16, 4,39 Hz, 2 H) 6,78 (t, *J*=8,89 Hz, 2 H) 7,13 (d, *J*=8,57 Hz, 4 H) 7,34 (d, *J*=7,92 Hz, 2 H) 7,50 (d, *J*=8,57 Hz, 4 H) 9,95 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de EC_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 9

(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metoxi-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



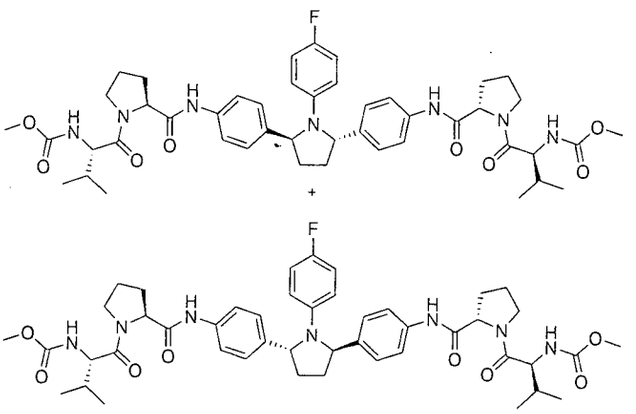
El producto del Ejemplo 7 se purificó mediante cromatografía quiral en una columna semipreparativa Chiralpak AD-H eluyendo con una mezcla 1:3 de hexanos:(1:1 IPA:EtOH). El compuesto del título fue el segundo de 2 estereoisómeros en eluir. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,12 (d, *J*=6,18 Hz, 6 H) 1,64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

Ejemplo 10

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

y

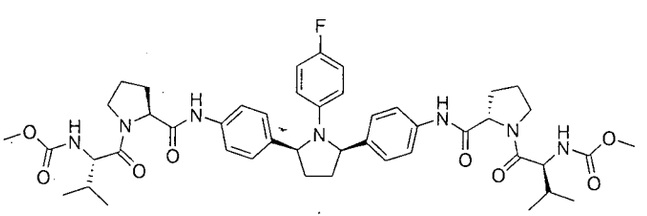
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



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

Ejemplo 11

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

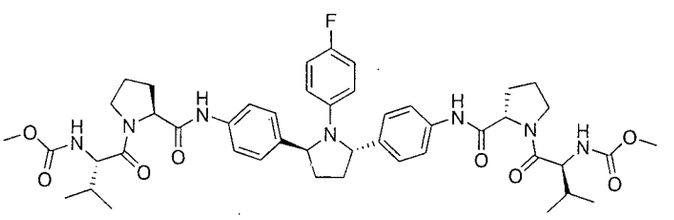


A una mezcla del producto del Ejemplo 1G (0,030 g, 0,055 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,024 g, 0,14 mmol) y HATU (0,052 g, 0,14 mmol) en DMSO (0,3 ml) se agregó base de Hunig (0,024 ml, 0,166 mmol), y la mezcla

resultante se agitó a temperatura ambiente por 90 min. La mezcla se particionó entre agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se concentró y se sometió a purificación HPLC en una columna de fase inversa C18 semipreparativa usando un gradiente de 10-100% acetonitrilo en TFA acuoso al 0,1%. El isómero pirrolidina cis-sustituido fue el segundo de 2 estereoisómeros en eluir, para dar el compuesto del título (11 mg, 20%): 1H RMN (Sal TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9,35 (s, 2 H) 8,26 (s, 2 H) 7,77 - 7,83 (m, 4 H) 7,68 - 7,73 (m, 4 H) 7,01 (t, *J*=8,95 Hz, 2 H) 6,61 - 6,71 (m, 2 H) 6,23 (d, *J*=8,35 Hz, 2 H) 4,87 - 4,97 (m, 2 H) 4,67 - 4,78 (m, 2 H) 4,42 - 4,52 (m, 2 H) 3,99 - 4,09 (m, 2 H) 3,87 - 3,97 (m, 2 H) 3,84 (s, 6 H) 1,22 (dd, *J*=6,78, 2,11 Hz, 6 H) 1,15 (dd, *J*=6,72, 2,06 Hz, 6 H). El compuesto del título mostró un valor de EC_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 12

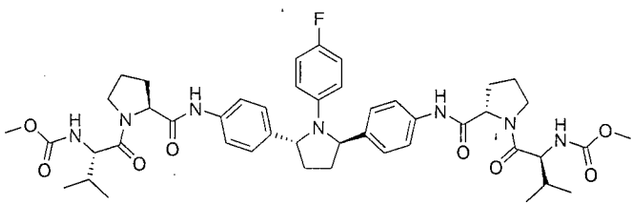
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



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

Ejemplo 13

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



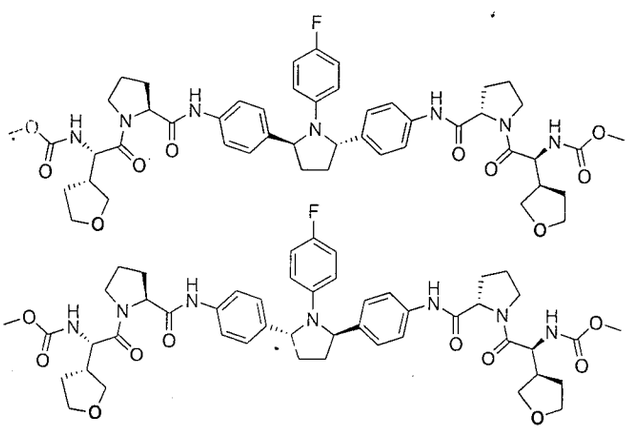
El producto del Ejemplo 10 se separó mediante cromatografía quiral en una columna semipreparativa Chiralpak AD-H eluyendo con una mezcla 1:1 de hexanos:(2:1 2-PrOH:EtOH). El compuesto del título eluyó como el segundo de 2 estereoisómeros. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,82 – 0,97 (m, 12 H) 1,65 (d,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

Ejemplo 14

(1S,1'S)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(2-oxo-1-((R)-tetrahidrofurano-3-il)etan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

y

(1S,1'S)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(2-oxo-1-((R)-tetrahidrofurano-3-il)etan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

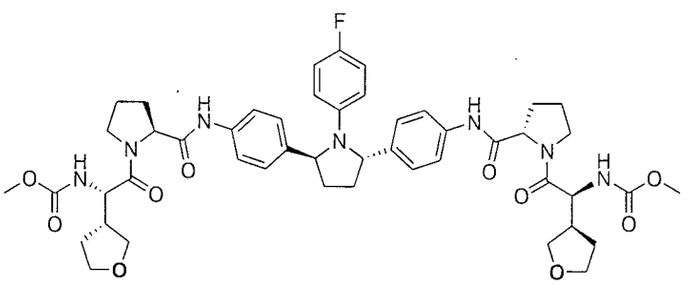


A una mezcla del producto del Ejemplo 5C (0,013 g, 0,024 mmol), HATU (0,02275 gm, 0,060 mmol), y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-((R)-tetrahidrofurano-3-il)acético (0,0107 gm, 0,053 mmol) en DMSO (0,200 ml) se agregó Base de Hunig (0,013 ml, 0,072 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 hr, se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío, y el material crudo se purificó en una columna de fase inversa C18

semipreparativa usando un gradiente de 10-100% acetonitrilo en TFA acuoso al 0,1% para dar el compuesto del título (6,9 mg, 28% de rendimiento): 1H RMN (Sal TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,61 - 1,77 (m, 4 H) 1,80 - 1,94 (m, 6 H) 1,93 - 2,06 (m, 2 H) 2,08 - 2,21 (m, 2 H) 3,44 (dd, *J*=8,46, 6,29 Hz, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,56 - 3,68 (m, 8 H) 3,68 - 3,77 (m, 2 H) 3,80 - 3,90 (m, 2 H) 4,23 (t, *J*=8,84 Hz, 2 H) 4,43 (dd, *J*=8,02, 4,77 Hz, 2 H) 5,16 (d, *J*=6,29 Hz, 2 H) 6,20 (dd, *J*=9,11, 4,45 Hz, 2 H) 6,77 (t, *J*=8,95 Hz, 2 H) 7,13 (d, *J*=8,57 Hz, 4 H) 7,50 (d, *J*=8,57 Hz, 4 H) 7,60 (d, *J*=7,92 Hz, 2 H) 9,98 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de EC_{50} de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1 nM en ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 15

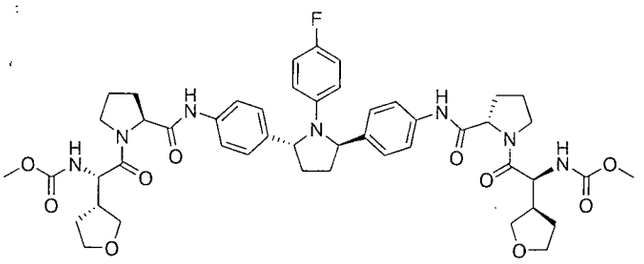
(1S,1'S)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(2-oxo-1-((R)-tetrahidrofurano-3-il)etan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



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

Ejemplo 16

(1S,1'S)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(2-oxo-1-((R)-tetrahidrofurano-3-il)etan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

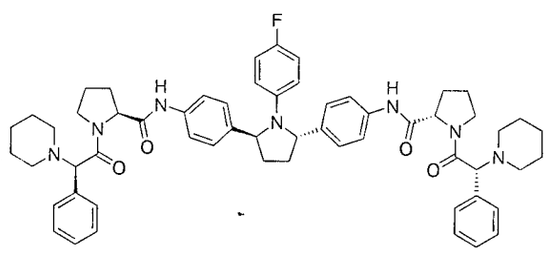


El producto del Ejemplo 14 se separó mediante cromatografía quiral en una columna semipreparativa Chiralpak AD-H eluyendo con una mezcla 2:3 de hexanos:(1:1 2-PrOH:EtOH). El compuesto del título eluyó como el segundo de 2 estereoisómeros. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,61 - 1,77 (m, 4 H) 1,80 - 1,94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

Ejemplo 17

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

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

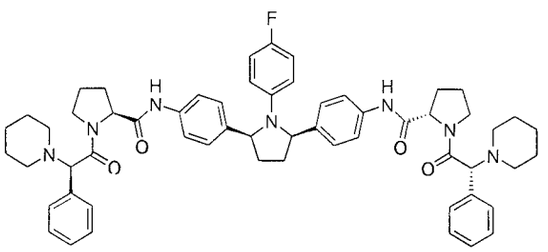


A una mezcla de sal TFA de ácido (R)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)acético (0,0455 mg, 0,137 mmol), el producto del Ejemplo 1G (0,030 gm, 0,055 mmol), y HATU (0,0526 gm, 0,138 mmol) en DMSO (0,300 ml) se agregó base de Hunig (0,029,0 ml, 0,166 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 hr. La mezcla se particionó entre agua y acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se sometió a purificación HPLC en una columna de fase inversa C18 semipreparativa usando un gradiente de 10-100% acetonitrilo en TFA acuoso al 0,1% (8,3 mg, 11%): 1H RMN (Sal TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,20 - 1,42 (m, 4 H) 1,61 - 2,02 (m, 16 H) 2,62 - 2,81 (m, 4 H) 3,01 - 3,23 (m, *J*=9,32 Hz, 4 H) 3,87 - 3,98 (m, 2 H)

4,40 - 4,47 (m, *J*=8,24 Hz, 2 H) 5,14 - 5,24 (m, 2 H) 5,50 (d, *J*=8,78 Hz, 2 H) 6,23 (dd, *J*=8,89, 4,34 Hz, 2 H) 6,75 - 6,84 (m, 2 H) 7,16 (d, *J*=7,81 Hz, 4 H) 7,48 - 7,59 (m, 12 H) 7,62 (d, *J*=3,69 Hz, 4 H) 9,89 (s, 2 H) 10,17 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de EC_{50} de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1 nM en ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 18

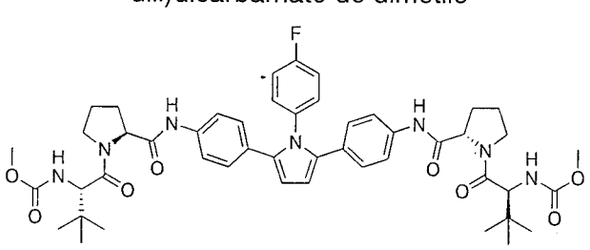
(R,2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(1-((R)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)acetil)pirrolidin-2-carboxamida)



A una mezcla de sal TFA de ácido (R)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)acético (0,0455 mg, 0,137 mmol), el producto del Ejemplo 1G (0,030 gm, 0,055 mmol), y HATU (0,0526 gm, 0,138 mmol) en DMSO (0,300 ml) se agregó base de Hunig (0,029,0 ml, 0,166 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 hr. La mezcla se particionó entre agua y acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se sometió a purificación HPLC en una columna de fase inversa C18 semipreparativa usando un gradiente de 10-100% acetonitrilo en TFA acuoso al 0,1% (8,7 mg, 12%): 1H RMN (Sal TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,22 - 1,43 (m, 4 H) 1,62 - 2,03 (m, *J*=80,02 Hz, 16 H) 2,08 - 2,18 (m, 2 H) 2,62 - 2,85 (m, 4 H) 3,04 - 3,24 (m, 4 H) 3,88 - 3,99 (m, 2 H) 4,41 - 4,52 (m, 2 H) 4,64 - 4,72 (m, 2 H) 5,52 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H) 6,36 (dd, *J*=9,05, 4,50 Hz, 2 H) 6,88 (t, *J*=8,89 Hz, 2 H) 7,41 - 7,68 (m, 18 H) 9,89 (s, 2 H) 10,23 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de EC_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 19

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



Ejemplo 19A

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

A una lechada del producto del Ejemplo 1A (1,5 g, 4,57 mmol) en ácido acético (22,85 ml) se agregó 4-fluoroanilina (4,33 ml, 45,7 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C por 24 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con agua y éter y se agitó enérgicamente, se filtró y se secó para dar 1,67 g (91%) del compuesto del título.

Ejemplo 19B

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

A una solución de ejemplo 19A (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 por 45 minutos. La lechada se filtró a través de celite, se lavó con etanol, el material filtrado combinado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gradiente de elución entre 30% y 50% EtOAc:hexanos) para dar 1,09 g (77%) del compuesto del título.

Ejemplo 19C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

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

Ejemplo 19D

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

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

Ejemplo 19E

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

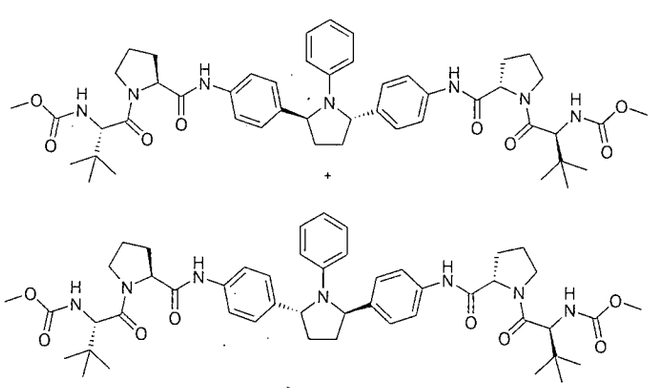
A una mezcla del producto del Ejemplo 19D (0,073 g, 0,136 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a temperatura ambiente se agregó base de Hunig (0,070 ml, 0,407 mmol). A esto luego se agregó ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3,3-dimetil-butírico (0,054 g, 0,285 mmol) seguido por HATU (0,114 g, 0,299 mmol). La mezcla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

Ejemplo 20

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-fenilpirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

y

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-fenilpirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



Ejemplo 20A

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

Una mezcla del producto del Ejemplo 1C (50 mg, 0,102 mmol) y anilina (0,2 ml, 2,19 mmol) se agitaron a temperatura ambiente por 48h. La mezcla se particionó entre HCl 1N acuoso y acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice usando un gradiente de solvente de acetato de etilo al 0-50% en

hexanos. El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (19 mg, 48%).

Ejemplo 20B

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(1-fenilpirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

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

Ejemplo 20C

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-fenilpirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

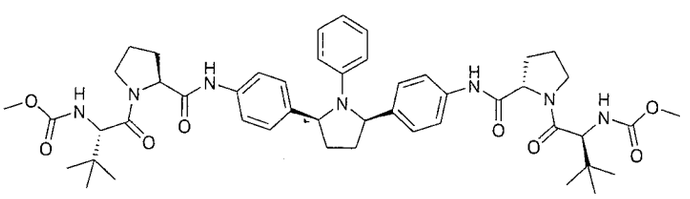
y

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-fenilpirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 20B (30 mg, 0,041 mmol) se sometió a las condiciones descritas en Ejemplo 1G, y el producto crudo se sometió a las condiciones descritas en Ejemplo 1H. El producto crudo se sometió a purificación HPLC en una columna de fase inversa C18 semipreparativa usando un gradiente de 10-100% acetonitrilo en TFA acuoso al 0,1%. El isómero pirrolidina trans-sustituido fue el primero de 2 estereoisómeros en eluir, para dar el compuesto del título como una mezcla 1:1 de diastereómeros (7 mg, 19%): 1H RMN (Sal TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,95 (d, *J*=5,31 Hz, 18 H) 1,59 - 1,67 (m, 2 H) 1,79 - 1,91 (m, 4 H) 1,91 - 2,02 (m, 2 H) 2,08 - 2,17 (m, 2 H) 3,52 (s, 6 H) 3,58 - 3,68 (m, 2 H) 3,71 - 3,82 (m, 2 H) 4,19 (d, *J*=9,00 Hz, 2 H) 4,42 (dd, 2 H) 5,17 (d, *J*=5,64 Hz, 2 H) 6,24 (d, *J*=8,35 Hz, 2 H) 6,39 (t, *J*=7,37 Hz, 2 H) 6,90 (t, *J*=7,92 Hz, 2 H) 7,07 (d, 2 H) 7,11 (d, 4 H) 7,48 (d, *J*=8,24 Hz, 4 H) 9,98 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de EC_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 21

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5R)-1-fenilpirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



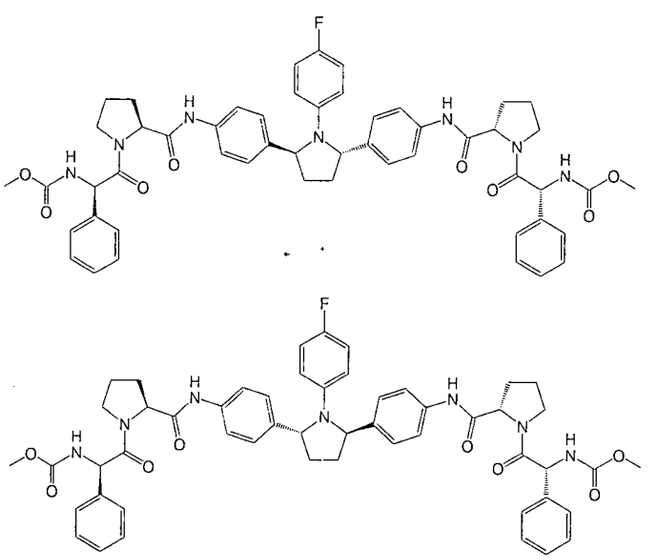
El producto del Ejemplo 20B (30 mg, 0,041 mmol) se sometió a las condiciones descritas en Ejemplo 1G, y el producto crudo se sometió a las condiciones descritas en Ejemplo 1H. El producto crudo se sometió a purificación HPLC en una columna de fase inversa C18 semipreparativa usando un gradiente de 10-100%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

Ejemplo 22

(1R,1'R)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(2-oxo-1-feniletan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

y

(1R,1'R)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(2-oxo-1-feniletan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 5C (25 mg, 0,046 mmol) se sometió a las condiciones descritas en Ejemplo 5D, utilizando ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético en lugar de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)butanoico, para dar el compuesto del título

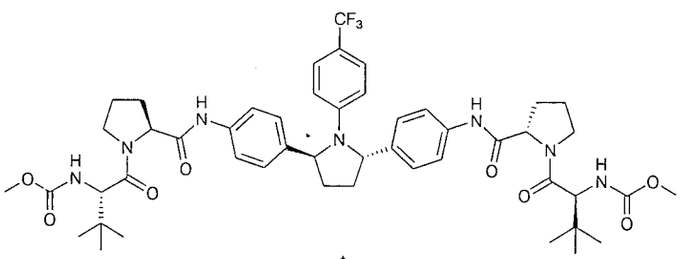
como una mezcla 1:1 de diastereómeros (42 mg, 48%): 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9,83 (s, 2 H) 7,67 (d, *J*=7,81 Hz, 2 H) 7,51 - 7,57 (m, 4 H) 7,29 - 7,44 (m, 8 H) 7,15 (d, *J*=8,46 Hz, 4 H) 6,74 - 6,83 (m, 2 H) 6,17 - 6,28 (m, *J*=9,00, 4,34 Hz, 2 H) 5,48 (d, *J*=7,81 Hz, 2 H) 5,12 - 5,24 (m, 1 H) 4,33 - 4,43 (m, *J*=8,13 Hz, 2 H) 3,75 - 3,87 (m, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 1,73 - 2,05 (m, 8 H) 1,62 - 1,70 (m, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de EC_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%.

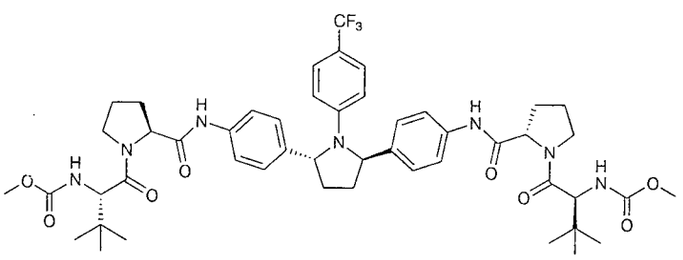
Ejemplo 23

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-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-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo





Ejemplo 23A

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

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

Ejemplo 23B

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

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

Ejemplo 23C

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-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-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

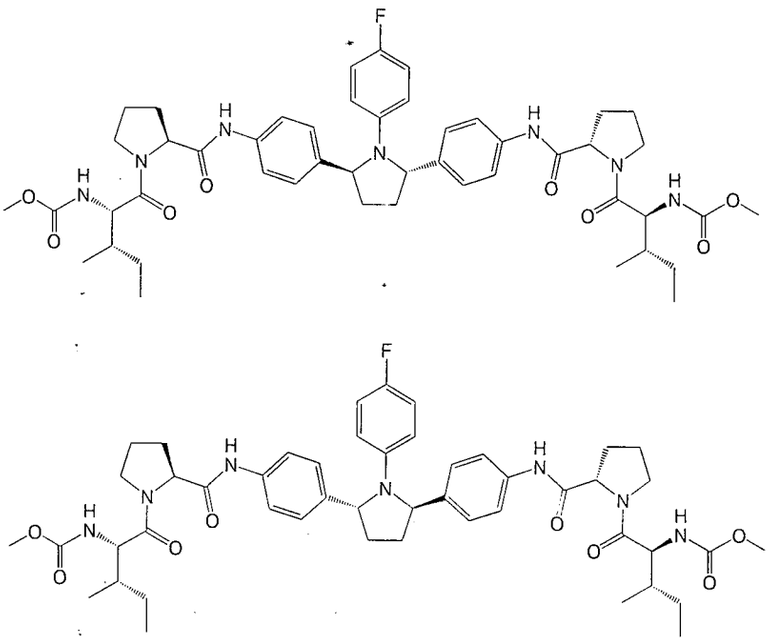
El producto del Ejemplo 23B (58 mg, 0,083 mmol) se sometió a las condiciones descritas en Ejemplo 1H para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (30 mg, 39%): 1H RMN (free base) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 10,03 (s, 2 H) 7,52 (d, *J*=8,46 Hz, 4 H) 7,25 (d, *J*=8,89 Hz, 2 H) 7,14 (d, *J*=7,48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

Ejemplo 24

(2S,2'S,3S,3'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxopentan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

y

(2S,2'S,3S,3'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxopentan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



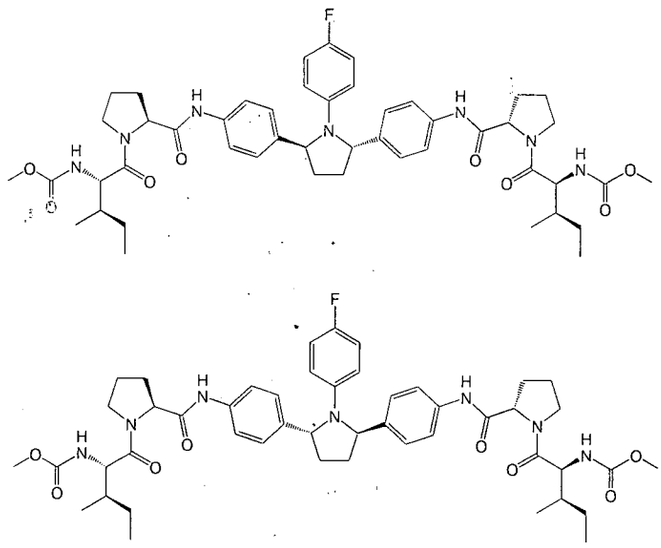
El producto del Ejemplo 1G (20 mg, 0,037 mmol) se sometió a las condiciones descritas en Ejemplo 1H, utilizando ácido (2S,3S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilpentanoico (15,4 mg, 0,081 mmol) en lugar de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico. El compuesto del título se obtuvo como una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

Ejemplo 25

(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxopentan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

y

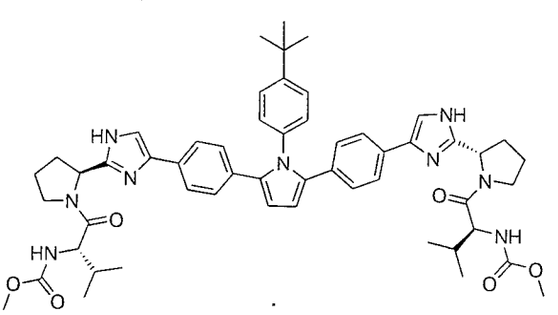
(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxopentan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



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

Ejemplo 26

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



Ejemplo 26A

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

A un recipiente de 3 cuellos de 500 ml secado en 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 a presión constante durante un periodo de 20 min. 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 a presión constante a lo largo de un periodo de 20 min, luego se agitó la mezcla de reacción a -78 °C por 30 min. Se agregó trietilamina (32,6 ml, 234 mmol) por goteo mediante una jeringa a lo largo de un periodo de 5 min y se agitó la mezcla blanca espesa en un baño de agua-hielo por 30 min. La reacción se detuvo con ácido clorhídrico acuoso al 10% (p/v) (30 ml), se vertió la reacción en un embudo de separación con Et_2O (550 ml) y ácido cítrico acuoso al 10% (p/v), las capas se separaron, y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró para dar un aceite amarillo (9,4 g), el cual se usó directamente en la siguiente reacción.

Ejemplo 26B

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

El producto del Ejemplo 26A (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 min. 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. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar un sólido color tostado. El sólido se trató con éter y se concentró. El sólido luego se trituró con 2:1 éter dietílico:hexanos (150 ml) para dar 17 g de un sólido, el cual se usó directamente en la siguiente reacción.

Ejemplo 26C

(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 °C) del producto del Ejemplo 26B (12,05 g, 50,8 mmol) en diclorometano (200 ml). Se dejó agitar en baño de hielo por 2 h y luego se concentró, se disolvió en acetato de etilo (250 ml), se lavó con agua (3 x 150 ml), salmuera (1 x 100 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar un residuo muy oscuro, se procesó con diclorometano/hexanos (1:1) para dar un sólido marrón (~19 g). El sólido se trituró con éter (~100 ml), se filtró para aislar un sólido color tostado (13,23 g, 65% de rendimiento).

Ejemplo 26D

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

imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

Se disolvió el producto del Ejemplo 26C (6,25 g, 15,82 mmol) en dioxano (200 ml) y agua (200 ml) en un balón de 1 L equipado con un condensador y tapón de vidrio, se agregó una solución de sulfito de sodio (22,38 g, 174 mmol) en agua (200 ml), y se calentó a reflujo con manto calefactor por 16 h. La reacción fue una solución homogénea rojiza-ámbar. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se eliminó dioxano y algo de agua por evaporación por rotación, se extrajo con diclorometano, se lavó los extractos orgánicos combinados con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró por evaporación por rotación, co-evaporando con 2:1 hexanos/diclorometano (100 ml) para dar una espuma beige (4,38 g). Se disolvió la espuma en diclorometano (2 ml), se agregó hexanos (2 ml), se aplicó la solución a una columna, y se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo entre 30% y 80%/hexanos para dar el compuesto del título como un sólido blanco (3,48 g).

Ejemplo 26E

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

A una solución de cloruro de cinc(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 por 2 h. Se agregó 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 h). Se detuvo con H_2SO_4 al 5% (500 ml) y se agitó enérgicamente para inducir la precipitación del producto, el cual se recogió mediante filtración al vacío y se lavó con benceno, agua, metanol, 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).

Ejemplo 26F

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

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

Ejemplo 26G

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

A una solución del producto del Ejemplo 26F (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 $PdCl_2$(dppf) (744 mg, 0,91 mmol). La mezcla se desgasificó y se calentó a 85 °C. Luego de 4 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua seguido por salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se colocó en 20% acetato de etilo:hexanos y se filtró a través de un tapón corto de gel de sílice (elución con 20% acetato de etilo:hexanos) y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (1,62 g; 59% de rendimiento).

Ejemplo 26H

(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 producto del Ejemplo 26D (664 mg, 2,10 mmol), el producto del Ejemplo 26G (1,48 g, 2,45 mmol), carbonato de sodio 2 M (1400 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 por 20 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, luego se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. El producto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo entre 30% y 70%:hexanos para dar el compuesto del título (140 mg; 24% de rendimiento).

Ejemplo 26I

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

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

Ejemplo 26J

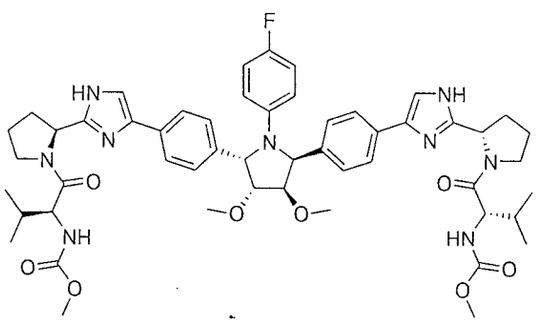
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

A una solución del producto del Ejemplo 26I (98 mg, 0,158 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente se agregó ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (61 mg, 0,347 mmol), EDAC (66 mg, 0,347 mmol) y hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (53 mg, 0,347 mmol). Luego de 3 h, la mezcla se transfirió a un embudo de separación con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (1% gradiente de elución entre 0% y 4% metanol:diclorometano) para dar el material deseado como un sólido amarillo claro (70 mg; 30% de rendimiento). ^{1}HNMR

(MeOH-d4; 400 MHz): δ 7,55-7,30 (m, 6H), 7,25-6,96 (m, 8H), 6,45 (s, 2H), 5,12 (dd, J=5,43, 5,43 Hz, 2H), 4,20 (d, J=7,26 Hz, 2H), 4,02-3,90 (m, 2H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,64 (s, 6H), 2,36-1,93 (m, 10H), 1,31 (s, 9H), 0,97-0,86 (m, 12H). El compuesto del título mostró un valor de EC_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 27

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dimetoxipirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



Ejemplo 27A

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

Una solución de 3,4-O-isopropiliden-D-mannitol (2,24 g, 10,08 mmol) en 2:1 metanol-diclorometano (45 ml) se trató con diacetato de yodobenceno (7,95 g, 24,19 mmol) seguido por agitación a temperatura ambiente por 5 h. La mezcla se concentró por evaporación por rotación y el residuo se disolvió en solución acuosa de ácido sulfúrico 0,1 M (20,6 ml) seguido por agitación a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla se ajustó a pH 6 mediante la adición de bicarbonato de sodio sólido. La mezcla luego se trató en forma consecutiva con 4-fluoroanilina (1,96 ml, 20,16 mmol), ácido 4-bromofenilborónico (3,64 g, 18,14 mmol), y etanol absoluto (40 ml). La mezcla luego se calentó en un baño de aceite (110 °C) a reflujo por 20 h. La mezcla marrón oscuro se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se colocó en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (50 ml), solución tribásica de fosfato de potasio 0,33M (2 x 50 ml), y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y el material filtrado se concentró mediante evaporación por rotación a un aceite rojizo-marrón oscuro. El aceite disuelto en diclorometano-hexanos, se concentró al vacío, y se secó al vacío para dar un espuma marrón oscuro. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con un gradiente escalonado de acetato de etilo entre 10% y 15%/diclorometano dio producto puro como un sólido amarillo (1,216 g, 24%).

Ejemplo 27B

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

Se disolvió el producto de Ejemplo 27A (237 mg, 0,467 mmol) en una mezcla de THF (3 ml) y DMF (1 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0 °C. Se agregó dispersión de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (56,1 mg, 1,402 mmol) en porciones y se agitó la mezcla a 0 °C por 15 min. Luego se agregó yodometano límpido (65 □L, 1,028 mmol), se eliminó el baño de frío, y se agitó la reacción a temperatura ambiente por 14,5 h. Se diluyó la reacción en acetato de etilo (50 ml), se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (25 ml), agua (2 x 25 ml), y salmuera (25 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró el material filtrado por evaporación por rotación. El residuo amarillo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con 30% hexanos/diclorometano para dar el compuesto del título como una espuma blanca (206 mg, 82%).

Ejemplo 27C

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

Se cargó un recipiente purgado con nitrógeno con el producto de Ejemplo 27B (204 mg, 0,381 mmol), bis(pinacalato)diboro (242 mg, 0,953 mmol), acetato de potasio (112 mg, 1,143 mmol), y dioxano anhidro (2 ml). Se roció la mezcla con nitrógeno por 30 min, se agregó complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio (II) diclorometano (31,1 mg, 0,038 mmol), se roció la mezcla nuevamente con nitrógeno por 5 min, y se calentó en un baño de aceite a 85 °C por 6 h. La reacción se filtró al vacío a través de una cama pequeña de celite 545, los sólidos recogidos se lavaron a fondo con metanol al 5%/diclorometano, y el material filtrado se concentró al vacío, procesando el residuo con diclorometano/hexanos para dar un sólido color tostado. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con 5% acetato de etilo/diclorometano dio el compuesto del título como un sólido color salmón (238 mg, 99%).

Ejemplo 27D

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

Un tubo de microondas de 5 ml purgado con nitrógeno se cargó con el producto de Ejemplo 27C (237 mg, 0,377 mmol), el producto del Ejemplo 26D (298 mg, 0,941 mmol), y una mezcla de etanol absoluto (1,5 ml) y tolueno (1,5 ml). Se sonicó para obtener una mezcla turbia anaranjada, se agregó carbonato de sodio acuoso 1M (0,941 ml, 0,941 mmol), y se roció con nitrógeno por 20 min. Se agregó complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio (II) diclorometano (30,8 mg, 0,038 mmol), se roció la

mezcla nuevamente con nitrógeno por 5 min, se selló el tubo de reacción con un tapón alabeado de aluminio, y se calentó en un reactor de microondas con agitación a 100 °C por 1 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se diluyó en acetato de etilo (75 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró el material filtrado mediante evaporación por rotación para dar un sólido amarillo oscuro. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con 4% metanol/diclorometano dio el compuesto del título como un sólido amarillo (221 mg, 69%).

Ejemplo 27E

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

Una solución del producto de Ejemplo 27D (147,5 mg, 0,174 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) bajo nitrógeno se trató con TFA (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 30 min. El solvente se eliminó al vacío y se trató con 1:10 diclorometano-hexanos (3 x 50 ml) para dar un sólido amarillo pálido (193 mg). La sal de TFA sólida se disolvió en metanol anhidro (15 ml), se trató con resina Amberlite IRA-400(OH) seca (1,66 g, 10 g de resina húmeda (Supelco) lavada previamente con agua desionizada (3 x 25 ml) y metanol (3 x 25 ml), luego secada al vacío), y se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla luego se filtró al vacío, la resina recogida se lavó a fondo con metanol, el material filtrado se concentró por evaporación por rotación, y el residuo se trató con 1:10 diclorometano-hexanos para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (94 mg, 0,145 mmol, 83%).

Ejemplo 27F

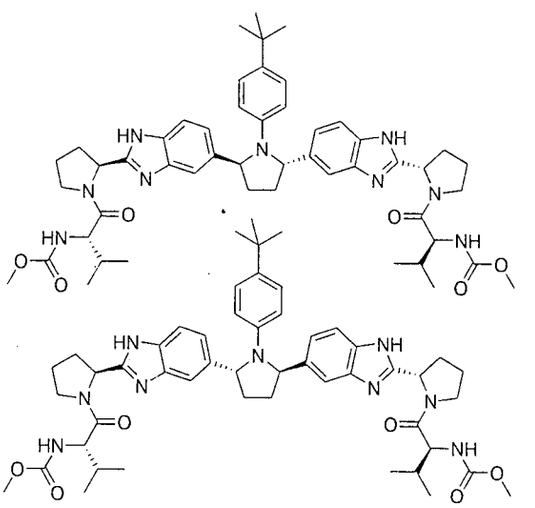
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dimetoxipirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

En un balón secado en horno, se disolvió el producto de Ejemplo 27E (92 mg, 0,142 mmol) en una mezcla de DMF (1 ml) y DMSO (1 ml) bajo nitrógeno y se enfrió la solución a 0 °C. Se agregó en forma consecutiva ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (53,5 mg, 0,305 mmol), EDAC (61,1 mg, 0,312 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (47,8 mg, 0,312 mmol), y N-metilmorfolina (47 □L, 0,426 mmol). Se eliminó el baño de frío y se agitó a temperatura ambiente por 15 h. Se diluyó la reacción con acetato de etilo (50 ml), se lavó con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (25 ml), agua (2 x 25 ml), y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y el material filtrado se concentró por evaporación por rotación. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con

metanol al 5%/diclorometano dio el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (78 mg, 56%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,86 (dd, J=17,67, 6,72 Hz, 12 H), 0,97 - 1,37 (m, 3 H), 1,41 - 2,29 (m, 11 H), 3,53 (s, 6 H), 3,69 - 3,86 (m, 4 H), 4,04 (q, J=8,02 Hz, 2 H), 4,12 - 4,23 (m, 2 H), 5,07 (d, J=3,80 Hz, 2 H), 5,35 - 5,48 (m, 2 H), 6,31 (dd, J=9,16, 4,39 Hz, 2 H), 6,74 (t, J=8,89 Hz, 2 H), 7,12 - 7,71 (m, 12 H), 11,53 - 12,31 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 963 (M+H)+. El compuesto del título mostró un valor de EC_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 28

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)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



Ejemplo 28A

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

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

Ejemplo 28B

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

El producto de Ejemplo 28A (5,75 g, 14,48 mmol) se disolvió en etanol (150 ml) a temperatura ambiente y se trató con borhidruro de sodio (1,21 g, 31,9 mmol) por porciones a lo largo de 5 minutos. La solución se calentó a 70 °C por 1 h y luego se enfrió a temperatura ambiente, se detuvo con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró hasta secar para dar 4,81g (83%) de un sólido blanco opaco.

Ejemplo 28C

dimetansulfonato de 1,4-bis(4-cloro-3-nitrofenil)butan-1,4-diilo

El producto de Ejemplo 28B (4,81 g, 11,99 mmol) y trietilamina (5,85 ml, 42,0 mmol) se disolvieron en diclorometano (80 ml) a temperatura ambiente y se trató con cloruro de metansulfonilo (2,34 ml, 30,0 mmol) por goteo a lo largo de 10 minutos. La solución resultante se agitó por 2 h luego se concentró hasta secar y se usó directamente en el siguiente paso.

Ejemplo 28D

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

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

Ejemplo 28E

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

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

Ejemplo 28F

4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(N1-(4-metoxibencil)bencen-1,2-diamina)

El producto del Ejemplo 28E (2 g, 2,79 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (15 ml), etanol (15 ml), y acetato de etilo (5 ml) luego se agregó óxido de platino (0,254 g, 1,12 mmol) se agregó mediante una lechada en THF. El recipiente se evacuó y se purgó con nitrógeno dos veces, luego se evacuó y se abrió a un globo de hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 h, luego se filtró a través de celite, se concentró, y

se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con una columna de 80g, eluyendo con acetato de etilo al 0-40%/diclorometano para dar el primer pico del producto trans 0,508 g (28%).

Ejemplo 28G

(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-(4-metoxibencilamino)-5,1-fenilen)bis(azandiil)bis(oxometilen))dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

El producto del Ejemplo 28F (0,422 g, 0,643 mmol) y diisopropiletilamina (0,674 ml, 3,86 mmol) se disolvieron en DMSO (6 ml) a temperatura ambiente y se trató con S-Boc-prolina (0,319 g, 1,48 mmol) seguido por HATU (0,514 g, 1,35 mmol). La solución se agitó por 1 h a temperatura ambiente luego se diluyó con agua y el producto sólido se retiró por filtración y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con una columna de 40g, eluyendo con acetato de etilo al 0-50% en diclorometano para dar 0,565 g (84%) de un sólido amarillo.

Ejemplo 28H

(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-amino-5,1-fenilen)bis(azandiil)bis(oxometilen))dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

El producto del Ejemplo 28G (0,565 g, 0,538 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml) y agua (0,25 ml) a temperatura ambiente y se trató con DDQ (0,244 g, 1,076 mmol) por 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 40g, eluyendo con metanol al 0-15%/diclorometano para dar 0,355 g (81%) de un sólido amarillo.

Ejemplo 28I

(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

El producto del Ejemplo 28H se disolvió en ácido acético puro (3 ml) y se calentó a 72 °C por 2 h. La solución se concentró y luego se vertió en agua y se ajustó en 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 40g, eluyendo con 0-5%metanol/diclorometano para dar 0,185 g (55%) de un sólido amarillo claro.

Ejemplo 28J

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

El producto del Ejemplo 28I (0,204 g, 0,264 mmol) se disolvió en THF (2 ml) a temperatura ambiente y se trató con ácido clorhídrico 4 M en dioxano (2 ml). La mezcla se concentró hasta secar y se usó directamente en el siguiente paso.

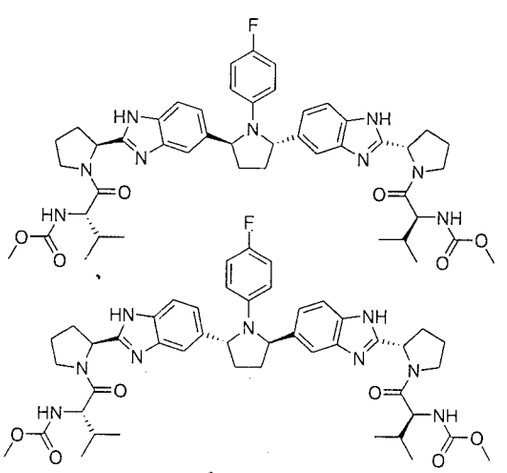
Ejemplo 28K

(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

El producto del Ejemplo 28J (0,150 g, 0,261 mmol) y diisopropiletilamina (0,365 ml, 2,09 mmol) se disolvieron en DMSO (3 ml) a temperatura ambiente y se 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 por 1 h a temperatura ambiente luego se diluyó con agua y el producto sólido se retiró por filtración y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con una columna de 12g, eluyendo con 0-8% metanol en diclorometano para dar 0,143 g (60%) de un sólido amarillo. ^{1}H 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). El compuesto del título mostró un valor de EC_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 29

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)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-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



Ejemplo 29A

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

El producto del Ejemplo 28C (2,9 g, 5,2 mmol) y 4-fluoroanilina (5,0 ml, 52,0 mmol) se combinaron, puros, y se calentó a 45 °C por 20 h luego se enfrió y se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Los orgánicos se concentraron, el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con una columna de 120g, eluyendo con 0-5% acetato de etilo/hexanos para dar 0,59g (24%) de un aceite espeso.

Ejemplo 29B

4,4'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(N-(4-metoxibencil)-2-nitroanilina)

El producto del Ejemplo 29A (0,88 g, 1,86 mmol) se combinó con 4-metoxi bencilamina (3,64 ml, 28,0 mmol) y se calentó a 145 °C por 1 h 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 330g, eluyendo con acetato de etilo al 0-60%/hexanos para dar 0,79g (62%) de un sólido espumoso anaranjado.

Ejemplo 29C

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

El producto del Ejemplo 29B (0,78 g, 1,15 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se trató con TFA (1,8 ml, 23,0 mmol) por 3 h. El residuo se concentró y se particionó entre diclorometano y solución de bicarbonato de sodio. Los orgánicos se concentraron y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con una columna de 40g, eluyendo con diclorometano para dar 0,218 g (43%) de el isómero trans.

Ejemplo 29D

4,4'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)dibencen-1,2-diamina

El producto del Ejemplo 29C (0,218 g, 0,50 mmol) se disolvió en DMF (5 ml) luego se agregó óxido de platino (0,226 g, 0,99 mmol) mediante una lechada en THF. El recipiente se evacuó y se purgó con nitrógeno dos veces, luego se evacuó y se abrió a un globo de hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 h. La solución se colocó en el siguiente paso sin purificación.

Ejemplo 29E

(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-amino-5,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

La solución cruda del producto del Ejemplo 29D en DMF se trató con diisopropiletilamina (0,296 ml, 1,70 mmol) y S-Boc-prolina (0,192 g, 0,89 mmol) seguido por HATU (0,322 g, 0,85 mmol). La solución se agitó por 1,5 h a temperatura ambiente luego se diluyó con

agua y el producto sólido se retiró por filtración y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con una columna de 12g, eluyendo con 0-3% metanol en diclorometano para dar 0,235 g (72%) de un sólido amarillo.

Ejemplo 29F

(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

El producto del Ejemplo 29E se disolvió en ácido acético puro (2 ml) y se calentó a 60 °C por 1 h. La solución se concentró luego se vertió en agua y se ajustó en 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 12g, eluyendo con 0-20% acetato de etilo en diclorometano para dar 0,124 g (55%) de un sólido amarillo claro.

Ejemplo 29G

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

El producto del Ejemplo 29F (0,120 g, 0,163 mmol) se disolvió en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente y se trató con TFA (1 ml). La mezcla se concentró hasta secar, se disolvió en alcohol isopropilico al 25%/diclorometano y se lavó con solución de bicarbonato de sodio. Los sólidos resultantes se retiraron por filtración y se secó y los orgánicos se concentraron y se secó para dar el compuesto del título (0,062 g 72% de rendimiento) de un sólido blanco opaco.

Ejemplo 29H

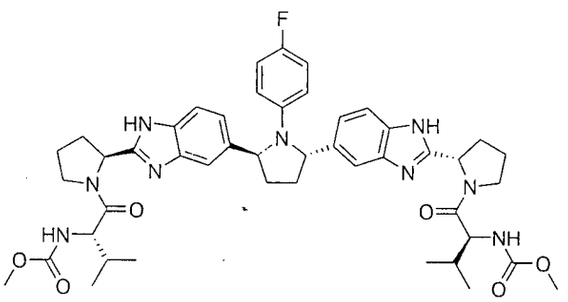
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1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

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

H). El compuesto del título mostró un valor de EC_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 30

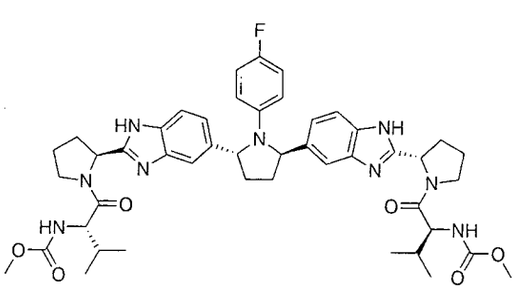
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 29H se purificó mediante cromatografía quiral en una columna Chiralpak IA eluyendo con una mezcla de hexano/EtOH/MeOH/1,2 Dicloroetano/dietilamina (25/25/25/25/0,1). ^{1}H 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). El compuesto del título mostró un valor de EC_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 31

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)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

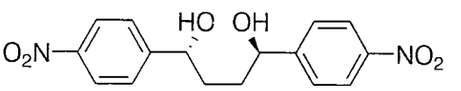


El producto del Ejemplo 29H se purificó mediante cromatografía quiral en una columna Chiralpak IA eluyendo con una mezcla de hexano/EtOH/MeOH/1,2 Dicloroetano/dietilamina (25/25/25/25/0,1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,74 -

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). El compuesto del título mostró un valor de EC_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 32

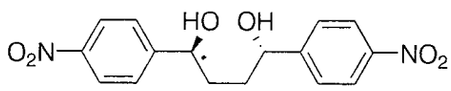
(1R,4R)-1,4-bis(4-nitrofenil)butan-1,4-diol



A (S)-(-)-□,□-difenil-2-pirrolidinmetanol (2,71 g, 10,70 mmol) se agregó THF (80 ml) a 23 °C. La suspensión muy fina se trató con borato de trimetilo (1,44 g, 13,86 mmol) durante 30 segundos, y la solución resultante se mezcló a 23 °C por 1 h. La solución se enfrió a 16-19 °C, y se agregó N,N-dietilanilina-borano (21,45 g, 132 mmol) por goteo mediante una jeringa a lo largo de 3-5 min (precaución: evolución enérgica de H_2), manteniendo la temperatura interna a 16-19 °C. Luego de 15 min, la evolución de H_2 se detuvo. A un recipiente separado se agregó el producto del Ejemplo 1A (22,04 g, 95 p%, 63,8 mmol), seguido por THF (80 ml), para formar una lechada anaranjada. Luego de enfriar la lechada a 11 °C, la solución de borano se transfirió mediante cánulos a la lechada de diona a lo largo de 3-5 min. Durante este periodo, la temperatura interna de la lechada se elevó a 16 °C. Luego de completarse la adición, la reacción se mantuvo a 20-27 °C por 2,5 h adicionales. Luego de completarse 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 min, manteniendo una temperatura interna <20 °C (nota: evolución enérgica de H_2). Luego de detenerse la reacción exotérmica (aproximadamente 10 min), la temperatura se ajustó a 23 °C, y la reacción se mezcló hasta que los sólidos se disolvieron completamente. Se agregó acetato de etilo (300 ml) y HCl 1 M (120 ml), y las fases se particionaron. La fase orgánica luego se lavó en forma sucesiva con HCl 1 M (2 x 120 ml), H_2O (65 ml), y NaCl acuoso al 10% (65 ml). Los orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío. La cristalización del producto ocurrió durante la concentración. La lechada se calentó a 50 °C, y se agregó heptano (250 ml) durante 15 min. La lechada luego se dejó mezclar a 23 °C por 30 min y se filtró. La torta húmeda se lavó con 3:1 heptano:acetato de etilo (75 ml), y los sólidos cristalinos anaranjados a 45 °C por 24 h para dar el compuesto del título (15,35 g, 99,3% ee, 61% de rendimiento), el cual estaba contaminado con 11% del meso isómero (vs. dl isómero).

Ejemplo 33

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



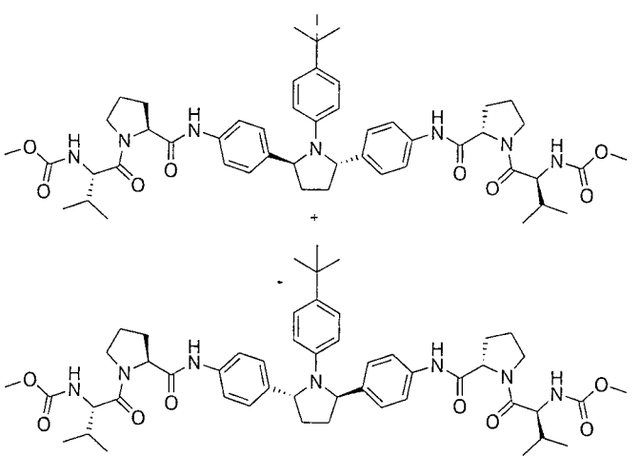
El producto del Ejemplo 1A (30 g, 95 p%, 91,4 mmol) se sometió a las condiciones descritas en Ejemplo 32, utilizando (R)-(-)-□,□-difenil-2-pirrolidinmetanol en lugar de (S)-(-)-□,□-difenil-2-pirrolidinmetanol, para dar el compuesto del título (20,14 g, >99,55 ee, 61% de rendimiento) el cual estaba contaminado con 9,7% del meso isómero (vs. dl isómero).

Ejemplo 34

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)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(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



Ejemplo 34A

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

El producto del Ejemplo 1C (3,67 g, 7,51 mmol) y 4-*tert*-butilanilina (11,86 ml, 75 mmol) en DMF (40 ml) se agitó bajo nitrógeno a 50 °C por 4 h. La mezcla resultante se diluyó en acetato de etilo, se trató con HCl 1M, se agitó por 10 minutos y se filtró para eliminar los sólidos. El material filtrado de la capa orgánica se lavó dos veces 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 en hexano (5% a 30%) para dar un sólido. El sólido se trituró en un volumen mínimo de 1:9 acetato de etilo/hexano para dar un sólido amarillo claro como una mezcla de isómeros cis y trans

(1,21 g, 36%).

Ejemplo 34B

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

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

Ejemplo 34C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y (2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-Butilo

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

Ejemplo 34D

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-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

Al producto del Ejemplo 34C (498 mg, 0,638 mmol) en diclorometano (4 ml) se agregó TFA (6 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h y se concentró al vacío. El residuo se particionó entre 3:1 $CHCl_3$:alcohol isopropílico y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con 3:1 $CHCl_3$:alcohol isopropílico nuevamente. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (345 mg, 93%).

Ejemplo 34E

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-

diil)dicarbamato de dimetilo

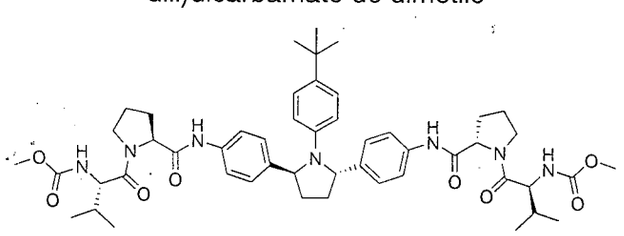
y

(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(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 34D (29,0 mg, 0,050 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (19,27 mg, 0,110 mmol), EDAC (21,09 mg, 0,110 mmol), HOBT (16,85 mg, 0,110 mmol) y N-metilmorfolina (0,027 ml, 0,250 mmol) se combinaron en DMF (2 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla se particionó con 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%). ^{1}H 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); (ESI+) m/z 895 (M+H)+. El compuesto del título mostró un valor de EC_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 35

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

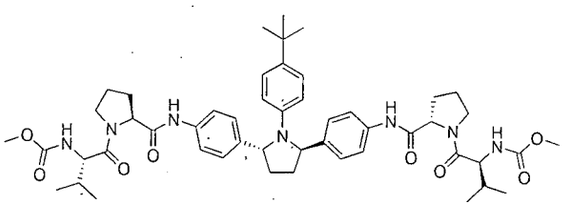


El producto del Ejemplo 34E se purificó mediante cromatografía quiral en una columna semipreparativa Chiralpak AD-H eluyendo con una mezcla 2:1 de hexano:(2:1 alcohol isopropílico:EtOH). El compuesto del título fue el primero de los 2 diastereómeros en eluir. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,88 (d, J=6,61 Hz, 6 H) 0,93 (d, J=6,72 Hz, 6 H) 1,11 (s, 9 H) 1,63 (d, J=5,42 Hz, 2 H) 1,80 - 2,04 (m, 8 H) 2,09 - 2,19 (m, 2 H) 2,44 - 2,47 (m, 2 H) 3,52 (s, 6 H) 3,59 - 3,66 (m, 2 H) 3,77 - 3,84 (m, 2 H) 4,02 (t, J=8,40 Hz, 2 H) 4,42 (dd, J=7,86, 4,83 Hz, 2 H) 5,14 (d, J=6,18 Hz, 2 H) 6,17 (d, J=8,67 Hz, 2 H)

6,94 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 7,13 (d, J=8,46 Hz, 4 H) 7,31 (d, J=8,35 Hz, 2 H) 7,50 (d, J=8,35 Hz, 4 H) 9,98 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de EC_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 36

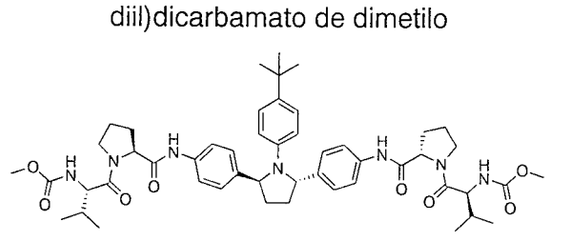
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



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

Ejemplo 37

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



Ejemplo 37A

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

A una mezcla de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (19,66 g, 112 mmol) y N-hidroxisuccinimida (13,29g, 116 mmol) se agregó acetato de etilo (250 ml), y la mezcla se enfrió a 0-5 °C. Se agregó diisopropilcarbodiimida (13,88 g, 110 mmol) y la

mezcla de la reacción se agitó a 0-5 °C por aproximadamente 1 hora. La mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente. Los sólidos (subproducto diisopropilurea) se filtraron y se enjuagó con acetato de etilo. El material filtrado se concentró al vacío para dar un aceite. Se agregó alcohol isopropílico (200 ml) al aceite y la mezcla se calentó a aproximadamente 50 °C para obtener una solución homogénea. Luego de enfriar, se formaron sólidos cristalinos. Los sólidos se filtraron y se lavó con alcohol isopropílico (3 x 20 ml) y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (23,2 g, 77% de rendimiento).

Ejemplo 37B

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

A una mezcla de L-prolina (4,44g, 38,6 mmol), agua (20 ml), acetonitrilo (20 ml) y DIEA (9,5 g, 73,5 mmol) se agregó una solución del producto del Ejemplo 37A (10g, 36,7 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a lo largo de 10 minutos. La mezcla de la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se concentró bajo vacío para eliminar el acetonitrilo. A la solución en agua traslúcida resultante se agregó HCl 6N (9 ml) hasta pH ~ 2 .La solución se transfirió a un embudo de separación y se agregó NaCl al 25% (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (75 ml), y luego nuevamente con acetato de etilo (6 x 20 ml), y los extractos combinados se lavaron con NaCl al 25% (2 x 10ml). El solvente se evaporó para dar un aceite espeso. Se agregó heptano y el solvente se evaporó para dar una espuma, la cual se secó bajo alto vacío. Se agregó éter dietílico y el solvente se evaporó para dar una espuma, la cual se secó bajo alto vacío para dar el compuesto del título (10,67g) como un sólido blanco.

Ejemplo 37C

(1R,4R)-dimetansulfonato de 1,4-Bis(4-nitrofenil)butan-1,4-diilo

El producto del Ejemplo 32 (5,01 g, 13,39 mmol) se combinó con 2-metiltetrahidrofurano (70 ml) y se enfrió a -5 °C, y se agregó N,N-diisopropiletilamina (6,81 g, 52,7 mmol) durante 30 segundos. En forma separada, se preparó una solución de anhídrido metansulfónico (6,01 g, 34,5 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (30 ml) y se agregó a la lechada de diol a lo largo de 3 min., manteniendo la temperatura interna entre -15 °C y -25 °C. Luego de mezclar por 5 min a -15 °C, el baño de frío se retiró y la reacción se dejó calentar lentamente a 23 °C y se mezcló por 30 minutos. Luego de completarse la reacción, la lechada cruda se llevó inmediatamente al siguiente paso.

Ejemplo 37D

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

a la solución cruda del producto del Ejemplo 37C (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 por 2 h. Luego de completarse, la mezcla de la reacción se enfrió a 23 °C y se diluyó con 2-metiltetrahidrofurano (100 ml) y HCl 1 M (150 ml). Luego de particionar las fases, la fase orgánica se trató con HCl 1 M (140 ml), 2-metiltetrahidrofurano (50 ml), y NaCl acuoso al 25 p% (100 ml), y las fases se particionaron. La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso al 25 p% (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío a aproximadamente 20 ml. Se agregó heptano (30 ml) y 2-metiltetrahidrofurano adicional para inducir cristalización. La lechada se concentró adicionalmente, y se agregó heptano adicional (40 ml) lentamente y la lechada se filtró, lavando con 2-metiltetrahidrofurano:heptano (1:4, 20 ml). Los sólidos se suspendieron en MeOH (46 ml) por 3 h, se filtró, y el sólido húmedo se lavó con MeOH adicional (18 ml). El sólido se secó a 45 °C en un horno de vacío por 16 h para dar el compuesto del título (3,08 g, 51% 2-paso rendimiento).

Ejemplo 37E

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

A un recipiente de hidrogenación con un agitador Parr de 160 ml se agregó el producto del Ejemplo 37D (2 g, 4,49 mmol), seguido por 60 ml de THF, y Níquel de Raney Grace 2800 (1 g, 50 p% (base seca)) bajo una corriente de nitrógeno. El reactor se ensambló y se purgó con nitrógeno (8 x 20 psig) seguido por la purga con hidrógeno (8 x 30 psig). El reactor luego se presurizó a 30 psig con hidrógeno y la agitación (700 rpm) comenzó y se continuó por un total de 16 h a temperatura ambiente. La lechada se filtró mediante filtración al vacío usando n filtro de fibra de vidrio GF/F Whatman. La evaporación del material filtrado dio el compuesto crudo del título, el cual se usó directamente en el siguiente paso.

Ejemplo 37F

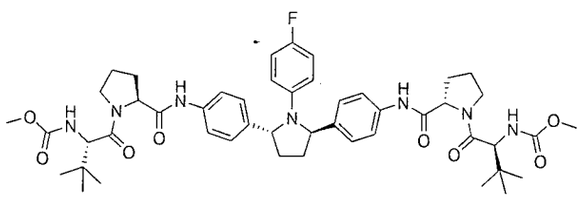
(2S,2'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen)bis(azandiil)bis(oxometilen))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

A una solución del producto del Ejemplo 37E (1,64 g, 4,25 mmol) en DMF (20 ml), el producto del Ejemplo 37B (2,89 g, 10,63 mmol), y HATU (4,04 g, 10,63 mmol) en DMF (150mL) se agregó trietilamina (1,07 g, 10,63 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente por 90 min. A la mezcla de la reacción se vertió 20 ml de agua, y el precipitado blanco obtenido se filtró, y el sólido se lavó con agua (3x5 ml). El sólido se secó con un secador de aire por 1h. El material crudo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente comenzando con acetato de etilo/ heptano (3/7), y finalizando con acetato de etilo puro. Las fracciones deseadas se combinaron el solvente se eliminó por destilación para dar un sólido amarillo muy claro, el cual se secó a 45 °C en un horno de

vacío con purga de nitrógeno por 15 h para dar el compuesto del título (2,3 g, 61% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,88 (d, J=6,61 Hz, 6 H) 0,93 (d, J=6,72 Hz, 6 H) 1,11 (s, 9 H) 1,63 (d, J=5,42 Hz, 2 H) 1,80 - 2,04 (m, 8 H) 2,09 - 2,19 (m, 2 H) 2,44 - 2,47 (m, 2 H) 3,52 (s, 6 H) 3,59 - 3,66 (m, 2 H) 3,77 - 3,84 (m, 2 H) 4,02 (t, J=8,40 Hz, 2 H) 4,42 (dd, J=7,86, 4,83 Hz, 2 H) 5,14 (d, J=6,18 Hz, 2 H) 6,17 (d, J=8,67 Hz, 2 H) 6,94 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 7,13 (d, J=8,46 Hz, 4 H) 7,31 (d, J=8,35 Hz, 2 H) 7,50 (d, J=8,35 Hz, 4 H) 9,98 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de EC_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 38

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



Ejemplo 38A

(1S,4S)-dimetansulfonato de 1,4-Bis(4-nitrofenil)butan-1,4-diilo

El compuesto del título se preparó usando los métodos del Ejemplo 37C, utilizando el producto del Ejemplo 33 en lugar del producto del Ejemplo 32.

Ejemplo 38B

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

El compuesto del título se preparó usando los métodos del Ejemplo 37D, utilizando 4-fluoroanilina en lugar de 4-*tert*-butilanilina.

Ejemplo 38C

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

A una solución del producto del Ejemplo 38B (2,34 g, 5,74 mmol) en 1:1 etanol:THF (60 ml) en una botella de presión de acero inoxidable de 250 ml se agregó PtO_2 (0,47 g, 2,06 mmol) y la mezcla resultante se colocó bajo presión de H_2 (30 psi) y se agitó a temperatura ambiente por 90 min. La mezcla se filtró a través de una membrana de nylon y el material filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice usando un gradiente de solvente de 0-65% acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título como un sólido (0,736 g, 37%).

Ejemplo 38D

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución del producto del Ejemplo 38C (3,54 g, 10,19 mmol), ácido (S)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (5,48 g, 25,5 mmol), y HATU (9,69 g, 25,5 mmol) en NMP anhidro (50mL) se agregó N,N-diisopropiletilamina (5,29 ml, 30,6 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30-45 minutos. La mezcla de la reacción se diluyó con agua (500mL). El producto precipitado se filtró y se lavó con agua (3x100mL), solución de bicarbonato de sodio (50mL), y agua (50mL). El producto se secó a 40 °C por 15 h. Este material (8,5g) se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo para dar el producto sólido blanco (7,9g, 99%).

Ejemplo 38E

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

A una solución del producto del Ejemplo 38D (7,9 g, 10,65 mmol) en diclorometano (50mL), se agregó solución 5M de HCl en alcohol isopropílico (50mL) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. El solvente se evaporó mediante rotavap bajo vacío y el material crudo se recogió con diclorometano con 20% de metanol (200mL). La solución se lavó con solución al 5% de hidróxido de amonio (90mL), salmuera (50mL) y se secó sobre $MgSO_4$. La solución se filtró y se concentró para dar 6,5g de producto crudo. Este material se recristalizó a partir de acetato de etilo /heptano (8/2) para dar el compuesto del título (5,0 g, 87% de rendimiento).

Ejemplo 38F

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

A una solución del producto del Ejemplo 38E (4,14 g, 7,64 mmol), ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3,3-dimetil-butírico (3,62 g, 19,11 mmol), y EDAC (3,66 g, 19,11 mmol) en DMF anhidro (80mL) se agregó N,N-diisopropiletilamina (2,96 g, 22,93 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente por 4 h. La mezcla de la reacción se vertió sobre 400 ml de agua, y el precipitado blanco obtenido se filtró y se lavó con agua (3x50mL), bicarbonato de sodio (50mL), agua (50ML), y se secó a 45 ^{0}C en un horno de vacío con purga de nitrógeno por 15 h para dar 7,0 g del producto crudo. El material crudo se cargó sobre columna de gel de sílice (150g de sílice) y se eluyó con un gradiente comenzando con acetato de etilo/ heptano (7/3), y finalizando con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se combinaron el solvente se eliminó por destilación para dar un aceite amarillo muy claro, el cual se trituró con MTBE /heptano(1:9) por 1h. El sólido

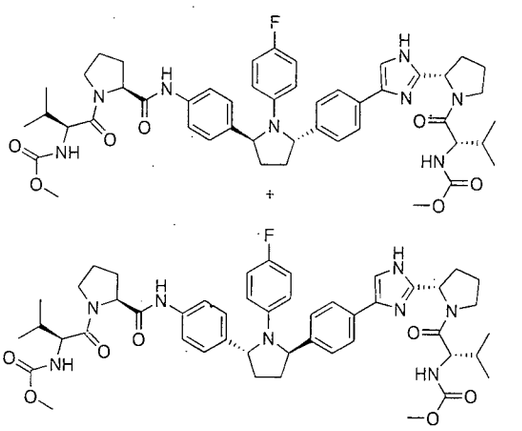
blanco así obtenido se filtró y se secó en un horno de vacío con purga de nitrógeno para dar 6,1g de producto. El sólido 5,5 g se disolvió en 16mL de metanol y esta solución se agregó a agua (220 ml) en un recipiente de 500mL. La lechada se agitó por 30 minutos, y el sólido se recogió mediante filtración, se secó a 45 ^{0}C con purga de nitrógeno por 15 h para dar el compuesto del título (5,4 g). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,96 (s, 18 H) 1,64 (d, *J*=5,53 Hz, 2 H) 1,78 – 1,93 (m, 6 H) 1,94 – 2,06 (m, 2 H) 2,09 – 2,21 (m, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 3,59 – 3,69 (m, 2 H) 3,72 – 3,83 (m, 2 H) 4,20 (d, *J*=8,89 Hz, 2 H) 4,43 (dd, *J*=7,92, 5,42 Hz, 2 H) 5,16 (d, *J*=6,29 Hz, 2 H) 6,20 (dd, *J*=9,16, 4,39 Hz, 2 H) 6,77 (t, *J*=8,95 Hz, 2 H) 7,12 (d, *J*=8,57 Hz, 4 H) 7,50 (d, *J*=8,57 Hz, 4 H) 9,99 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de EC_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 39

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

y

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



Ejemplo 39A

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

Se agregó benceno (108 ml) a cloruro de cinc(II) anhidro (19,62 g, 144 mmol), seguido por la adición de dietilamina (11,16 ml, 108 mmol) y 2-metilpropan-2-ol (10,32 ml, 108 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Se agregó 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (20 g, 72,0 mmol) y 1-(4-nitrofenil)etanona (17,83 g, 108 mmol) conjuntamente y se agitó la mezcla por 18 h. Se agregó ácido sulfúrico acuoso al 5% (50 ml) y se agitó enérgicamente, luego el producto se recogió mediante filtración, se enjuagó

con benceno, agua, metanol, diclorometano y se secó bajo vacío para dar el producto (15,0 g, 58% de rendimiento, polvo incoloro).

Ejemplo 39B

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

Se disolvió el producto del Ejemplo 39A (3,64 g, 10,05 mmol) en etanol (67 ml) y se agregó borhidruro de sodio (0,837 g, 22,11 mmol) por porciones. Luego de agitar por 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celite y se lavó con metanol y acetato de etilo y el material filtrado se concentró para dar un sólido. El sólido se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se extrajo con HCl 1N acuoso (200 ml), luego salmuera y la capa orgánica se secó y se concentró para dar un aceite incoloro (3,68 g, 100%) que se usó directamente en la siguiente reacción.

Ejemplo 39C

dimetansulfonato de 1-(4-bromofenil)-4-(4-nitrofenil)butan-1,4-diilo

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

Ejemplo 39D

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

Se disolvió el producto del Ejemplo 39C (5,25 g, 10,05 mmol) en DMF (31 ml) y luego se agregó 4-fluoroanilina (9,65 ml, 101 mmol) y se calentó la solución a 50 ^{0}C por 18 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se agregó HCl 1N acuoso (100 ml) luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml), luego los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó y se concentró para dar un aceite ámbar al cual se agregó metanol (10 ml) y luego de 3 h resultó un sólido amarillo (1,05 g, 24%) como el compuesto del título como una mezcla 1/1 de isómeros trans pirrolidina.

Ejemplo 39E

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

Se disolvió el producto del Ejemplo 39D (1,05 g, 2,38 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,725 g, 2,86 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) (0,194 g, 0,238 mmol), y acetato de potasio (0,35 g, 3,57 mmol) en dioxano (20 ml) y luego se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de la solución por 10 min, luego se calentó a 100 ^{0}C por 1,5 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente luego se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo (20

ml). El material filtrado se secó, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de solvente de acetato de etilo al 10-50% en hexano para dar el compuesto del título (1,09 g, 94%) como un sólido amarillo y una mezcla 1/1 de estereoisómeros trans.

Ejemplo 39F

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

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

Ejemplo 39G

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

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

Ejemplo 39H

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

Se disolvió el producto del Ejemplo 39G (285 mg, 0,502 mmol), ácido (S)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (162 mg, 0,753 mmol), HATU (305 mg, 0,803 mmol) y base de Hunig (0,263 ml, 1,506 mmol) en DMSO (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Se agregó diclorometano (50 ml) seguido por extracción con agua (2 x 50 ml), el extracto orgánico se secó, se concentró y el residuo se disolvió en metanol (10 ml) seguido por la adición de carbonato de potasio (400 mg, 2,89 mmol) y se agitó la solución amarillo brillante solución a temperatura ambiente por 30 min. La solución luego

se filtró y el material filtrado se concentró para dar un aceite, el cual se disolvió en una mezcla 95/5 de diclorometano/metanol (50 ml) y se extrajo con agua (20 ml). El extracto orgánico se secó y se concentró para dar el producto del título (350 mg, 91%) como un sólido amarillo claro y una mezcla 1/1 de estereoisómeros.

Ejemplo 39I

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

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

Ejemplo 39J

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

y

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

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

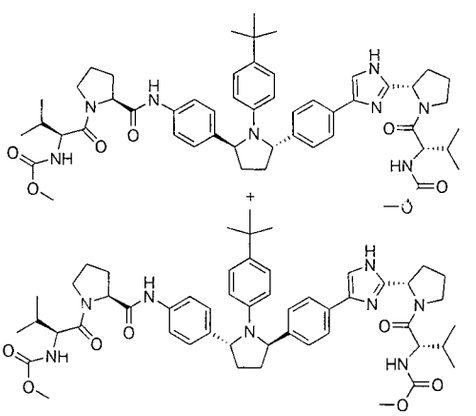
nM en ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 40

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

y

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



Ejemplo 40A

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

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

Ejemplo 40B

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

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

Ejemplo 40C

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

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

Ejemplo 40D

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

Al producto del Ejemplo 40C (1,37 g, 2,153 mmol), en etanol (10 ml) y THF (10 ml) luego se agregó óxido de platino(IV) (196 mg, 0,862 mmol) y un globo de hidrógeno y se agitó la solución a temperatura ambiente por 48 h. La reacción luego se trató de acuerdo al procedimiento en Ejemplo 39G para dar el compuesto del título (1,3 g, 100%) como una mezcla de estereoisómeros.

Ejemplo 40E

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

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

Ejemplo 40F

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

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

Ejemplo 40G

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

(ACD v12)

y

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

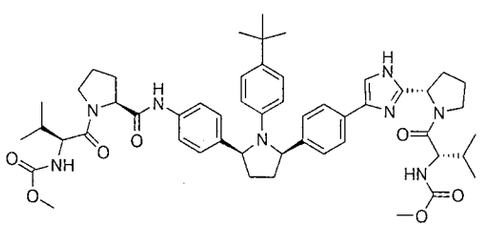
(ACD v12)

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

Ejemplo 41

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

(ACD v12)



Al producto del Ejemplo 40F (493 mg, 0,818 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (430 mg, 2,454 mmol), HATU (1088 mg, 2,86 mmol) en DMSO (8,2 ml) y base de Hunig (1,5 ml, 8,59 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo al procedimiento en Ejemplo 39J luego el residuo se diluyó con acetonitrilo y agua (TFA al 0,1%) y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18), eluyendo con 10-100% acetonitrilo en agua (TFA al 0,1%) para dar el compuesto del título (80 mg, 11% de rendimiento, sólido blanco). ^{1}H RMN (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,89 - 1,04 (m, 12 H), 1,20 (s, 9 H), 1,86 - 2,12 (m, 10 H), 2,15 - 2,27 (m, 3 H), 2,43 - 2,49 (m, 2 H), 3,60 (s, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 3,66 - 3,74 (m, 1 H), 3,81 - 3,93 (m, 2 H), 4,06 - 4,15 (m, 2 H), 4,52 (dd, *J*=7,86, 4,61 Hz, 1 H), 4,74 (d, *J*=5,20 Hz, 2 H), 5,14 (dd, *J*=6,99, 3,31 Hz, 1 H), 6,40 (d, *J*=8,78 Hz, 2 H), 7,06 - 7,11 (m, 2 H), 7,32 - 7,41 (m, 2 H), 7,47 (d,

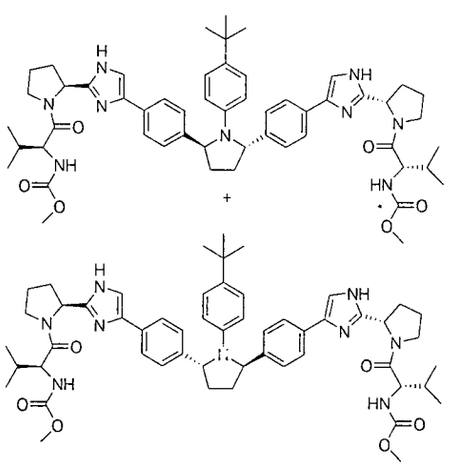
J=1,73 Hz, 1 H), 7,51 (d, *J*=7,81 Hz, 4 H), 7,65 (d, *J*=8,46 Hz, 2 H), 7,77 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 10,10 (s, 1 H) ,11,76 (s, 1 H). El compuesto del título mostró un valor de EC_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 42

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(1H-imidazol-4,2-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'-(4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



Ejemplo 42A

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

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

Ejemplo 42B

dimetansulfonato de 1,4-bis(4-bromofenil)butan-1,4-diilo

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

Ejemplo 42C

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

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

Ejemplo 42D

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

Se disolvió el producto del Ejemplo 42C (3,88 g, 7,56 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (6,72 g, 26,5 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)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 nitrógeno gaseoso a través de la solución por 10 min, luego se calentó a 85 ^{0}C por 1 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente luego se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo (20 ml), el material filtrado se secó, luego se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de solvente de 0-10% acetato de etilo en hexano seguido por trituración del sólido resultante con éter dietílico para dar el compuesto del título (1,14 g, 25%) como una mezcla 1/1 de estereoisómeros trans.

Ejemplo 42E

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

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

Ejemplo 42F

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

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

Ejemplo 42G

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-

diil)dicarbamato de dimetilo

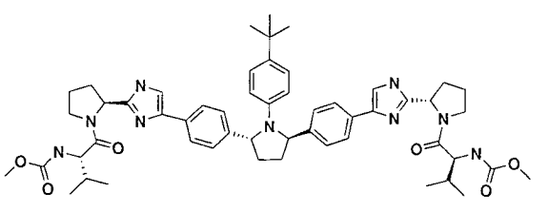
y

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

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

Ejemplo 43

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

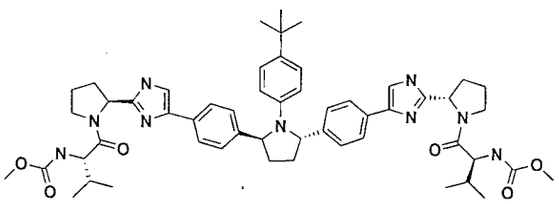


El producto del Ejemplo 42G se purificó mediante cromatografía quiral en una columna Chiralpak IB eluyendo con una mezcla de hexano/THF/MeOH (80/10/10). El compuesto del título fue el primero de 2 diastereómeros en eluir. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,78 - 0,92 (m, 12 H), 1,09 (s, 9 H), 1,63 - 1,74 (m, 2 H), 1,85 - 2,00 (m, 6 H), 2,05 - 2,16 (m, 2 H), 3,44 - 3,50 (m, 4 H), 3,52 (s, 6 H), 3,70 - 3,82 (m, 4 H), 4,02 - 4,09 (m, 2 H), 5,04 (dd, J=6,67, 3,20 Hz, 2 H), 5,19 (t, J=6,18 Hz, 2 H), 6,21 (d, J=8,57 Hz,

2 H), 6,91 (dd, J=7,16, 1,63 Hz, 2 H), 7,14 (dd, J=8,19, 2,22 Hz, 4 H), 7,20 - 7,30 (m, 2 H), 7,36 (d, J=1,19 Hz, 2 H), 7,61 (d, J=8,13 Hz, 4 H), 11,67 (d, J=4,01 Hz, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de EC_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 44

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



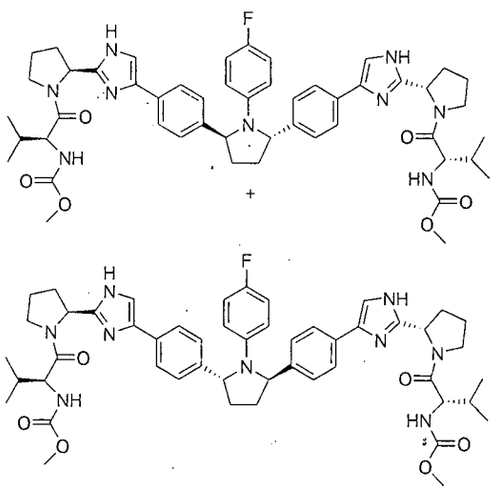
El producto del Ejemplo 42G se purificó mediante cromatografía quiral en una columna Chiralpak IB eluyendo con una mezcla de hexano/THF/MeOH (80/10/10). El compuesto del título fue el segundo de 2 diastereómeros en eluir. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,78 - 0,92 (m, 12 H), 1,09 (s, 9 H), 1,63 -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

Ejemplo 45

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



Ejemplo 45A

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

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

Ejemplo 45B

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

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

Ejemplo 45C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(1H-imidazol-4,2-diil))dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

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

Ejemplo 45D

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

Se disolvió el producto del Ejemplo 45C (150 mg, 0,19 mmol) en diclorometano (1 ml) y TFA (1 ml) y se agitó la solución a temperatura ambiente por 1 h luego se concentró la mezcla bajo alto vacío para dar un sólido que se diluyó con acetonitrilo y agua (TFA al 0,1%) y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18), eluyendo con 10-100% acetonitrilo en agua (TFA al 0,1%) para dar el compuesto del título (62 mg, 55% de

rendimiento) como una mezcla 1/1 de diastereómeros trans que eluyó antes que el isómero cis.

Ejemplo 45E

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

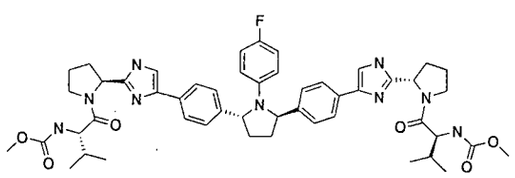
y

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

A una mezcla del producto del Ejemplo 45D (47 mg, 0,08 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (29 mg, 0,168 mmol), y HATU (61 mg, 0,16 mmol) en DMSO (0,8 ml) se agregó base de Hunig (0,035 ml, 0,2 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo al procedimiento en Ejemplo 39J luego el residuo se diluyó con acetonitrilo y agua (TFA al 0,1%) y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18), eluyendo con 10-100% acetonitrilo en agua (TFA al 0,1%) para dar el compuesto del título (54 mg, 75% de rendimiento, sólido blanco) como una mezcla 1/1 de diastereómeros . ^{1}H RMN (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 11,62 - 12,13 (m, 2 H), 7,59 - 7,71 (m, *J*=8,13 Hz, 3 H), 7,46 - 7,57 (m, *J*=8,24 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J*=1,84 Hz, 2 H), 7,10 - 7,32 (m, 6 H), 6,72 - 6,83 (m, 2 H), 6,19 - 6,31 (m, 2 H), 5,17 - 5,28 (m, 2 H), 5,02 - 5,11 (m, *J*=6,72 Hz, 2 H), 4,05 (t, *J*=8,40 Hz, 2 H), 3,71 - 3,85 (m, 4 H), 3,53 (s, 6 H), 2,05 - 2,21 (m, 4 H), 1,94 (s, 6 H), 1,64 - 1,78 (m, 2 H), 0,77 - 0,95 (m, 12 H). El compuesto del título mostró un valor de EC_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 46

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

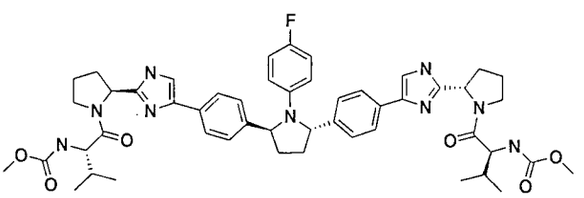


El producto del Ejemplo 45E se purificó mediante cromatografía quiral en una columna Chiralpak IB eluyendo con una mezcla de hexano/THF/MeOH (85/7,5/7,5). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 11,62 - 12,13 (m, 2 H), 7,59 - 7,71 (m, *J*=8,13 Hz, 3 H), 7,46 - 7,57 (m, *J*=8,24 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J*=1,84 Hz, 2 H), 7,10 - 7,32 (m, 6 H), 6,72 - 6,83

(m, 2 H), 6,19 - 6,31 (m, 2 H), 5,17 - 5,28 (m, 2 H), 5,02 - 5,11 (m, *J*=6,72 Hz, 2 H), 4,05 (t, *J*=8,40 Hz, 2 H), 3,71 - 3,85 (m, 4 H), 3,53 (s, 6 H), 2,05 - 2,21 (m, 4 H), 1,94 (s, 6 H), 1,64 - 1,78 (m, 2 H), 0,77 - 0,95 (m, 12 H). El compuesto del título mostró un valor de EC_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 47

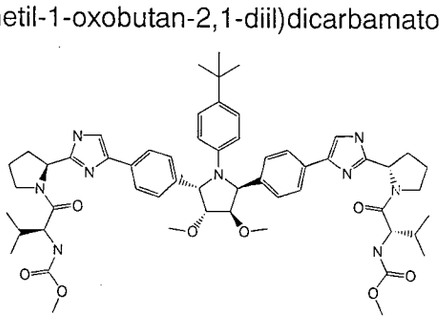
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



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

Ejemplo 48

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-3,4-dimetoxipirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



Ejemplo 48A

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

A una solución de (1R,1'R)-1,1'-((4R,5R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-diil)dietan-1,2-diol (200 mg, 0,90 mmol) en metanol (6 ml) y diclorometano (3 ml) se agregó diacetato

de yodobenceno (696 mg, 2,16 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente por 5 h. La solución se concentró y al residuo se agregó H_2SO_4 al 0,1M (4 ml) y la agitación se continuó a temperatura ambiente por 18 h. El pH se ajustó a ~6 con $NaHCO_3$ sólido, y se agregó 4-tert-butilanilina (287 µl, 1,80 mmol) seguido por ácido 4-benciloxifenilborónico (369 mg, 1,62 mmol) y alcohol hexafluoroisopropílico (4 ml) y se agitó a 60 °C por 2 h. El solvente se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con H_2O, K_3PO_4 0,33M, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar producto crudo el cual se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-20% acetato de etilo/diclorometano para dar compuesto del título (249 mg, 46%).

Ejemplo 48B

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

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

Ejemplo 48C

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

A una solución del producto del Ejemplo 48B (168 mg, 0,268mmol) en acetato de etilo (3 ml) se agregó paladio sobre carbono al 10% (17 mg) y el recipiente se evacuó y se llenó con gas H_2. La solución se agitó bajo un globo de gas H_2 gas por 20 h, se filtró a través de Celite, y se lavó con acetato de etilo y metanol. El material filtrado se concentró y el residuo se azeotropeó con éter para dar compuesto del título (120 mg, 100%) como un sólido blanco.

Ejemplo 48D

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

A una solución del producto del Ejemplo 48C (117 mg, 0,261 mmol) en DMF (1,3 ml) se agregó K_2CO_3 (81 mg, 0,588 mmol) y fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonilo (0,101 ml, 0,575 mmol) y la solución se agitó a 100 °C por 1 h. La solución fría se diluyó con acetato de etilo, se lavó con H_2O, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar un aceite el cual se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-20% acetato de etilo/hexano para dar compuesto del título (195 mg, 73,7

% de rendimiento).

Ejemplo 48E

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

A un tubo de presión se agregó el producto del Ejemplo 48D (193 mg, 0,191 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (102 mg, 0,401 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (X-Phos) (14,55 mg, 0,031 mmol), acetato de potasio (112 mg, 1,145 mmol), y dioxano (1,5 ml) y la solución se desgasificó con gas N_2 por 30 min. Se agregó tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (6,99 mg, 7,63 µmol) y la desgasificación se continuó otros 10 min. El tubo se selló y se calentó con agitación a 100 °C durante la noche. La solución fría se diluyó con acetato de etilo, se lavó con H_2O, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el material filtrado se trató con 3-(mercaptopropilo) gel de sílice por 1 h. La solución se filtró y el solvente se eliminó para dar un sólido amarillo el cual se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-20% acetato de etilo/hexano para dar compuesto del título (99 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 48F

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

En un tubo sellado se combinó el producto del Ejemplo 48E (97 mg, 0,145 mmol), el producto del Ejemplo 26D (115 mg, 0,363 mmol), 1 M Na_2CO_3 (0,363 ml, 0,363 mmol), EtOH (1,0 ml) y tolueno (1,0 ml) y la solución se desgasificó con N2 gas por 30 min. Se agregó complejo 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocenodicloro paladio(II) diclorometano (10,63 mg, 0,015 mmol) y la desgasificación se continuó otros 10 min. El tubo se selló y se calentó a 100 °C por 3 h. La solución fría se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de Celite y el residuo se lavó con acetato de etilo. El material filtrado se concentró al vacío y el material resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice usando una columna de 12g de sílice eluyendo con 0-2% metanol/diclorometano para dar compuesto del título (85 mg, 66,1 % de rendimiento).

Ejemplo 48G

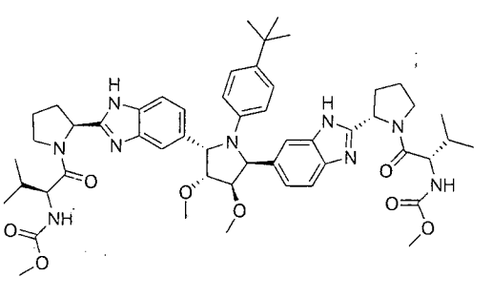
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-3,4-dimetoxipirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

A una solución del producto del Ejemplo 48F (83 mg, 0,094 mmol) en diclorometano (1,0 ml) se agregó TFA (1,0 ml, 12,98 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente por 1 h. El solvente se concentró y el residuo se azeotropeó 2

veces con diclorometano. El residuo se colocó bajo vacío por 1 h para eliminar los restos finales de TFA. A este residuo (64,2 mg, 0,094 mmol) se agregó DMSO (500 µl) seguido por ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (41,1 mg, 0,234 mmol), HATU (89 mg, 0,234 mmol) y base de hunig (82 µl, 0,469 mmol). se verificó el pH y se agregó más base de Hunig para ajustar el pH a ~9. La agitación se continuó a temperatura ambiente por 1 h. La solución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con H_2O, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar un residuo crudo. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-4% metanol/diclorometano a lo largo de 60 min para dar compuesto del título (7,5 mg, 8,01 % de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 0,86 (s, 12H) 1,13 (s, 9H) 1,86-2,02 (m, 2H) 2,02-2,12 (m, 2H) 2,12-2,25 (m, 2H) 2,25-2,41 (m, 1H) 2,90-3,17 (m, 2H) 3,43 (s, 6H) 3,53-3,65 (m, 2H) 3,70 (s, 6H) 3,74-3,89 (m, 2H) 4,16-4,26 (m, 2H) 4,26-4,37 (m, 1H) 5,18-5,26 (m, 2H) 5,26-5,32 (m, 2H) 5,33-5,41 (m, 2H) 6,28 (d, J=8,78 Hz, 2H) 6,89-6,99 (m, 2H) 7,16 (s, 2H) 7,20 (s, 2H) 7,22 (s, 2H) 7,26 (s, 4H) 7,30-7,48 (br s, 1H) 7,58-7,82 (br s, 2H) 10,08-10,42 (br s, 1H). El compuesto del título mostró un valor de EC_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 49

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



Ejemplo 49A

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

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

Ejemplo 49B

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

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

Ejemplo 49C

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

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

Ejemplo 49D

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

En un tubo de presión resellable, se desgasificó una solución del compuesto de Ejemplo 49C (2,24 g, 4,51 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,26 g, 4,96 mmol), y acetato de potasio (1,33 g, 13,53 mmol) en dioxano seco (23 ml) rociando con nitrógeno por 30 min. La solución se trató con complejo cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) diclorometano (111 mg, 0,14 mmol) seguido por desgasificación por otros 5 min. El tubo de presión se selló y se calentó a 90 °C por 4 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con acetato de etilo, seguido por extracción con agua y solución saturada de cloruro de sodio. La solución se secó (Na_2SO_4) y se agitó por 1 h con 3-mercaptopropilo) gel de sílice. Luego de la filtración y concentración al vacío el aceite marrón se cromatografió sobre un cartucho de gel de sílice de 100 g, eluyendo con 15-70% acetato de etilo en diclorometano. Estos procedimientos dieron el producto (1,99 g, 81%) como una espuma rígida blanca.

Ejemplo 49E

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

Una solución de 2,3-O-isopropiliden-D-mannitol (144 mg, 0,65 mmol) y iodobencenodiacetato (501 mg, 1,56 mmol) en 2:1 metanol-diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente por 5 h. La mezcla se concentró al vacío para dar una pasta blanca y luego se suspendió en solución 0,1 M de ácido sulfúrico (1,0 ml) seguido por agitación a temperatura ambiente por 18 h. La solución se ajustó a pH 6 mediante la adición de bicarbonato de sodio sólido seguido por la adición de 4-tert-butilanilina (206 µL, 193 mg, 1,30 mmol) el producto del Ejemplo 49D (634 mg, 1,17 mmol) y alcohol hexafluoroisopropílico (2,6 ml). La solución luego se calentó a 70 °C por 5 h. La solución se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con solución de fosfato de potasio tribásico 0,33 M y solución saturada de cloruro de sodio. El secado (Na_2SO_4) y concentración al vacío dio un aceite marrón, el cual se cromatografió sobre un cartucho de 50g de gel de sílice, eluyendo con 15-85% acetato de etilo en diclorometano. Estos procedimientos dieron el boronato recuperado (208 mg) como un aceite marrón viscoso. La columna luego se eluyó nuevamente con 0-20% metanol en diclorometano para dar el producto (159 mg, 23%) como un sólido marrón.

Ejemplo 49F

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

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

Ejemplo 49G

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

pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol)

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

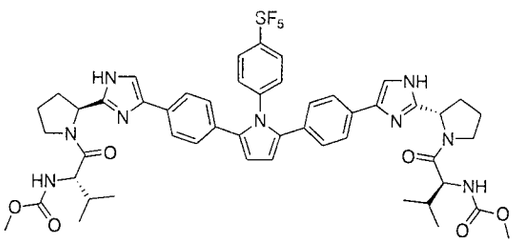
Ejemplo 49H

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

Una solución del compuesto de Ejemplo 49G (29 mg, 0,046 mmol), hidrato de HOBt (18 mg, 0,114 mmol), EDAC (22 mg, 0,114 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (20 mg, 0,114 mmol) en DMF seco (0,5 ml) a 0 °C se trató con N-metilmorfolina (15 µL, 14 mg, 0,137 mmol) seguido por agitación a 0 °C por 30 min y calentamiento a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua (3 x) y solución saturada de cloruro de sodio. El secado (Na_2SO_4) y concentración al vacío dio un aceite el cual se disolvió en metanol y se trató con una pequeña cantidad de carbonato de potasio. Luego de agitar 1 h, la mezcla se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite amarillo, el cual se cromatografió sobre un cartucho de 25 g de gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-15% en diclorometano para dar el producto (14 mg, 32%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,39 (m, 4 H), 7,30 (m, 4 H), 7,07 (t, J = 9,1 Hz, 2 H), 6,87 (m, 2 H), 6,31 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 5,54 (m, 2 H), 5,14 (dd, J = 7,6, 4,6 Hz, 2 H), 4,14 (m, 2 H), 3,77 (m, 4 H), 3,51 (m, 6 H), 3,28 (m, 6 H), 2,15 (m, 4 H), 1,04 (s, 9 H), 0,86 (m, 12 H). El compuesto del título mostró un valor de EC_{50} de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1 nM en ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 50

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-(pentafluorotio)fenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



Ejemplo 50A

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

El compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 26E usando los métodos del Ejemplo 26F sustituyendo pentafluoruro de 4-aminofenilazufre en lugar de 4-tert-butilanilina para dar el compuesto deseado.

Ejemplo 50B

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

El compuesto del título se preparó usando los métodos del Ejemplo 26G utilizando el producto del Ejemplo 50A en lugar del producto del Ejemplo 26F para dar el compuesto deseado.

Ejemplo 50C

2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-(pentafluorotio)fenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(1H-imidazol-4,2-diil))dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó usando los métodos del Ejemplo 26H utilizando el producto del Ejemplo 50B en lugar del producto del Ejemplo 26G para dar el compuesto deseado.

Ejemplo 50D

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

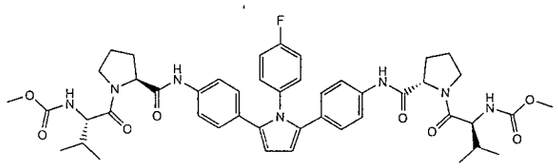
Compuesto del título se preparó usando los métodos del Ejemplo 26I utilizando el producto del Ejemplo 50C en lugar del producto del Ejemplo 26H para dar el compuesto deseado.

Ejemplo 50E

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-(pentafluorotio)fenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

Compuesto del título se preparó usando los métodos del Ejemplo 26J utilizando el producto del Ejemplo 50D en lugar del producto del Ejemplo 26I para dar el compuesto deseado. ^{1}HNMR (DMSO-d6; 400 MHz): δ 11,75 (br s, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,56 (app d, J=8,35 Hz, 4H), 7,45 (br s, 2H), 7,27 (m, 4H), 6,96 (app d, J=8,35 Hz, 4H), 6,50 (s, 2H),

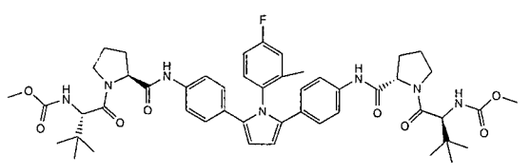
5,04 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,78 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,11-1,85 (m, 10H), 0,86 (d, J=6,72 Hz, 6H), 0,82 (d, J=6,72 Hz, 6H). El compuesto del título mostró un valor de EC_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%.



Ejemplo 51

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

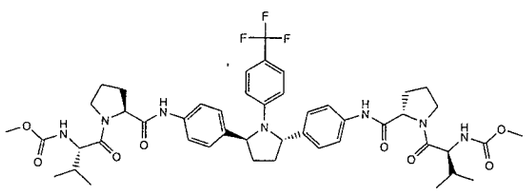
Se procesó Ejemplo 19D (150 mg) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico usando el método de Ejemplo 19E (utilizando DMF como solvente) para dar el compuesto del título el cual se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice con gradiente (30-70% EtOAc en hexanos)(70 mg). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ 9,76 (s, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,7, 4H), 7,06 (d, *J* = 8,4, 2H), 6,92 (t, *J* = 8,7, 2H), 6,83 (dd, *J* = 5,0, 8,9, 2H), 6,71 (d, *J* = 8,7, 4H), 6,14 (s, 2H), 4,15 (dd, *J* = 5,1, 7,9, 2H), 3,77 (t, *J* = 8,5, 2H), 3,59 – 3,50 (m, 2H), 3,40 – 3,31 (m, 2H), 3,27 (s, 6H), 1,95 – 1,82 (m, 2H), 1,79 – 1,52 (m, 8H), 0,67 (d, *J* = 6,8, 6H), 0,62 (d, *J* = 6,7, 6H). MS (ESI; M+H) m/z = 853.



Ejemplo 52

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

Se procesó Ejemplo 1A usando 4-fluoro-2-metilanilina y los métodos de los Ejemplos 19A, 19B, 19C, 19D, y 51 (se usó ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 9,98 (s, 2H), 7,44 – 7,36 (m, 5H), 7,09 – 6,96 (m, 8H), 6,42 (s, 2H), 4,39 (dd, *J* = 5,5, 8,1, 2H), 4,19 (d, *J* = 8,7, 2H), 3,80 – 3,70 (m, 2H), 3,65 – 3,56 (m, 2H), 3,52 (s, 6H), 2,20 – 2,06 (m, 2H), 1,97 – 1,91 (m, 2H), 1,90 – 1,76 (m, 4H), 1,63 (s, 3H), 0,94 (s, 18H). MS (ESI; M+H) m/z = 895.



Ejemplo 53

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

Ejemplo 53A

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

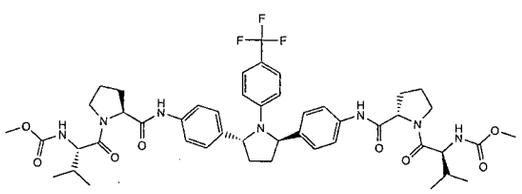
({(2R,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

A una solución del producto del Ejemplo 23B (84 mg, 0,142 mmol) en DMSO (1,5 ml) se agregó ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (62,2 mg, 0,355 mmol), HATU (135 mg, 0,355 mmol), y base de Hunig (0,074 ml, 0,426 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 90 min y luego se particionó entre H_2O (1 ml) y EtOAc (2 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El agente de secado se retiró por filtración, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice usando un gradiente de solvente de 1-3% MeOH en CH_2Cl_2 para dar los compuestos del título como una mezcla 1:1.

Ejemplo 53B

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

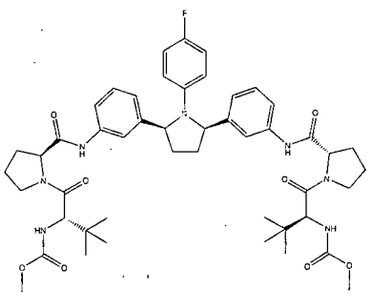
El producto del Ejemplo 53A se separó en una columna Chiralpak AD-H usando 1:1 hexanos:(1:1 EtOH:2-PrOH). El compuesto del título fue el primer componente en eluir. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,88 (d, *J*=6,61 Hz, 6 H), 0,93 (d, *J*=6,61 Hz, 6 H), 1,63 - 1,72 (m, 2 H), 1,78 - 2,06 (m, 8 H), 2,06 - 2,20 (m, 2 H), 3,52 (s, 6 H), 3,56 - 3,67 (m, 2 H), 3,73 - 3,86 (m, 2 H), 4,03 (t, *J*=8,51 Hz, 2 H), 4,42 (dd, *J*=7,92, 4,88 Hz, 2 H), 5,27 (d, *J*=6,61 Hz, 2 H), 6,36 (d, *J*=8,67 Hz, 2 H), 7,14 (d, *J*=8,57 Hz, 4 H), 7,25 (d, *J*=8,89 Hz, 2 H), 7,31 (d, *J*=8,35 Hz, 2 H), 7,52 (d, *J*=8,57 Hz, 4 H), 10,01 (s, 2 H); MS (ESI) m/z 906,3 $(M+H)^+$.



Ejemplo 54

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

El producto del Ejemplo 53A se separó en una columna Chiralpak AD-H usando 1:1 hexanos:(1:1 EtOH:2-PrOH). El compuesto del título fue el segundo componente en eluir. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,87 (d, *J*=6,61 Hz, 6 H), 0,92 (d, *J*=6,72 Hz, 6 H), 1,64 - 1,74 (m, 2 H), 1,78 - 2,06 (m, 8 H), 2,06 - 2,22 (m, 2 H), 3,52 (s, 6 H), 3,56 - 3,67 (m, 2 H), 3,75 - 3,86 (m, 2 H), 3,97 - 4,08 (m, 2 H), 4,37 - 4,48 (m, 2 H), 5,28 (d, *J*=6,51 Hz, 2 H), 6,36 (d, *J*=8,78 Hz, 2 H), 7,14 (d, *J*=8,57 Hz, 4 H), 7,25 (d, *J*=8,89 Hz, 2 H), 7,30 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 7,52 (d, *J*=8,57 Hz, 4 H), 10,01 (s, 2 H); MS (ESI) m/z 906,3 $(M+H)^+$.



Ejemplo 55

([(2R,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-3,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 55A

1,4-bis(3-nitrofenil)butan-1,4-diona

Se agitó cloruro de cinc(II) anhidro (5,42 g, 39,7 mmol) en benceno seco (50 ml) bajo nitrógeno mientras se agregaba dietilamina (3,10 ml, 29,8 mmol) y t-butanol (2,85 ml, 29,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 90 min para dar una solución turbia. A esto se agregó 1-(3-nitrofenil)etanona (4,97g, 29,8mmol) seguido por 2-bromo-1-(3-nitrofenil)etanona (5,00g, 19,87mmol) y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. Luego se eliminó una gran porción del benceno por decantación. La mezcla resultante luego se trató con ácido sulfúrico al 5% (25mL) en un embudo de separación y la fase acuosa se retiró. La fase orgánica se lavó con agua (2x25mL). Un tercer lavado resultó en una emulsión. Los contenidos del embudo se vaciaron en un volumen grande de agua (750mL) al cual se agregó cloruro de sodio y la mezcla de aceite en agua se agitó rápidamente. Se agregó metanol (75mL) en porciones para intentar dispersar el aceite y promover la solidificación del producto. Luego de casi cuarenta y ocho horas de agitación el producto solidificó y se recogió mediante filtración al vacío. La torta de filtrado se lavó con agua, se secó primero en aire y luego en un horno

de vacío a 55 °C para dar el compuesto del título (5,85g, 90% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido que se usó directamente en el siguiente paso.

Ejemplo 55B

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

Se agregó borhidruro de sodio (0,6173 g, 17,74 mmol) a una suspensión de Ejemplo 55A (2,71 g, 8,26 mmol) en etanol (150 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La reacción se detuvo con agua (~50 ml) y se concentró para dar una pasta la cual se colocó en 1:1 MeOH:THF. Esta suspensión se filtró a través de un tapón de celite y se concentró. El residuo se colocó en tolueno y se calentó con agitación para formar una pasta blanca la cual luego se sonicó y raspó hasta que se formó un sólido filtrable. Esto se filtró, se enjuagó con tolueno y se secó bajo vacío para dar 2,84 g (100%) del compuesto del título como un sólido blanco opaco. MS (DCI) *m/z* 350 $(M+NH_4)^+$.

Ejemplo 55C

dimetansulfonato de 1,4-bis(3-nitrofenil)butan-1,4-diilo

Se agregó cloruro de metansulfonilo (0,3 ml, 3,87 mmol) por goteo a una solución fría (0 °C) de Ejemplo 55B (0,5089 g, 1,531 mmol) y trietilamina (0,65 ml, 4,66 mmol) en THF (10 ml). La reacción se retiró del baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. El solvente se eliminó bajo vacío para dar el compuesto del título como un sólido que se usó sin purificación.

Ejemplo 55D

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

Se mezcló Ejemplo 55C (0,733 g, 1,5 mmol) con 4-fluoroanilina (1,5 ml, 15,63 mmol) y DMF (3 ml). La reacción se agitó a 50 °C por 24 horas. La mezcla de la reacción se particionó entre EtOAc y agua. La porción orgánica se lavó con agua (2 x), salmuera (1 x), se secó ($MgSO_4$), se concentró. La purificación mediante cromatografía flash (gel de sílice, EtOAc al 0-50%/Hexanos). El material se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl 1 M (2 x) para eliminar anilina residual, agua (1 x), NaHCO3 acuoso saturado (1 x) y salmuera (1 x) se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar el compuesto del título como una mezcla de isómeros cis y trans (0,45 g, 73%).

Ejemplo 55E

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

Una suspensión de Pd/C (0,0527 g, 0,050 mmol) en THF (2 ml) se agregó a una solución de Ejemplo 55D (0,45 g, 1,105 mmol) en THF (7 ml)/EtOH (7 ml) bajo N_2. Se hizo pasar H_2 por recipiente y se agitó bajo 1 atm de H_2 por 20 horas. La reacción se filtró a través de un tapón de celite, se enjuagó con ~100 ml (1:1 EtOH:THF) y el solvente se eliminó bajo

vacío. El material se usó sin purificación. MS (DCI) *m/z* 348 $(M+H)^+$.

Ejemplo 55F

(2S,2'S)-2,2'-(3,3'-((2S,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(3,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

Se agregó diisopropiletilamina (0,8 ml, 4,58 mmol) a una mezcla de Ejemplo 55E (0,382 g, 1,1 mmol), ácido (S)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (0,5950 g, 2,76 mmol) y HATU (0,9196 g, 2,419 mmol) en diclorometano (12 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hr, se diluyó con diclorometano, se lavó con agua (2 x), salmuera (1 x), se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar un residuo marrón. El residuo se colocó en éter, se sonicó y se filtró para dar el compuesto del título como un sólido color tostado. Los isómeros trans permanecieron en la solución de éter y se describen más adelante en Ejemplo 83. LC/MS temperatura ambiente 2,27 *m/z* 742 $(M+H)^+$.

Ejemplo 55G

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

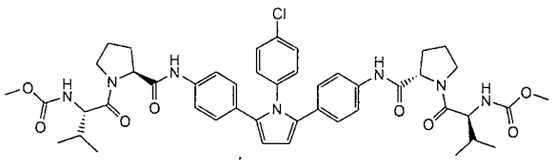
Se agregó TFA (3 ml, 38,9 mmol) a una solución de Ejemplo 55F (0,4033 g, 0,544 mmol) en diclorometano (10 ml). Luego de 90 minutos la reacción se concentró. El residuo se disolvió en forma consecutiva en y se concentró al vacío a partir de los siguientes solventes: diclorometano (2x), metanol (2x), y éter (1x). El semisólido se colocó en diclorometano y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x) agua (1x) salmuera (1x) se secó ($MgSO_4$) y se filtró para dar el compuesto del título. LC/MS temperatura ambiente 1,31 *m/z* 542 $(M+H)^+$.

Ejemplo 55H

([(2R,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-3,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Se agregó diisopropiletilamina (0,5 ml, 2,86 mmol) a una mezcla de Ejemplo 55G, ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3,3-dimetil-butírico (0,2600 g, 1,374 mmol) y HATU (0,4527 g, 1,191 mmol) en diclorometano(15 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua (2x), salmuera (1x), se secó ($MgSO_4$), se concentró y se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 0-30% EtOAc/diclorometano) para dar 0,14 g (30%) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 0,96 (s, 9H), 0,98 (s, 9H), 2,06 - 1,71 (m, 8H), 2,25 - 2,07 (m, 2H), 2,42 (t, J = 7,1, 2H), 3,54 (d, J = 3,2, 6H), 3,72 - 3,59 (m, 2H), 3,86 - 3,72 (m, 2H), 4,22 (d, J = 8,9, 2H), 4,51 - 4,37 (m, 2H), 4,69 (t, J = 11,9, 2H), 6,42 - 6,28 (m, 2H), 6,96 - 6,83 (m, 2H), 7,08 (t, J = 8,5, 2H), 7,39 - 7,18 (m, 4H), 7,76 - 7,54 (m, 4H), 10,03 (d, J = 9,8, 2H).

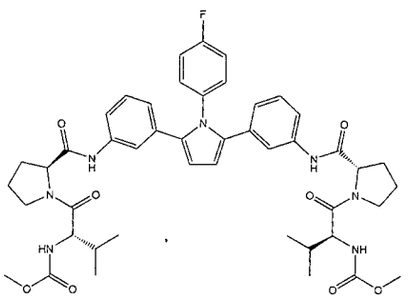
MS (ESI) *m/z* 884 $(M+H)^+$, 882 $(M-H)^+$.



Ejemplo 56

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

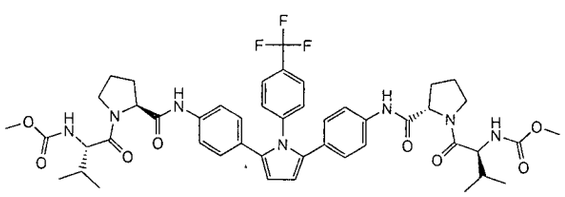
Se procesó Ejemplo 1A usando 4-cloroanilina y los métodos de los Ejemplos 19A, 19B, 19C, 19D, y 51 para dar el compuesto del título (72 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,00 (s, 2H), 7,45 – 7,36 (m, 6H), 7,31 (d, *J* = 8,3, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,4, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,6, 4H), 6,39 (s, 2H), 4,44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



Ejemplo 57

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

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



Ejemplo 58

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

diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 58A

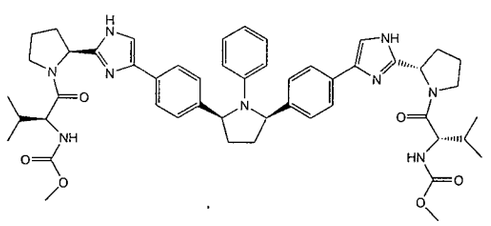
2,5-bis(4-nitrofenil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol

A una lechada del producto del Ejemplo 1A (1,00 g, 3,05 mmol) en ácido acético (30 ml) se agregó 4-(trifluorometil)anilina (1,9 ml, 15 mmol). La mezcla se calentó a 170 °C por 15 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla fría se diluyó con agua y éter dietílico y se agitó enérgicamente por 15 minutos y luego se filtró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de solvente de acetato de etilo al 0-30% en hexano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentró bajo presión reducida y luego se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título (110 mg, 8% de rendimiento).

Ejemplo 58B

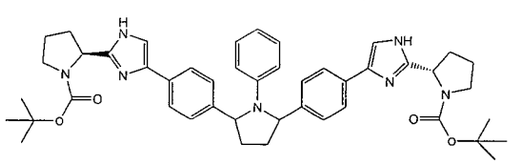
({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2,5-diil}bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

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



Ejemplo 59

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



Ejemplo 59A

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-fenilpirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(1H-imidazol-4,2-diil))dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

Ejemplo 42B y anilina se procesaron usando los métodos de Ejemplos 39D, 42D, y

42E para dar el compuesto del título como una mezcla de estereoisómeros. MS (ESI) m/z 770 (M+H)+.

Ejemplo 59B

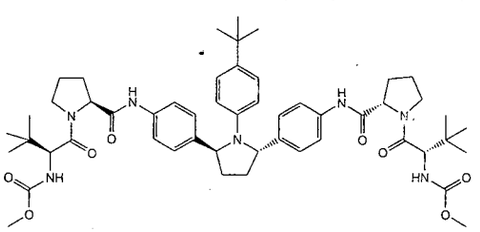
4,4'-{[(2*R*,5*S*)-1-fenilpirrolidin-2,5-diil]dibencen-4,1-diil}bis{2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-imidazol} (ACD v12)

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

Ejemplo 59C

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

El producto del Ejemplo 59B (9,8 mg, 0,012 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico (5,4 mg, 0,031 mmol) y HATU (10,3 mg, 0,027 mmol) en DMSO (1 ml) se agregó base de Hunig (0,017 ml, 0,098 mmol), y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hr. La mezcla de la reacción se particionó entre agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18), eluyendo con 10-100% acetonitrilo en agua (TFA al 0,1%) para dar 4,5 mg (41%) del compuesto del título. 1H RMN (Sal TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 14,50 (bs, 2 H), 7,99 (s, 2 H), 7,78 (m, 4 H), 7,65 (m, 4H), 7,32 (m, 2H), 7,02 (t, *J*=8,0 Hz, 2 H), 6,63 (t, *J*=7,4 Hz, 1 H), 6,40 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H), 5,11 (t, *J*=6,9 Hz, 2 H), 4,83 (m, 2H), 4,10 (t, *J*=7,7 Hz, 2 H), 3,82 (m, 6 H), 3,48 (s, 6 H), 2,40 (m, 2 H), 2,08 (m, 2 H), 2,00 (m, 6 H), 1,85 (m, 2 H), 0,85 (m, 2 H), 0,80 (m, 12 H); MS (ESI) m/z 884 (M+H)+.



Ejemplo 60

([(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-

diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 60A

([(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

y

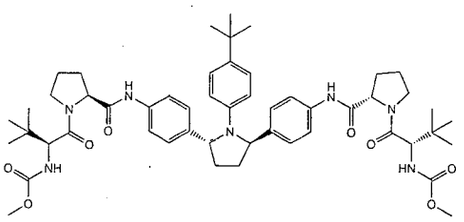
([(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 34D (29,0 mg, 0,05 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico (20,81 mg, 0,110 mmol), EDC (21,09 mg, 0,110 mmol), HOBT (16,85 mg, 0,110 mmol) y N-metilmorfolina (0,027 ml, 0,250 mmol) se combinaron en DMF (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla de la reacción 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/hexano (50% a 80%) para dar el compuesto del título (32 mg, 69%) como una mezcla de trans diastereómeros.

Ejemplo 60B

([(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

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

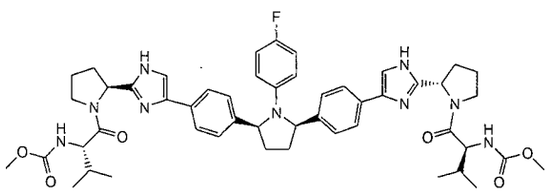


Ejemplo 61

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

El producto del Ejemplo 60A se purificó mediante cromatografía quiral en una columna

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



Ejemplo 62

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

Ejemplo 62A

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

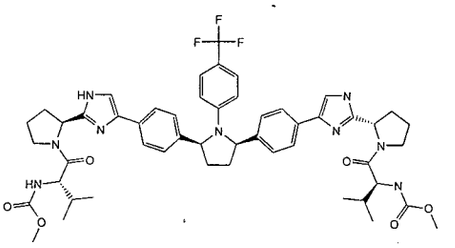
El producto del Ejemplo 45C (0,15 g, 0,190 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se trató con TFA (1 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1h y luego se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna en una columna de sílice C18 usando un gradiente de solvente de 10-100% CH_3CN en TFA acuoso al 0,1%. El isómero cis-pirrolidina deseado fue el segundo de 2 componentes en eluir. Las fracciones que contenían isómero cis puro se juntaron y se concentró al vacío. El residuo se particionó entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y una mezcla 3:1 de CH_2Cl_2:2-PrOH (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (32 mg, 28%).

Ejemplo 62B

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

El producto del Ejemplo 62A (32 mg, 54 mmol) se sometió al método descrito en Ejemplo 5D, utilizando ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico en lugar de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)butanoico, para dar el compuesto del título (34 mg, 69%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,78 - 0,93 (m, 12 H), 1,78 - 2,24 (m, 12 H), 2,37 - 2,46 (m, 2

H), 3,54 (s, 6 H), 3,68 - 3,87 (m, 4 H), 4,66 - 4,79 (m, 2 H), 5,02 - 5,13 (m, 2 H), 6,39 (dd, *J*=9,16, 4,50 Hz, 2 H), 6,81 - 6,92 (m, 2 H), 7,23 - 7,34 (m, 2 H), 7,39 - 7,80 (m, 12 H), 11,67 - 12,12 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 902,7 $(M+H)^+$.



Ejemplo 63

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

Ejemplo 63A

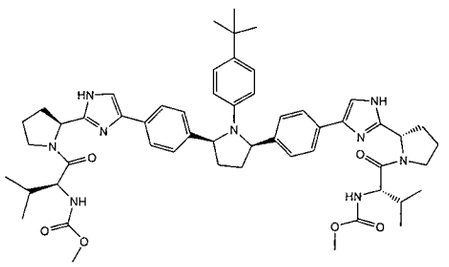
(2R,5S)-2,5-bis(4-bromofenil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina

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

Ejemplo 63B

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

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



Ejemplo 64

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

Ejemplo 64A

(2S,2'R)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(1H-imidazol) bis sal trifluoroacetato

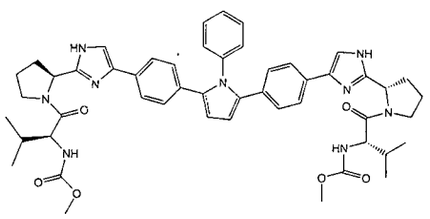
Ejemplo 42C se procesó usando los métodos de Ejemplos 42D, 42E, y 42F para dar una mezcla de isómeros cis/trans pirrolidina. La mezcla de estereoisómeros se disolvió en 10 ml de 80% (TFA al 0,1%/agua):20% CH_3CN y se aplicó a una columna C18 de 13 g de sílice. La columna se eluyó con un gradiente de TFA al 0,1%(ac):CH3CN; 80/20 a 50:50 a lo largo de 25 minutos, para dar el estereoisómero cis del compuesto del título como una sal trifluoroacetato sólida amarillo claro, 88,6 mg, 58%.

Ejemplo 64B

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

El producto del Ejemplo 64A se disolvió en 1 ml de DMF y se agregó por goteo a una solución fría (0-5 °C) con ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,41g, 0,232 mmol), HOBt (0,036g, 0,232 mmol), EDAC (0,045 g, 0,232 mmol) y 4-metilmorfolina (0,138g, 0,150 ml, 1,364 mmol) en 0,5 ml de DMF. El pH de la solución se midió y era de 8. La reacción se agitó a total de 3,5 hr en el baño de hielo. La mezcla de la reacción se diluyó con 50 ml de EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ al 10%, NaCl al 10%, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro(s), se filtró y el solvente se eliminó al vacío para dar un aceite rosáceo. El aceite se disolvió en 5 ml de CH_2Cl_2 y se aplicó a una columna de 12g de gel de sílice. La columna se eluyó con un gradiente de CH_2Cl_2/MeOH, 99/1 a 94/6 a lo largo de 25 minutos para dar el compuesto del título como un sólido blanco, 12,5 mg, 11%. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 0,85 (s, 12 H) 1,13 (s, 9 H) 1,95 (s, 6 H) 2,15 (s, 4 H) 2,50 (s, 3 H) 3,43 (s, 1 H) 3,54 (s, 5 H) 3,80 (s, 4 H) 4,05 (s, 2 H) 4,70 (s, 2 H) 5,07 (s, 1 H) 6,36 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 7,01 (s, 2 H) 7,28 (s, 2 H) 7,47 (s, 6 H) 7,70 (s, 4 H) 11,71 (s, 2 H) 12,09

(s, 2 H)ESI+:940,8



Ejemplo 65

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

Ejemplo 65A

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

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

Ejemplo 65B

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

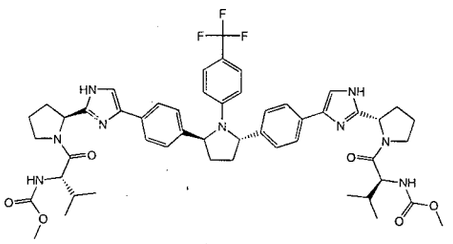
A una suspensión del producto del Ejemplo 65A (186 mg, 0,243 mmol) en dioxano (5 ml) se agregó HCl/dioxano (5 ml, 20 mmol). La mezcla se agitó por 30 minutos y luego se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como una sal clorhidrato.

Ejemplo 65C

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

Una solución que consistía en clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (90 mg, 0,47 mmol), hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (72 mg, 0,47 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (82 mg, 0,47 mmol) y 4-metilmorfolina (0,28 ml, 2,6 mmol) en DMF (1,6 ml) se enfrió en un baño de hielo. A esta mezcla se agregó por goteo una solución del producto del Ejemplo 65B (150 mg, 0,23 mmol) en DMF (0,5 ml). Se agregó 4-metilmorfolina adicional a la mezcla hasta que el pH se ajustó a 8. La reacción se agitó por 3,5 horas y luego el baño de hielo se retiró y la reacción se agitó por otras 16 horas. Luego se agregó agua a la mezcla de la reacción y el precipitado resultante se recuperó mediante filtración. El residuo se lavó con cantidades copiosas de agua seguido por éter dietílico. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de solvente de metanol al 0-5% en CH_2Cl_2 para dar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,12 –

11,64 (m, 2H), 7,57 – 7,45 (m, 4H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,36 – 7,29 (m, 3H), 7,29 – 7,05 (m,4H), 7,04 – 6,91 (m, 4H), 6,54 – 6,43 (m, 2H), 5,06 – 4,96 (m, 2H), 4,06 – 3,96 (m, 2H), 3,84 – 3,67 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 2,17 – 1,80 (m, 10H), 0,91 – 0,76 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 881.



Ejemplo 66

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

Ejemplo 66A

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

y

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

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

Ejemplo 66B

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

y

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

Los productos del Ejemplo 66A (500 mg, 0,952 mmol), bis(pinacolato)diboro (725 mg, 2,86 mmol), acetato de potasio (374 mg, 3,81 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (66,8 mg, 0,095 mmol) se combinaron en 1,2-dimetoxietano (10 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno por 15 minutos y se agitó a 85 °C por 2 horas. La

mezcla de la reacción se particionó entre acetato de etilo y HCl 1M. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano a acetato de etilo/hexano (10%) para dar un sólido el cual se trituró con diclorometano/hexano (1:3) para dar los compuestos del título (370 mg, 63%).

Ejemplo 66C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(1H-imidazol-4,2-diil))dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

y

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(1H-imidazol-4,2-diil))dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

Los productos del Ejemplo 66B (257 mg, 0,415 mmol), el producto del Ejemplo 26D (341 mg, 1,079 mmol), fosfato de potasio tribásico (352 mg, 1,660 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-tert-butilfosfin)ferrocenopaladio (27,0 mg, 0,041 mmol) se combinaron en THF (4,5 ml)/ agua (1,5 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno por 15 minutos y se agitó a 70 °C por 6 horas. La mezcla de la 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 metanol/diclorometano (1% a 3%) para dar los compuestos del título (286 mg, 82%) como un sólido.

Ejemplo 66D

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

y

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

A los productos del Ejemplo 66C (385 mg, 0,459 mmol) en dioxano (6 ml) se agregó ácido clorhídrico 4M en dioxano (10 ml, 40,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. El solvente se evaporó bajo alto vacío para dar los compuestos del título (aprox. 360 mg) como sales clorhidrato.

Ejemplo 66E

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

y

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-

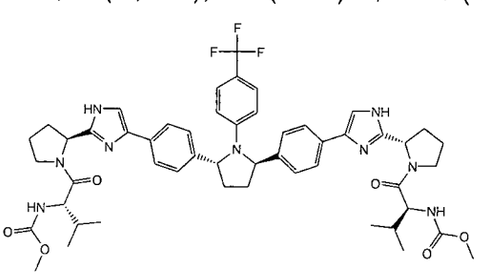
metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 66D (360 mg, 0,459 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (161 mg, 0,919 mmol), 4-metilmorfolina (0,404 ml, 3,68 mmol), clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (194 mg, 1,011 mmol) y hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (155 mg, 1,011 mmol) se combinaron en DMF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 horas. La mezcla de la reacción se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, 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 metanol/diclorometano (1% a 6%) para dar los compuestos del título (223 mg, 51%) como un sólido.

Ejemplo 66F

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

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

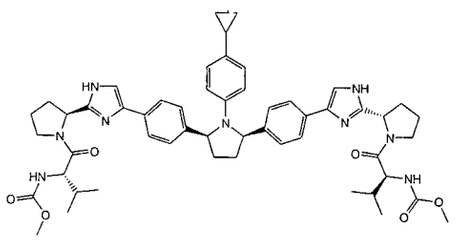


Ejemplo 67

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

El producto del Ejemplo 66E se purificó mediante cromatografía quiral en una columna Chiralpak IB eluyendo con una mezcla de hexano/THF/metanol (8/1/1). El compuesto del título fue el segundo de los 2 diaestereoisómeros en eluir. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6)

δ ppm 0,79 - 0,91 (m, 12 H) 1,71 - 1,77 (m, 2 H) 1,88 - 2,01 (m, 6 H) 2,08 - 2,17 (m, 4 H) 2,51 - 2,54 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,74 - 3,82 (m, 4 H) 4,05 (t, J=8,40 Hz, 2 H) 5,00 - 5,13 (m, 2 H) 5,29 - 5,40 (m, 2 H) 6,40 (d, J=8,57 Hz, 2 H) 7,12 - 7,31 (m, 8 H) 7,36 - 7,72 (m, 6 H) 11,52 - 12,15 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 953 (M+H)+.



Ejemplo 68

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

Ejemplo 68A

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

El producto del Ejemplo 42B (3,14 g, 5,64 mmol) y 4-ciclopropilanilina (6,01 g, 45,2 mmol) se combinaron en DMF (20 ml). La mezcla se agitó a 50 °C bajo nitrógeno por 3 horas. La mezcla de la reacción se particionó entre HCl 1M y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera tres 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/hexano (0,5% a 1%) para dar el compuesto del título (2,12g, 76%) como una mezcla de estereoisómeros como un sólido pegajoso.

Ejemplo 68B

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

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

Ejemplo 68C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-ciclopropilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(1H-

imidazol-4,2-diil))dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

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

Ejemplo 68D

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

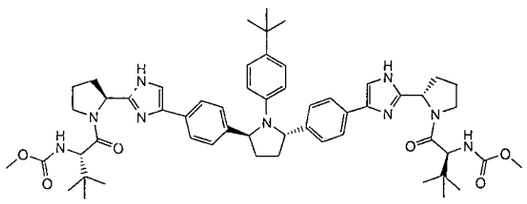
El producto del Ejemplo 68C (1,27 g, 1,568 mmol) se disolvió en diclorometano (12 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y ácido trifluoroacético (8 ml, 104 mmol) se agregó lentamente. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 1h. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía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

Ejemplo 68E

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

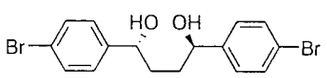
El producto de Ejemplo 68D (90 mg, 0,148 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (51,7 mg, 0,295 mmol), 4-metilmorfolina (0,130 ml, 1,181 mmol), clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (62,2 mg, 0,325 mmol) y hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (49,7 mg, 0,325 mmol) se combinaron en DMF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de la reacción se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, 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 metanol/diclorometano (1% a 4%) para dar el compuesto del título (40 mg, 29%) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,39-0,47 (m, 2 H) 0,71 - 0,78 (m, 2 H) 0,82 - 0,92 (m, 12 H) 1,65 - 1,72 (m, 1 H) 1,82 - 2,03 (m, 8 H) 2,09 - 2,17 (m, 4 H) 2,40 - 2,45 (m, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 3,75 - 3,83 (m, 4 H) 4,02 - 4,09 (m, 2 H) 4,64 - 4,75 (m, 2 H) 5,03 - 5,11 (m, 2 H) 6,32 (d, J=8,67 Hz, 2 H) 6,73 (d, J=8,35 Hz, 2 H) 7,29 (d, J=8,02 Hz, 2

H) 7,37 - 7,81 (m, 10 H) 11,47 - 12,17 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 924,7 (M+H)+.



Ejemplo 69

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



Ejemplo 69A

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

A (S)-(-)-alfa, alfa-difenil-2-pirrolidinmetanol (3,81 g, 15,04 mmol) se agregó THF (140 ml) a 23 °C. La lechada delgada se trató con borato de trimetilo (2,189 ml, 19,63 mmol) para formar una solución traslúcida. Luego de agitar por 1,5 h, la solución se enfrió a 10-15 °C, y se agregó N,N-dietilanilina borano (33,1 ml, 186 mmol) durante 5-10 min con una jeringa. Se observó una leve reacción exotérmica y evolución de H_2. A un recipiente separado se cargó Ejemplo 26E (35,045 g, 88 mmol), seguido por THF (140 ml), para formar una lechada. La lechada se enfrió a 10 °C. La solución fría de borano se transfirió mediante cánulos a la lechada de diona a lo largo de aproximadamente 5 minutos, manteniendo la temperatura interna <25 °C. Luego de completarse la transferencia, la lechada se mantuvo a 15 °C por 5 min y luego la temperatura se mantuvo a 23 °C por 3 h. Luego de completarse la reacción, la solución se enfrió a 5 °C, y se agregó metanol (31,6 ml, 780 mmol) lentamente para mantener una temperatura <20 °C (*nota: evolución enérgica de hidrógeno).* La solución brumosa se mezcló por 1 h adicional para asegurar la detención total. La solución brumosa se diluyó con EtOAc (500 ml) y HCl 1 M (220 ml). Las fases se particionaron, y la fase orgánica se lavó en forma sucesiva con HCl 1 M (2 x 220 ml), H_2O (110 ml), y NaCl acuoso al 25% (110 ml). La capa orgánica se concentró al vacío, luego se disolvió en EtOAc, se filtró, se concentró y se cristalizó a partir de EtOAc/hexano para dar el compuesto del título (16,92 g; 100% ee; 47% de rendimiento aislado).

Ejemplo 69B

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

A una mezcla del producto del Ejemplo 69A (0,60 g, 1,500 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (15 ml) a 0 °C se agregó Et_3N (0,627 ml, 4,50 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C por 10 min hasta que se obtuvo una solución homogénea. A la solución fría se agregó cloruro de metansulfonilo (0,292 ml, 3,75 mmol) por goteo, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C por 1,5 h hasta que se completó la reacción según se determinó mediante TLC (1:1 EtOAc:hexanos). El solvente se eliminó al vacío para dar un sólido, el cual se secó al vacío. El sólido 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 °C por 4h y luego se particionó entre HCl 1N acuoso (30 ml) y EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O y se secó sobre Na_2SO_4. El agente de secado se retiró por filtración, el solvente se eliminó al vacío, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice usando un gradiente de solvente de EtOAc al 0-20% en hexanos. El compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (0,71 g, 92%). ^1H RMN indicó este material era una mezcla 87:13 de isómeros pirrolidina trans:cis.

Ejemplo 69C

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

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

Ejemplo 69D

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

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

Ejemplo 69E

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

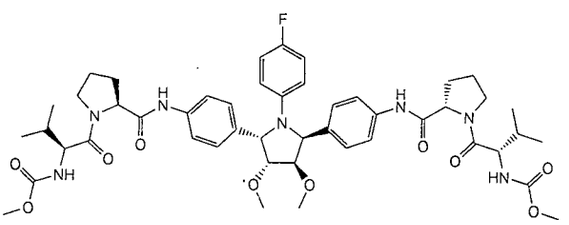
Una solución del producto del Ejemplo 69D (0,27 g, 0,33 mmol) en una mezcla 1:1 de CH_2Cl_2:TFA (4 ml) se agitó a temperatura ambiente por 40 min y luego se concentró al vacío. El residuo se particionó entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y una mezcla 3:1 de CH_2Cl_2:2-PrOH (2x), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4. El agente de secado se retiró por filtración, y el solvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido amorfo (0,18 g, 87%).

Ejemplo 69F

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

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

A una mezcla del producto del Ejemplo 69E (0,10 g, 0,16 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico (76 mg, 0,40 mmol) en DMSO anhidro (1,6 ml) se agregó HATU (152 mg, 0,40 mmol) y base de Hunig (84 µL, 0,48 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 90 min, y luego se particionó entre H_2O (5 ml) y EtOAc (2 x 5mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío, y el residuo se disolvió en MeOH (1 ml). A la solución se agregó K_2CO_3 sólido (1-2 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla se filtró y se concentró al vacío, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice usando un gradiente de solvente de 0-5% MeOH en CH_2Cl_2 para dar el compuesto del título (0,12 g, 78%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,94 (s, 18 H), 1,10 (s, 9 H), 1,63 - 1,77 (m, 2 H), 1,84 - 2,25 (m, 10 H), 3,55 (s, 6 H), 3,66 - 3,87 (m, 2 H), 4,16 - 4,28 (m, 2 H), 5,03 - 5,12 (m, 2 H), 5,15 - 5,28 (m, 2 H), 6,22 (d, *J*=8,46 Hz, 2 H), 6,93 (d, *J*=8,67 Hz, 2 H), 7,07 (d, 2 H), 7,15 (d, *J*=8,13 Hz, 4 H), 7,23 (d, 1 H), 7,38 (d, *J*=1,41 Hz, 2 H), 7,52 (d, 1 H), 7,62 (d, *J*=8,02 Hz, 4 H), 11,66 - 12,10 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 969,1 $(M+H)^+$.



Ejemplo 70

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

Ejemplo 70A

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

Una solución de 3,4-O-isopropiliden-D-mannitol (444 mg, 2,0 mmol) en 2:1 metanol-diclorometano (8 ml) se trató con diacetato de yodobenceno (1,54 g, 4,79 mmol) seguido por agitación a temperatura ambiente por 5 h. La mezcla se concentró al vacío para eliminar solventes orgánicos, y el residuo se suspendió en solución 0,1 M de ácido sulfúrico (4 ml) seguido por agitación a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla se ajustó a pH 6 mediante la adición de bicarbonato de sodio sólido. La mezcla luego se trató en forma consecutiva con 4-fluoroanilina (383 µL, 444 mg, 4,00 mmol), ácido 4-(tert-butoxicarbonilamino)fenilborónico (853 mg, 3,60 mmol) y alcohol hexafluoroisopropílico (8

ml). La mezcla se calentó a 50 °C por 2 h. La solución se enfrió y se concentró al vacío. La mezcla se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con agua, solución de fosfato de potasio tribásico 0,33 M, y solución saturada de cloruro de sodio. El secado (Na_2SO_4) y concentración al vacío dio un sólido marrón, el cual se cromatografió sobre un cartucho de gel de sílice de 100 g, eluyendo con 5-70% acetato de etilo en diclorometano. Estos procedimientos dieron el compuesto del título (770 mg, 67%) como un sólido casi blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 4 H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 4 H), 6,67 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,51 (s, 2 H), 6,22 (dd, J = 9,1, 4,3 Hz, 2 H), 5,15 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 4,26 (d, J = 5,7 Hz, 2 H), 1,51 (s, 18 H). MS +ESI m/z (abundancia relativa) 580 (100, M+H), 602 (15, M+Na), 1159 (18, 2M+H).

Ejemplo 70B

diacetato de (2S,3R,4R,5S)-2,5-bis(4-(tert-butoxicarbonilamino)fenil)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-3,4-diilo

Una solución del compuesto de Ejemplo 70A (314 mg, 0,54 mmol), trietilamina (227 µL, 164 mg, 1,65 mmol), y DMAP (13 mg, 0,11 mmol) en 1:1 acetato de etilo-tetrahidrofurano (2,8 ml) se trató con anhídrido acético (128 µL, 138 mg, 1,35 mmol) seguido por agitación a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla se trató con agua seguido por agitación a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. El secado (Na_2SO_4) y concentración al vacío dio el compuesto del título (330 mg, 92%) como un sólido color crema, suficientemente puro para su uso posterior. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 4 H), 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 4 H), 6,66 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,47 (s, 2 H), 6,25 (dd, J = 9,2, 4,3 Hz, 2 H), 5,53 (dd, J = 5,5, 1,9 Hz, 2 H), 5,46 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,83 (s, 6 H), 1,51 (s, 18 H). MS +ESI m/z (abundancia relativa) 664 (100, M+H).

Ejemplo 70C

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

Una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (8 ml) se trató con el compuesto de Ejemplo 70B (136 mg, 0,21 mmol) seguido por agitación a temperatura ambiente por 2 h. (Durante este tiempo, el producto de la mono-desprotección producto comenzó a precipitar, y se agregó aproximadamente 4 ml de diclorometano para acelerar la reacción solubilizando el mono-clorhidrato) La mezcla se agregó a exceso de éter y el producto se recogió mediante filtración y se lavó con éter. Luego de secar en un horno de vacío a 50 °C por 18 h, estos procedimientos dieron el compuesto del título (92 mg, 84%) como un polvo blanco opaco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,28 (m, 8 H), 6,81 (t, J = 8,9 Hz, 2

H), 6,33 (m, 2 H), 5,63 (m, 2 H), 5,51 (dd, J = 5,5, 1,9 Hz, 2 H), 1,79 (s, 6 H).

Ejemplo 70D

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

En un balón de 25 ml, se disolvió Ejemplo 70C(160,5 mg, 0,299 mmol) en MeOH (3 ml), se agregó carbonato de potasio (165 mg, 1,197 mmol), y se agitó a 25 °C por 1,5 hr. Se filtró los sólidos, se lavó con MeOH, y se concentró el material filtrado mediante evaporación por rotación hasta secar. Se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, columna Alltech Extract-Clean de 10g, 8% MeOH/CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (85 mg, 75%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 4,10 - 4,19 (m, 2 H), 4,73 (d, *J*=2,71 Hz, 2 H), 4,80 - 4,88 (m, 2 H), 4,84 (s, 4 H), 6,21 (dd, *J*=9,22, 4,55 Hz, 2 H), 6,45 (d, *J*=8,35 Hz, 4 H), 6,72 (t, *J*=8,95 Hz, 2 H), 6,77 (d, *J*=8,24 Hz, 4 H); MS (DCI+) 380 $(M+H)^+$.

Ejemplo 70E

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

en un balón de 25 ml secado en horno, se disolvió el producto de Ejemplo 70D (83,6 mg, 0,220 mmol) en THF anhidro (3 ml) bajo nitrógeno, se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y agua, se agregó dispersión de NaH al 60 p% en aceite mineral (18,51 mg, 0,463 mmol), y se agitó a 0 °C por 15 min. Luego se agregó yodometano (0,028 ml, 0,441 mmol) con microjeringas y se agitó a 0 °C por 1 hr, luego a 25 °C por 3 hr. Se eliminó el solvente por evaporación por rotación y se secó el residuo al vacío. Se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, columna Alltech Extract-Clean de 10g, gradiente de 1% a 2% MeOH/CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (59 mg, 66%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,25 (s, 6 H), 3,92 - 4,17 (m, 2 H), 4,91 (s, 4 H), 5,07 - 5,24 (m, 2 H), 6,28 (dd, *J*=9,16, 4,50 Hz, 2 H), 6,47 (d, *J*=8,46 Hz, 4 H), 6,73 (t, *J*=8,95 Hz, 2 H), 6,86 (d, *J*=8,35 Hz, 4 H); MS (DCI+) m/z 408 $(M+H)^+$.

Ejemplo 70F

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,3R,3R,5S)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dimetoxipirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

En un balón de 10 ml, se disolvió el producto de Ejemplo 70E (57 mg, 0,140 mmol) en DMSO anhidro (1,2 ml) bajo nitrógeno, se agregó ácido (S)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (76 mg, 0,350 mmol), HATU (137 mg, 0,350 mmol), y diisopropiletilamina (0,073 ml, 0,420 mmol), y se agitó la solución amarillo brillante a 25 °C por 1 hr. Se diluyó la reacción con EtOAc (50 ml), se lavó con H_2O (3 x 25 ml) y salmuera (15 ml), se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación por rotación para dar un residuo amarillo. Se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, columna Alltech Extract-Clean de 10g, 3% MeOH/CH_2Cl_2) para dar el compuesto

del título como un sólido amarillo (118 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,29 (s, 11 H), 1,39 (s, 7 H), 1,72 - 1,95 (m, 6 H), 2,08 - 2,25 (m, 2 H), 3,29 (s, 6 H), 3,35 - 3,49 (m, 3 H), 4,12 (d, J=0,87 Hz, 2 H), 4,15 - 4,29 (m, 2 H), 5,30 - 5,45 (m, 2 H), 6,28 (dd, *J*=9,22, 4,45 Hz, 2 H), 6,75 (t, *J*=8,89 Hz, 2 H), 7,19 (d, *J*=8,35 Hz, 4 H), 7,50 (t, *J*=8,89 Hz, 4 H), 9,70 - 10,14 (m, 2 H); MS (APCI+) m/z 802 $(M+H)^+$.

Ejemplo 70G

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

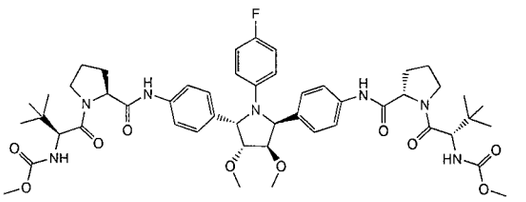
Se disolvió el producto de Ejemplo 70F (112 mg, 0,140 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (1 ml) bajo nitrógeno, se agregó TFA (1 ml), y se agitó a 25 °C por 30 min. Se eliminó el solvente por evaporación por rotación, se disolvió nuevamente en 1:5 v/v CH_2Cl_2/hexanos, y se concentró al vacío. Se recogió el residuo con EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 15 ml), se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró por evaporación por rotación para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (72 mg, 84%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,57 - 1,69 (m, 4 H), 1,70 - 1,85 (m, 2 H), 1,96 - 2,10 (m, 2 H), 2,82 - 2,95 (m, 4 H), 3,28 (s, 6 H), 3,66 (dd, *J*=8,84, 5,58 Hz, 2 H), 4,07 - 4,17 (m, 2 H), 5,30 - 5,49 (m, 2 H), 6,28 (dd, *J*=9,16, 4,39 Hz, 2 H), 6,75 (t, *J*=8,89 Hz, 2 H), 7,18 (d, *J*=8,57 Hz, 4 H), 7,56 (d, *J*=8,57 Hz, 4 H), 9,90 (s, 2 H); MS (ESI+) m/z 602 $(M+H)^+$.

Ejemplo 70H

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

Se disolvió el producto de Ejemplo 70G (69,3 mg, 0,115 mmol) en DMF anhidro (1,2 ml) bajo nitrógeno, se enfrió a 0 °C, luego se agregó en forma consecutiva ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (50,4 mg, 0,288 mmol), monohidrato de HOBT (44,1 mg, 0,288 mmol), EDAC (56,3 mg, 0,288 mmol), y N-metilmorfolina (0,038 ml, 0,346 mmol). Se eliminó el baño de frío y se agitó a 25 °C por 13 hr. Se diluyó la reacción con EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (25 ml), H_2O (2 x 25 ml), y salmuera (25 ml). Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró por evaporación por rotación. Se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 2,5 cm x 15 cm, 6% MeOH/CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (48 mg, 85%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,88 (d, *J*=6,61 Hz, 6 H), 0,93 (d, *J*=6,72 Hz, 6 H), 1,80 - 2,05 (m, 8 H), 2,08 - 2,22 (m, 2 H), 3,28 (s, 6 H), 3,52 (s, 6 H), 3,56 - 3,69 (m, 2 H), 3,77 - 3,88 (m, 2 H), 4,03 (t, *J*=8,51 Hz, 2 H), 4,07 - 4,16 (m, 2 H), 4,43 (dd, *J*=7,97, 4,83 Hz, 2 H), 5,29 - 5,44 (m, 2 H), 6,27 (dd, *J*=9,22, 4,45 Hz, 2 H), 6,75 (t, *J*=8,89 Hz, 2

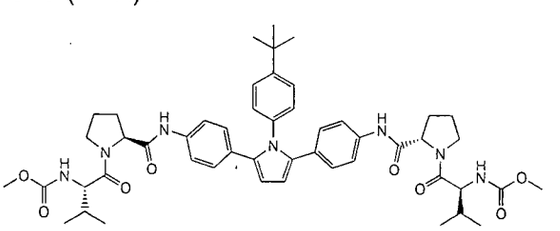
H), 7,17 (d, *J*=8,46 Hz, 4 H), 7,31 (d, *J*=8,46 Hz, 2 H), 7,49 (d, *J*=8,57 Hz, 4 H), 9,99 (s, 2 H); MS (ESI+) m/z 408 $(M+H)^+$.



Ejemplo 71

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

Se disolvió el producto de Ejemplo 70D (58,5 mg, 0,097 mmol) en DMF anhidro (1 ml) bajo nitrógeno, se enfrió a 0 °C, luego se agregó en forma consecutiva ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico (46,0 mg, 0,243 mmol), monohidrato de HOBt (37,2 mg, 0,243 mmol), EDAC (47,5 mg, 0,243 mmol), y 4-metilmorfolina (0,032 ml, 0,292 mmol). Se eliminó el baño de frío y se agitó durante la noche a 25 °C por 16 hr . Se diluyó la reacción con EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (25 ml), H_2O (2 x 25 ml), y salmuera (25 ml). Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró por evaporación por rotación. Se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 2,5 cm x 15 cm, 4% $MeOH/CH_2Cl_2$) para dar el compuesto del título como un sólido color crema (66 mg, 72%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,96 (s, 18 H), 1,79 - 1,94 (m, 4 H), 1,94 - 2,06 (m, 2 H), 2,10 - 2,22 (m, 2 H), 3,28 (s, 6 H), 3,54 (s, 6 H), 3,58 - 3,70 (m, 2 H), 3,71 - 3,86 (m, 2 H), 4,06 - 4,15 (m, 2 H), 4,21 (d, *J*=8,89 Hz, 2 H), 4,44 (dd, *J*=7,92, 5,31 Hz, 2 H), 5,31 - 5,39 (m, 2 H), 6,27 (dd, *J*=9,22, 4,45 Hz, 2 H), 6,75 (t, *J*=8,89 Hz, 2 H), 7,08 (d, *J*=8,78 Hz, 2 H), 7,17 (d, *J*=8,57 Hz, 4 H), 7,49 (d, *J*=8,57 Hz, 4 H), 9,99 (s, 2 H); MS (ESI+) m/z 945 $(M+H)^+$.



Ejemplo 72

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

Ejemplo 72A

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

Ejemplo 1A se procesó usando los métodos descritos de manera general en

Ejemplos 26F y 19B para dar el compuesto del título. MS (ESI; M+H) m/z = 382.

Ejemplo 72B

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenilen)bis(azandiil)bis(oxometilen))dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución del producto del Ejemplo 72A (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 vertió en agua y se extrajo CH_2Cl_2. El extracto orgánico se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar un producto crudo que se purificó mediante trituración con éter para dar 325 mg (51%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 1,25 (s, 24 H) 1,83 (s, 6 H) 2,15 (s, 2 H) 3,45 (m, 4 H) 4,18 (s, 2 H) 6,40 (s, 2 H) 6,98 (s, 6 H) 7,37 (s, 6 H) 9,98 (s, 2 H).

Ejemplo 72C

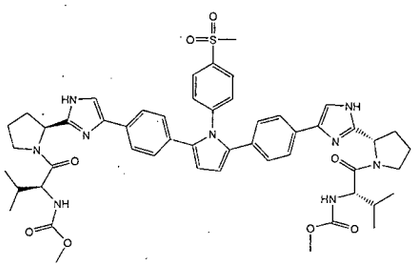
(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))dipirrolidin-2-carboxamida

A una solución del producto del Ejemplo 72B (0,325 g, 0,419 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a temperatura ambiente se agregó TFA (1,0 ml) y la agitación se continuó por 5 h. La reacción se concentró y el residuo se particionó entre agua y 25% alcohol isopropílico-$CHCl_3$. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título se usó directamente en la siguiente reacción. MS (DCI; M+H) m/z = 576.

Ejemplo 72D

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

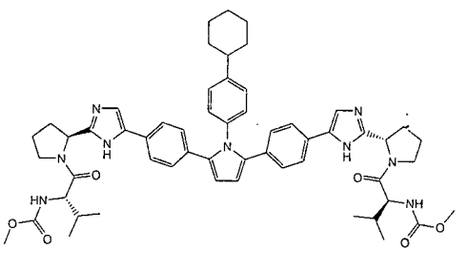
El producto del Ejemplo 72C y el producto de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico se procesaron usando el método descrito en Ejemplo 72B. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (1% gradiente de elución entre 0% y 4% MeOH:CH_2Cl_2) para dar 129 mg (35%) del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



Ejemplo 73

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

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



Ejemplo 74

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

Ejemplo 74A

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

El producto del Ejemplo 26E y 4-ciclohexilanilina (Alfa) se procesaron usando el método descrito en Ejemplo 26F para dar 1,23 g (91%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, bencen-D6) δ1,09 (s, 5 H) 1,60 (s, 5 H) 2,14 (s, 1 H) 6,52 (s, 2 H) 6,67 (s, 4 H) 6,84 (s, 4 H) 7,11 (s, 4 H).

Ejemplo 74B

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

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

Ejemplo 74C

(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(4,4'-(1-(4-ciclohexilfenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(1H-imidazol-5,2-diil))dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

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

Ejemplo 74D

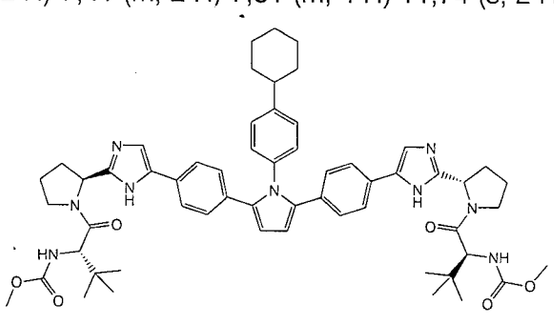
(S)-5,5'-(4,4'-(1-(4-ciclohexilfenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol)

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

Ejemplo 74E

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

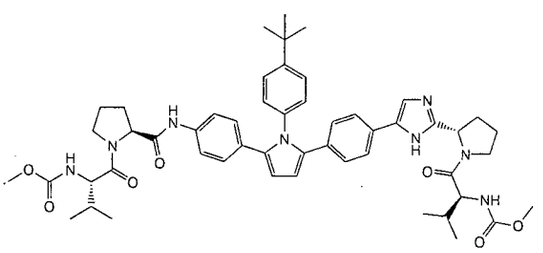
A una solución del producto del Ejemplo 74D (0,190 g, 0,293 mmol) en DMF (5 ml) se agregó ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,113 g, 0,645 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,099 g; 0,645 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,124 g, 0,645 mmol) y la mezcla se agitó por 3 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (gradiente de elución entre 0% y 4% MeOH-CH_2Cl_2) para dar 100 mg (35%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 0,84 (d, J=6,62 Hz, 6 H) 0,87 (d, J=6,72 Hz, 6 H) 1,20 (m, 2 H) 1,35 (m, 4 H) 1,78 (m, 4 H) 1,92 (m, 6 H) 2,10 (m, 4 H) 3,52 (s, 6 H) 3,76 (m, 4 H) 4,02 (m, 2 H) 5,03 (m, 2 H) 6,47 (m, 2 H) 6,99 (m, 6 H) 7,18 (m, 3 H) 7,27 (m, 2 H) 7,41 (m, 2 H) 7,51 (m, 4 H) 11,74 (s, 2 H).



Ejemplo 75

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

El producto del Ejemplo 74D y ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3,3-dimetil-butírico (Org. Process Res. Develop. 2008, 12, 69) se procesó usando el método descrito en Ejemplo 74E para dar 165 mg (57%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 0,86 - 0,96 (m, 18 H) 1,23 (m, 2 H) 1,36 (m, 4 H) 1,78 (m, 4 H) 1,88 - 2,00 (m, 4 H) 2,10 (m, 4 H) 3,54 (s, 6 H) 3,77 (m, 4 H) 4,21 (m, 2 H) 5,05 (m, 2 H) 6,46 (s, 2 H) 6,96 - 7,03 (m, 6 H) 7,19 (m, 2 H) 7,38 - 7,55 (m, 7 H) 7,70 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 11,76 (s, 2 H).



Ejemplo 76

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

Ejemplo 76A

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

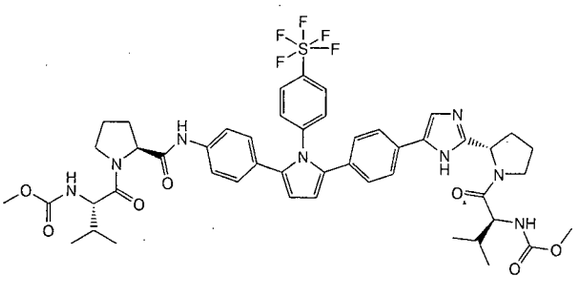
Se agregó TFA (0,6 ml, 7,79 mmol) a una mezcla del producto del Ejemplo 39A (1,2335 g, 3,41 mmol) y 4-tert-butilanilina (0,8 ml, 5,07 mmol) en tolueno (30 ml) y se calentó a 110 °C por 17 horas. La mezcla de reacción fría se vertió en éter/agua y se agitó hasta que se formó un buen sólido. La mezcla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

Ejemplo 76B

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

El Ejemplo 76A se procesó usando en forma consecutiva los métodos de Ejemplos 19B, 55F, 39E (temperatura de la reacción = 85 °C), 39F, 55G, y 26J (solvente de reacción = diclorometano) para dar el compuesto del título (0,14 g). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-D4) δ 0,94 (ddd, *J* = 21,1, 19,5, 6,7, 12H), 1,30 (s, 10H), 2,36 - 1,92 (m, 10H),

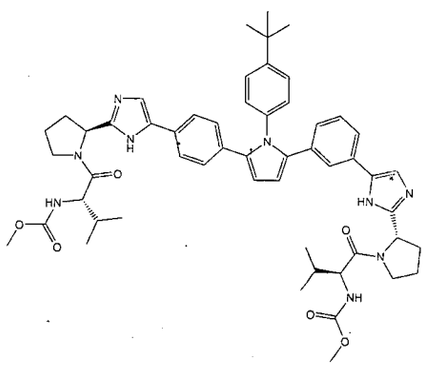
3,63 (s, 6H), 3,76 - 3,67 (m, 1H), 3,89 - 3,78 (m, 1H), 4,02 - 3,89 (m, 2H), 4,19 (d, *J* = 7,9, 2H), 4,50 (dd, *J* = 8,1, 5,3, 1H), 5,11 (dd, *J* = 7,6, 5,5, 1H), 6,39 (d, *J* = 3,7, 1H), 6,43 (d, *J* = 3,6, 1H), 7,01 (dt, *J* = 28,2, 8,3, 6H), 7,20 (s, 1H), 7,40 (ddd, *J* = 19,1, 11,9, 5,7, 6H). MS (ESI) *m/z* 913 $(M+H)^+$.



Ejemplo 77

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

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

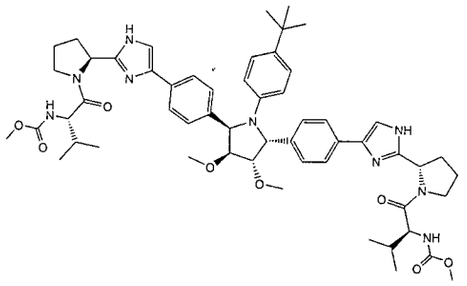


Ejemplo 78

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

2,4'-Dibromoacetofenona y 3'-bromoacetofenona se procesaron usando en forma

consecutiva los métodos de Ejemplos 26E, 26F, 26G, 74C, 19D, y 74E para dar el compuesto del título (232 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 0,81 - 0,91 (m, 12 H) 1,25 (s, 9 H) 1,93 (m, 4 H) 2,11 (m, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,78 (m, 4 H) 4,04 (m, 2 H) 5,03 (m, 2 H) 6,49 (m, 2 H) 6,90 - 7,08 (m, 5 H) 7,11 - 7,21 (m, 1 H) 7,27 - 7,55 (m, 9 H) 7,71 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 7,94 - 8,01 (m, 2 H) 11,72 (br s, 2 H).



Ejemplo 79

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

Ejemplo 79A

1,2:3,4:5,6-Tri-O-isopropiliden-L-mannitol

Una solución de γ-lactona de ácido L-mannónico (9,87 g, 55,4 mmol) en metanol (150 ml) a 0 °C se trató con borhidruro de litio (2,1 g, 97 mmol) a lo largo de 30 min. Luego de completarse la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla luego se trató cuidadosamente con una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 2 ml). La solución luego se concentró al vacío, primero en el evaporador rotatorio y luego bajo alto vacío (0,3 mm Hg) mientras se calentaba con una pistola de calor para eliminar los últimos restos de metanol. El sólido obtenido luego se suspendió en acetona (50 ml) y se trató con 2,2-dimetoxipropano (41 ml, 34,6 g, 332 mmol) y una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 42 ml, 166 mmol) seguido por agitación a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla se concentró al vacío a aproximadamente 20% de original volumen, y a la mezcla heterogénea se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) seguido por agitación por 48 h. El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua y se secó con aire. El sólido blanco se disolvió en etanol (grado de ensayo 200, 175 ml) y se filtró a través de celite para eliminar el material particulado. La solución se enfrió a -78 °C para producir cristalización. El sólido se recogió mediante filtración, y los licores madre se concentraron a aproximadamente la mitad del volumen, y se enfrió nuevamente a -78 °C. La segunda cosecha de cristales se recogió mediante filtración y se lavó con etanol. Luego de secar en un horno de vacío a 50 °C por

3 h, estos procedimientos dieron el compuesto del título (9,88 g, 59%) como un sólido blanco aireado. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,19 (dt, *J* = 6,0, 3,0 Hz, 2 H), 4,08 (dd, *J* = 8,3, 6,4 Hz, 2 H), 3,99 (m, 2 H), 3,95 (m, 2 H), 1,43 (s, 6 H), 1,39 (s, 6 H), 1,36 (s, 6 H). MS (+ESI) *m/z* (abundancia relativa) 303 (100, M+H), 320 (43, M+NH4).

Ejemplo 79B

3,4-O-Isopropiliden-L-mannitol

El compuesto de Ejemplo 79A (9,88 g, 32,7 mmol) se suspendió en ácido acético al 60% (v/v) en agua (150 ml) en un balón de 1 L y el recipiente se colocó en el evaporador rotatorio y se hizo girar en el baño de calentamiento a 45 °C por 1,5 h. El baño de calentamiento se redujo en temperatura a 40 °C y se fijó una línea a la bomba de vacío al evaporador rotatorio. La mezcla se concentró bajo aproximadamente 1 mm Hg de presión para dar un sólido húmedo. Este material se diluyó con diclorometano (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 10 min. La solución se filtró a través de celite, y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tolueno y se concentró al vacío (2 x) para eliminar ácido acético residual. El sólido blanco luego se trituró con éter (60 ml) y se recogió mediante filtración. Luego de secar en un horno de vacío por 18 h, estos procedimientos dieron el compuesto del título (2,46 g, 34%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,07 (d, *J* = 4,5 Hz, 2 H), 4,45 (t, *J* = 5,7 Hz, 2 H), 3,86 (dd, *J* = 4,9, 1,5 Hz, 2 H), 3,54 (ddd, *J* = 10,9, 5,5, 3,1 Hz, 2 H), 3,48 (d, *J* = 4,6 Hz, 2 H), 3,37 (m, 2 H), 1,28 (s, 6 H).

Ejemplo 79C

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

A una solución de Ejemplo 79B (1,0g, 4,5 mmol) en CH_3OH (12,0 ml) y CH_2Cl_2 (6,0 ml) se agregó diacetato de yodobenceno (3,48g, 10,8 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente por 5 h. El solvente se eliminó al vacío y al residuo se agregó H_2SO_4 0,1 M (4 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente por 18 h. El pH se ajustó a ~6 con $NaHCO_3$ sólido, y se agregó 4-tert-butilanilina (1,43 ml, 9,0 mmol) seguido por ácido 4-(4-metoxibenciloxi)fenilborónico (2,09g, 8,1 mmol) y alcohol hexafluoroisopropílico (8 ml). La solución se calentó a 50 °C por 2 h, se enfrió y el solvente se eliminó al vacío para dar la capa acuosa la cual contenía algo de material sólido. La mezcla se diluyó con H_2O y se agregó K_3PO_4 0,33 M y la mezcla se agitó enérgicamente. El sólido blanco resultante se recogió mediante filtración y se secó en un horno de vacío para dar compuesto del título (1,49g, 2,26 mmol, 50%),1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1,10 (s, 9H) 3,75 (s, 6H) 4,21 (s, 2H) 4,95 (s, 2H) 5,02 (d, J=6,9 Hz, 2H) 5,75 (s, 2H) 6,20 (d, J=8,9 Hz, 2H) 6,85-6,97 (m, 10H) 7,05 (d, J=8,6 Hz, 4H) 7,37 (d, J=8,7 Hz, 4H).

Ejemplo 79D

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

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

Ejemplo 79E

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

A una solución de Ejemplo 79D (1,55g, 2,25 mmol) en CH_2Cl_2 (9 ml) se agregó ácido trifluoroacético (9 ml 117 mmol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente por 1 h. El solvente se eliminó y el residuo crudo se disolvió en 1:1 EtOAc/ $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se eliminó al vacío para dar compuesto del título (1,0 g, 2,23 mmol, 99%). MS (ESI) m/z 448 $(M+H)^+$.

Ejemplo 79F

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

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

Ejemplo 79G

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

En un tubo de presión se combinó Ejemplo 79F (216 mg, 0,21 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-

octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (114 mg, 0,45 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (16,3 mg, 0,034 mmol), acetato de potasio (126 mg, 1,28 mmol) y dioxano (2 ml) y la mezcla se desgasificó con N_2 gaseoso por 30 min. Se agregó tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (7,8 mg, 8,54 mmol) y la desgasificación se continuó por 10 min. El tubo se selló y se calentó a 100 °C por 30 min. La solución fría se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el material filtrado se trató con gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo por 1 h, se filtró y el solvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título (143 mg, 100%).

Ejemplo 79H

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

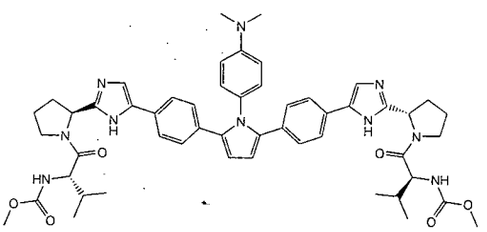
A un tubo de presión se combinó Ejemplo 79G (140 mg, 0,21 mmol), (S)-2-(4-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (Ejemplo 26D) (166 mg, 0,524 mmol), Na_2CO_3 1 M (0,524 ml, 0,524 mmol), EtOH (1 ml), y tolueno (1 ml) y la mezcla se desgasificó con N_2 gaseoso por 30 min. Se agregó complejo 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocenodicloro paladio(II) diclorometano (15,3 mg, 0,021 mmol) y la desgasificación se continuó por 10 min. El tubo se selló y se calentó a 100 °C por 3 h, luego se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La solución se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite y el material filtrado se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se eliminó al vacío. Se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100%/hexano para dar compuesto del título (119 mg, 0,135 mmol, 64%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,13 (s, 9H) 1,49 (s, 18H) 1,88-2,02 (m, 2H) 2,06-2,22 (m, 4H) 2,99 (s, 2H) 3,33-3,48 (m, 4H) 3,43 (s, 6H) 4,23 (s, 2H) 4,96 (d, J=5,3 Hz, 2H) 5,29 (d, J=6,9 Hz, 2H) 6,29 (d, J=8,9 Hz, 2H) 6,94 (d, J=8,4 Hz, 2H) 7,13-7,29 (m, 8H). MS (ESI) m/z 886 $(M+H)^+$.

Ejemplo 79I

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

A una solución de Ejemplo 79H (30 mg, 0,034 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se agregó ácido trifluoroacético (1 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente por 1 h. El solvente se eliminó al vacío y luego se disolvió en DMSO (0,5 ml). Se agregó N,N-diisopropiletilamina hasta pH 9-10, luego se agregó ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (14,8 mg, 0,085 mmol) seguido por HATU (32 mg, 0,085 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La solución se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se eliminó al vacío. Se disolvió el

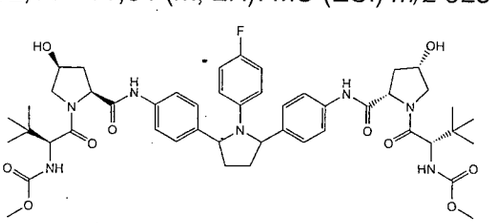
residuo en CH_3OH (2 ml), se agregó K_2CO_3 sólido y se agitó a temperatura ambiente por 30 min. El sólido se retiró por filtración y el material filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 0-5% CH_3OH/CH_2Cl_2 para dar compuesto del título (21,6 mg, 0,022 mmol, 63%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,85 (s, 12H) 1,13 (s, 9H) 1,82-2,03 (m, 2H) 2,02-2,24 (m, 4H) 2,32 (br s, 2H) 3,04 (br s, 2H) 3,43 (s, 6H) 3,53-3,65 (m, 2H) 3,70 (s, 6H) 3,75-3,90 (m, 2H) 4,22 (s, 2H) 4,31 (d, J=15,7 Hz, 2H) 5,16-5,33 (m, 4H) 5,37 (d, J=9,1 Hz, 2H) 6,29 (d, J=8,9 Hz, 2H) 6,94 (s, 2H) 7,16 (s, 2H) 7,22 (d, J=8,0 Hz, 4H) 7,31-7,52 (m, 2H) 7,60-7,87 (m, 2H) 10,26 (s, 1H) 10,64 (s, 1H). MS (ESI) m/z 1000 $(M+H)^+$.



Ejemplo 80

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

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



Ejemplo 81

([(2*S*,5*S*)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil[(2*S*,4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2,1-diil][(2*S*)-3,3-dimetil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

y

([(2*R*,5*R*)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil[(2*S*,4*S*)-4-

hidroxipirrolidin-2,1-diil][(2*S*)-3,3-dimetil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 81A

ácido (2S,4S)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico

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

Ejemplo 81B

(2S,4S)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-(tert-butildimetilsililoxi)pirrolidin-2-ácido carboxílico

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

Ejemplo 81C

(3S,3'S,5S,5'S)-5,5'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(3-(tert-butildimetilsililoxi)pirrolidin-1-carboxilato) de tert-butilo

y

(3S,3'S,5S,5'S)-5,5'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(3-(tert-butildimetilsililoxi)pirrolidin-1-carboxilato) de tert-butilo

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

Ejemplo 81D

(2S,2'S,4S,4'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida)

y

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

El producto de Ejemplo 81C (74 mg, 0,074 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (4 ml), agua (0,2 ml) y diclorometano (0,2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Luego la mezcla se concentró para dar un aceite el cual se disolvió en $CHCl_3$ al 75% y alcohol isopropílico al 25% luego se extrajo con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, el extracto orgánico se separó, se secó, se filtró y se concentró para dar un sólido incoloro. MS (ESI) m/z 574 (M+H)+.

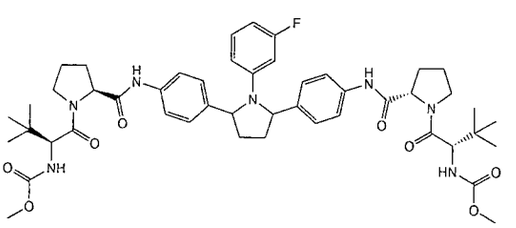
Ejemplo 81E

([(2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil[(2S,4S)-4-hidroxipirrolidin-2,1-diil][(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

y

([(2*R*,5*R*)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil[(2*S*,4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2,1-diil][(2*S*)-3,3-dimetil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Al producto del Ejemplo 81D (40 mg, 0,072 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico (34,1 mg, 0,18 mmol) y HATU (60,2 mg, 0,158 mmol) en DMSO (3 ml) se agregó base de Hunig (0,063 ml, 0,36 mmol), y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hr. La mezcla de la reacción se particionó entre agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice usando un gradiente de solvente de 0-MeOH al 10% en diclorometano para dar el compuesto del título como una mezcla 1:1 de estereoisómeros (21 mg, 32% de rendimiento): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9,94 (s, 2 H), 7,44 (d, *J*=8,4 Hz, 4 H), 7,07 (m, 6 H) 6,74 (t, *J*=8,9 Hz, 2 H), 6,15 (dd, *J*=9,1, 4,4 Hz, 2 H), 5,26 (dd, *J*=6,1, 3,3 Hz, 2 H), 5,11 (d, *J*=5,5 Hz, 2 H), 4,33 (t, *J*=7,8 Hz, 2H), 4,19 (m, 2 H), 4,07 (m, 2 H), 3,93 (m, 2 H), 3,48 (s, 6 H), 2,34 (m, 2 H), 1,66 (m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,20 (m, 2 H), 0,91 (m, 18 H).



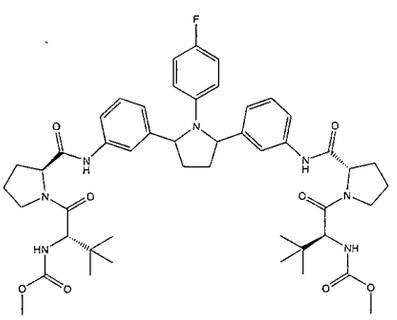
Ejemplo 82

([(2*S*,5*S*)-1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3,3-dimetil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

y

([(2*R*,5*R*)-1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3,3-dimetil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Se procesó Ejemplo 1C y 3-fluoroanilina usando en forma consecutiva los métodos de Ejemplos 1D, 1E, 1F, 1G, y 1H para dar los compuestos del título. Los diastereómeros trans se separaron del diastereómero cis en la etapa de 4,4'-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)dianilina. Datos para los compuestos del título. ^{1}H RMN (base libre) (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,96 (d, *J*=2,17 Hz, 18 H), 1,75 - 1,92 (m, 7 H), 1,93 - 2,05 (m, 2 H), 2,10 - 2,21 (m, 2 H), 2,31 - 2,44 (m, 2 H), 3,43 - 3,51 (m, 4 H), 3,53 (s, 6 H), 3,59 - 3,73 (m, 6 H), 3,73 - 3,82 (m, 2 H), 4,21 (d, *J*=8,89 Hz, 2 H), 4,46 (dd, *J*=7,92, 5,31 Hz, 2 H), 4,70 (t, *J*=4,66 Hz, 2 H), 6,07 (d, *J*=12,90 Hz, 1 H), 6,19 (dd, *J*=8,35, 1,63 Hz, 1 H), 6,37 (dt, *J*=8,35, 2,06 Hz, 1 H), 6,97 - 7,05 (m, 2 H), 7,08 (d, *J*=8,67 Hz, 2 H), 7,41 (d, *J*=7,26 Hz, 4 H), 7,60 (d, *J*=8,57 Hz, 4 H), 10,07 (s, 2 H). MS (ESI) m/z 885 $(M+H)^+$.



Ejemplo 83

([(2*S*,5*S*)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-3,1-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3,3-dimetil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

y

([(2*R*,5*R*)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-3,1-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3,3-dimetil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 83A

(2S,2'S)-2,2'-(3,3'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(3,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

y

(2S,2'S)-2,2'-(3,3'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(3,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

La fracción éter de la preparación de Ejemplo 55F se purificó usando

cromatografía flash (gel de sílice, 0-30%EtOAc/diclorometano) para dar el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros trans. MS (ESI) *m/z* 742 $(M+H)^+$.

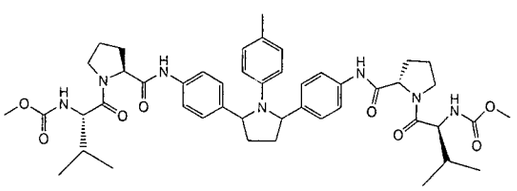
Ejemplo 83B

([(2*S*,5*S*)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-3,1-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3,3-dimetil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

y

([(2*R*,5*R*)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-3,1-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3,3-dimetil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 83A se procesó usando los métodos descritos en Ejemplos 55G y 55H para dar el compuesto del título (0,18 g, 27%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 0,97 (d, J = 4,5, 18H), 1,73 - 1,60 (m, 2H), 1,92 - 1,75 (m, 5H), 2,05 - 1,92 (m, 3H), 2,23 - 2,05 (m, 2H), 3,54 (d, J = 1,5, 6H), 3,71 - 3,59 (m, 2H), 3,85 - 3,71 (m, 2H), 4,21 (d, J = 8,9, 2H), 4,50 - 4,37 (m, 2H), 5,14 (d, J = 5,7, 2H), 6,30 - 6,19 (m, 2H), 6,85 - 6,75 (m, 2H), 6,88 (d, J = 7,7, 2H), 7,09 (d, J = 8,7, 2H), 7,23 (t, J = 7,9, 2H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,1, 2H), 10,07 - 9,96 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 884 $(M+H)^+$, 882 $(M-H)^+$.



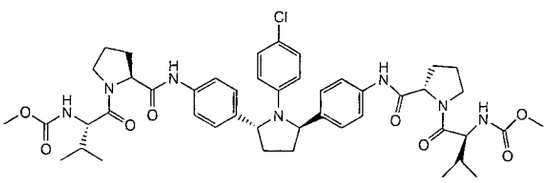
Ejemplo 84

([(2S,5S)-1-(4-metilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

y

([(2R,5R)-1-(4-metilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

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



Ejemplo 85

([(2S,5S)-1-(4-clorofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

y

([(2R,5R)-1-(4-clorofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 85A

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

El producto de Ejemplo 1B (0,50 g, 1,51 mmol) se suspendió en CH_2Cl_2 (15 ml). Se agregó trietilamina (0,626 ml, 4,51 mmol) a 0 °C, la mezcla resultante se agitó por 30 min, y se agregó cloruro de metansulfonilo (0,293 ml, 3,76 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hr y luego se concentró al vacío para dar un sólido amarillo claro. El sólido se disolvió en DMF (6 ml), se agregó 4-cloroanilina (1,92 g, 15,05 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla se particionó entre EtOAc y HCl acuoso 1N, y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice usando un gradiente de solvente de 0-12% EtOAc en hexano para dar el compuesto del título (0,226 g, 35%).

Ejemplo 85B

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

A una solución del producto de ejemplo 85A (0,214 g, 0,505 mmol) en EtOH (2,52 ml) y THF (2,52 ml) se agregó óxido de platino(IV) (0,115 g, 0,505 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo 1 atm H_2 durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite, y el material filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice usando un gradiente de solvente de 0-12% EtOAc en hexano para dar una mezcla del compuesto del título y algo de producto desclorado (4,4'-(trans-1-fenilpirrolidin-2,5-diil)dianilina).

Ejemplo 85C

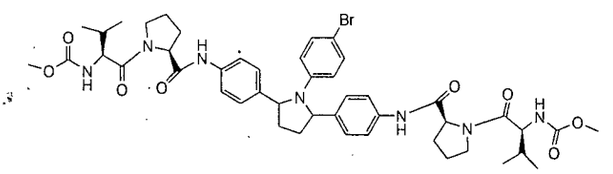
([(2S,5S)-1-(4-clorofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

y

([(2R,5R)-1-(4-clorofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-

diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

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



Ejemplo 86

([(2*S*,5*S*)-1-(4-bromofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

y

([(2*R*,5*R*)-1-(4-bromofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 86A

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

El producto del Ejemplo 1C (0,7 g, 1,433 mmol) y 4-bromoanilina (2,54 g, 14,33 mmol) se suspendieron en DMF (6mL) y se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla resultante se particionó entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1N (2x50mL) seguido por un lavado con salmuera luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de solvente de acetato de etilo al 2-50% en hexano para dar el compuesto del título como una mezcla de estereoisómeros (74,4mg, 11% de rendimiento).

Ejemplo 86B

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(1-(4-bromofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))dipirrolidin-2-carboxamida

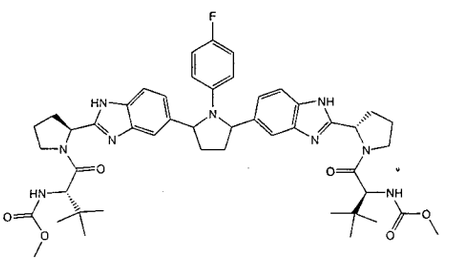
Ejemplo 86A se procesó usando los métodos de Ejemplos 1E, 1F, y 1G para dar el compuesto del título como una mezcla de estereoisómeros.

Ejemplo 86C

([1-(4-bromofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 86B (78,0mg, 0,129mmole) se combinó con EDAC (67,0mg,

0,347 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (49,0mg, 0,323mmole) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (61,0mg, 0,346mmole) en dimetilformamida (1,4mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución se agregó diisopropiletilamina (0,113 ml, 0,645 mmol). La mezcla se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente seguido por la partición entre acetato de etilo (20mL) y agua (5mL). La fase orgánica se lavó con agua (3x5mL) luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta secar. El producto crudo se cromatografió mediante HPLC de fase inversa (C_{18}) para dar el compuesto del título como una mezcla 1:1 de (trans) diastereómeros (0,045g, 38% de rendimiento) como un sólido blanco opaco. 1H RMN (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,72 - 1,03 (m, 12 H) 1,65 (s, 2 H) 1,79 - 2,19 (m, 11 H) 3,52 (s, 6 H) 3,58 - 3,67 (m, 2 H) 3,75 - 3,86 (m, 2 H) 3,95 - 4,09 (m, 2 H) 4,43 (dd, *J*=7,92, 4,88 Hz, 2 H) 5,08 - 5,25 (m, 2 H) 6,19 (d, *J*=8,89 Hz, 2 H) 7,06 (d, *J*=8,89 Hz, 2 H) 7,12 (d, *J*=7,16 Hz, 4 H) 7,31 (dd, *J*=8,29, 3,96 Hz, 2 H) 7,51 (dd, *J*=8,46, 1,52 Hz, 4 H) 10,00 (s, 2 H). MS ESI(+) m/z@916,6 (M+H)+.



Ejemplo 87

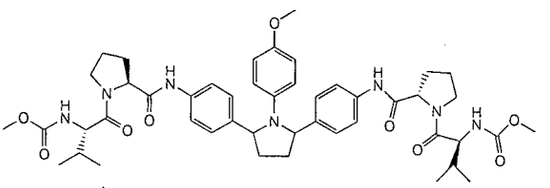
{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*S*,5*S*)-1-(4-fluorofenil)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

y

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

El producto del Ejemplo 29G (0,045 g, 0,084 mmol), ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3,3-dimetil-butírico (0,037 g, 0,193 mmol), 4-metilmorfolina (0,037 ml, 0,336 mmol), hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (0,028 g, 0,185 mmol) y clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (0,035 g, 0,185 mmol) se combinaron en 2 ml de DMF y se agitó por 2 horas. La mezcla de la reacción se particionó entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó 3 X 20 ml con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El material crudo se sometió a cromatografía flash en un cartucho de sílice Isco Gold de 4 g eluyendo con 1,5-8% MeOH en cloruro de metileno. Una

segunda cromatografía preparativa C-18 de fase inversa eluyendo con 9:1 agua/acetonitrilo --> 100% acetonitrilo dio los compuestos del título (29 mg, 28%; mezcla de diastereómeros trans) como un polvo color tostado claro. ^{1}H RMN (Sal TFA) (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,84 - 0,95 (m, 18 H) 1,21 - 1,46 (m, 4 H) 1,75 - 2,27 (m, 8 H) 3,56 (s, 6 H) 3,86 (t, J=5,26 Hz, 4 H) 4,22 (dd, J=8,57, 4,45 Hz, 2 H) 5,15 - 5,24 (m, 2 H) 5,53 (d, J=4,88 Hz, 2 H) 6,30 (dd, J=9,11, 4,34 Hz, 2 H) 6,75 - 6,83 (m, 2 H) 7,29 (d, J=8,57 Hz, 2 H) 7,35 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 7,48 (d, J=7,92 Hz, 2 H) 7,69 (d, J=7,37 Hz, 2 H). MS (ESI+) m/z 879 $(M+H)^+$.



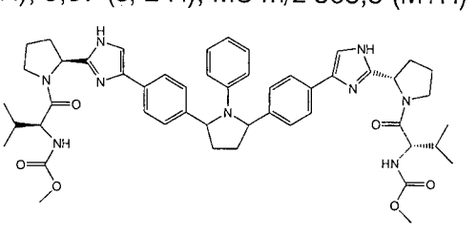
Ejemplo 88

([(2S,5S)-1-(4-metoxifenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

y

([(2R,5R)-1-(4-metoxifenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

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



Ejemplo 89

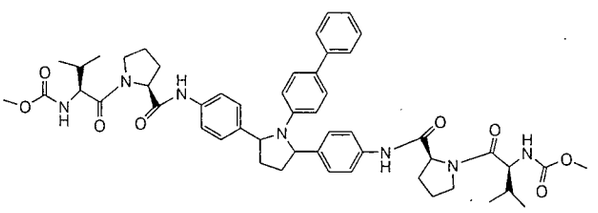
{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(4-{4-[(2*S*,5*S*)-5-(4-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-imidazol-4-il}fenil)-1-fenilpirrolidin-2-il]fenil}-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

y

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(4-{4-[(2*R*,5*R*)-5-(4-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-

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

A los diastereómeros trans obtenidos en Ejemplo 59B (8,5 mg, 0,0107 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (4,67 mg, 0,027 mmol) y HATU (8,9 mg, 0,023 mmol) en DMSO (1 ml) se agregó base de Hunig (0,015 ml, 0,085 mmol), y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hr. La mezcla de la reacción se particionó entre agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18), eluyendo con 10-100% acetonitrilo en agua (TFA al 0,1%) para dar 5,0 mg (53%) del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros trans. 1H RMN (Sal TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 14,45 (bs, 2 H), 7,97 (s, 2 H), 7,66 (m, 4 H), 7,38 (m, 4H), 7,31 (d, *J*=7,4 Hz, 2 H), 6,92 (t, *J*=7,6 Hz, 2 H), 6,43 (m, 1 H), 6,28 (d, *J*=8,1 Hz, 2 H), 5,37 (m, 2H), 5,09 (t, *J*=6,7 Hz, 2 H), 4,09 (t, *J*=7,7 Hz, 2 H), 3,81 (m, 6 H), 3,53 (s, 6 H), 2,40 (m, 2 H), 2,08 (m, 2 H), 2,02 (m, 6 H), 1,85 (m, 2 H), 0,85 (m, 2 H), 0,80 (m, 12 H); MS (ESI) m/z 884 (M+H)+.



Ejemplo 90

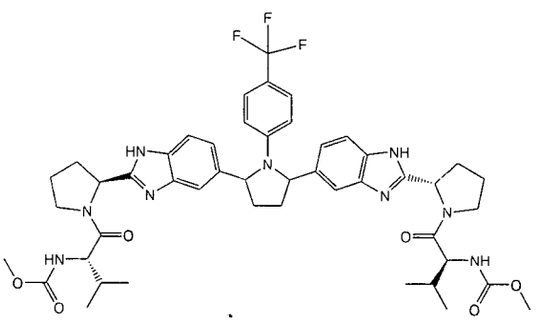
([(2*S*,5*S*)-1-(bifenil-4-il)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

y

([(2*R*,5*R*)-1-(bifenil-4-il)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 86C (24,9mg, 0,027mmole) disuelto en una solución de THF (1mL) y agua (0,3mL) se combinó en un tubo de microondas con ácido fenilborónico (6,90mg, 0,054mmole), fosfato de potasio tribásico (13,37mg, 0,063mmole) y dicloruro de 1,1'-bis(di-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (1,42mg, 2,17µmol). El tubo se selló y se burbujeó nitrógeno a temperatura ambiente por cinco minutos. Luego se retiraron todas las líneas de gas y el recipiente de la reacción se sumergió en un baño de aceite a 50 °C y se calentó por dos horas y media. Los contenidos del tubo se particionaron entre acetato de etilo (5mL) y salmuera (1mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 1mL) luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 5% EtOAc – hexano y se progresó a (75%

EtOAc-hexano) + 3% metanol para dar el compuesto del título como una mezcla 1:1 de (trans) diastereómeros (18,6mg, 75% de rendimiento) como un sólido color crema. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,76 - 0,99 (m, 12 H) 1,67 (s, 2 H) 1,77 - 2,19 (m, 11 H) 3,52 (s, 6 H) 3,58 - 3,65 (m, 2 H) 3,74 - 3,86 (m, 2 H) 3,96 - 4,08 (m, 2 H) 4,44 (d, *J*=4,99 Hz, 2 H) 5,25 (s, 2 H) 6,35 (d, *J*=8,02 Hz, 2 H) 7,17 (d, *J*=7,26 Hz, 5 H) 7,24 - 7,34 (m, 6 H) 7,45 (d, *J*=7,92 Hz, 2 H) 7,52 (d, *J*=7,81 Hz, 4 H) 10,00 (s, 2 H). MS ESI(+) m/z@ 915,1 (M+H)+, m/z@ 972,3 (M+CH_3CN+NH_4)+.



Ejemplo 91

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

y

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

Ejemplo 91A

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

Se procesó Ejemplo 28C y 4-trifluorometilanilina usando los métodos de Ejemplos 28D-28J para dar el compuesto del título como una mezcla de estereoisómeros cis y trans.

Ejemplo 91B

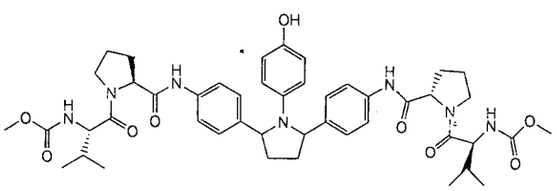
{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{(2*S*,5*S*)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-bencimidazol-5-il}-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}-1*H*-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

y

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

El producto del Ejemplo 91A (1: 1 mezcla de isómeros cis y trans), 0,018 g, 0,027 mmol),

HOBt (0,013 g, 0,082 mmol), EDAC (0,016 g, 0,082 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,014 g, 0,082 mmol) se combinaron en un balón de 20 ml y se disolvió en 1 ml de DMF a temperatura ambiente, se agregó 4-metilmorfolina (0,015 ml, 0,137 mmol) y la solución ligeramente marrón traslúcida resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 hr. La mezcla de la reacción se analizó mediante LC-MS y se determinó que se había completado. La mezcla de la reacción se diluyó con 50 ml de EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ al 10% y NaCl al 10%, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro(s), se filtró y el solvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido marrón claro. El material se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Fenomenex Luna C8(2) 5 um 100Å AXIA (30mm × 75mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1% en agua (B), a una velocidad de flujo de 50mL/min (0-0,5 min 10% A, gradiente lineal de 0,5-7,0 min 10-95% A, 7,0-10,0 min 95% A, gradiente lineal de 10,0-12,0 min 95-10% A). Las fracciones del producto se recogieron y se evaporó hasta secar al vacío para dar el compuesto del título como un sólido color tostado, (11 mg, 44%) y una mezcla de isómeros trans diastereoméricos. 1H RMN (Sal TFA) (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 0,67 - 0,94 (m, 12 H) 1,95 (m, 18 H) 3,79 - 3,89 (m, 6 H) 4,10 (s, 2 H) 5,19 (s, 1 H) 5,64 (s, 2 H) 6,45 (s, 2 H) 7,28 (s, 4 H) 7,47 (s, 4 H) 7,69 (s, 4 H), 12,1 (b, 2H)ESI+(m/z):900,6, ESI-(m/z):898,8.



Ejemplo 92

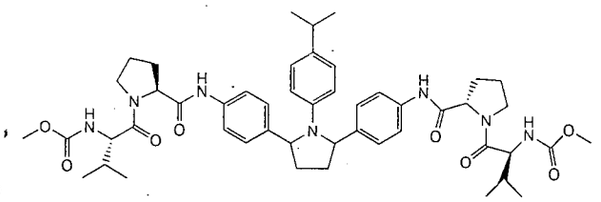
([(2S,5S)-1-(4-hidroxifenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

y

([(2R,5R)-1-(4-hidroxifenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

A una solución del producto del Ejemplo 88 (0,050 g, 0,058 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) a –78 °C se agregó una solución 1,0 M de tribromuro de boro en CH_2Cl_2 (0,29 ml, 0,29 mmol). La solución color rojo oscuro resultante se agitó a –78 °C por 4 h, y luego se calentó a temperatura ambiente y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice usando un gradiente de solvente de 0-7,5% MeOH en CH_2Cl_2 para dar el compuesto del título (5,5 mg, 12%) como una mezcla de diastereómeros trans. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,86 - 0,90 (m, 6 H), 0,90 -

0,95 (m, 6 H), 1,58 - 1,63 (m, 2 H), 1,82 - 2,04 (m, 8 H), 2,08 - 2,19 (m, 2 H), 3,52 (s, 6 H), 3,58 - 3,66 (m, 2 H), 3,77 - 3,84 (m, 2 H), 4,02 (t, *J*=8,5 Hz, 2 H), 4,40 - 4,46 (m, 2 H), 5,08 (d, *J*=6,3 Hz, 2 H), 6,08 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H), 6,38 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H), 7,08 - 7,13 (m, 4 H), 7,29 - 7,34 (m, 2 H), 7,45 - 7,51 (m, 4 H), 8,27 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H), 9,96 (s, 2 H); MS m/z 854,4 $(M+H)^+$.



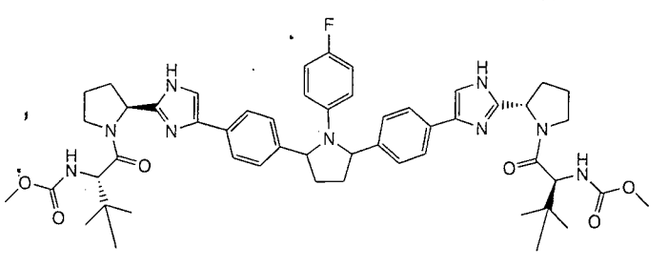
Ejemplo 93

({(2S,5S)-1-[4-(propan-2-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

y

({(2R,5R)-1-[4-(propan-2-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

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



Ejemplo 94

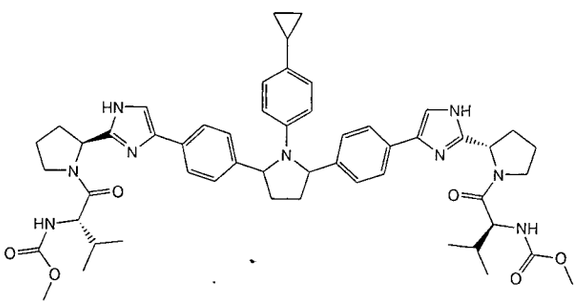
{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(4-{4-[(2*S*,5*S*)-1-(4-fluorofenil)-5-(4-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-imidazol-4-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

y

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

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

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



Ejemplo 95

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

y

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

Ejemplo 95A

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

y

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

El producto del Ejemplo 68C (1,27 g, 1,568 mmol) se disolvió en diclorometano (12 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y ácido trifluroacético (8 ml, 104 mmol) se agregó lentamente. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 1h. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con

metanol/diclorometano (1% a 10%). El compuesto del título se eluyó como el primero de 2 estereoisómeros y se obtuvo como una mezcla de diastereómeros trans (510 mg, 53%).

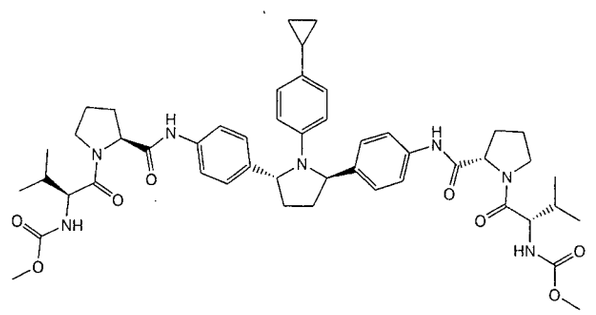
Ejemplo 95B

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

y

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

El producto del Ejemplo 95A (150 mg, 0,246 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (86 mg, 0,492 mmol), 4-metilmorfolina (0,216 ml, 1,968 mmol), clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (104 mg, 0,541 mmol) y hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (83 mg, 0,541 mmol) se combinaron en DMF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de la reacción se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, 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 metanol/diclorometano (1% a 4%) para dar el compuesto del título (78 mg, 34%) como un sólido. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,35 - 0,41 (m, 2 H) 0,65 - 0,72 (m, 2 H) 0,81 - 0,92 (m, 12 H) 1,58 - 1,64 (m, 1 H) 1,66 - 1,72 (m, 2 H) 1,86 - 2,03 (m, 6 H) 2,07 - 2,17 (m, 4 H) 2,24 - 2,30 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,74 - 3,82 (m, 4 H) 4,04 (t, J=7,86 Hz, 2 H) 5,06 (dd, J=6,72, 2,93 Hz, 2 H) 5,14 - 5,26 (m, 2 H) 6,19 (d, J=8,67 Hz, 2 H) 6,64 (d, J=8,24 Hz, 2 H) 7,10 - 7,30 (m, 6 H) 7,34 - 7,69 (m, 6 H) 11,64 - 12,11 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 924,8 (M+H)+.

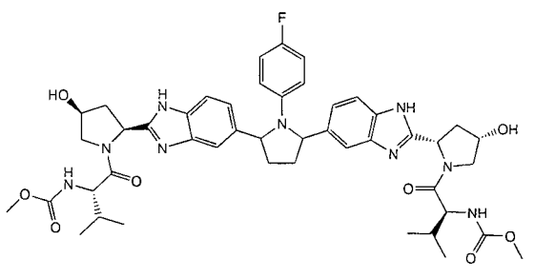


Ejemplo 96

([(2R,5R)-1-(4-ciclopropilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Se procesó Ejemplo 38A y 4-ciclopropilanilina usando en forma consecutiva los

métodos de Ejemplos 34A, 34B, 34C, 66D, y 66E para dar el compuesto del título (62 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,36 - 0,46 (m, 2 H) 0,63 - 0,77 (m, 2 H) 0,87 (d, J=6,61 Hz, 6 H) 0,92 (d, J=6,72 Hz, 6 H) 1,52 - 2,46 (m, 15 H) 3,52 (s, 6 H) 3,57 - 3,66 (m, 2 H) 3,75 - 3,85 (m, 2 H) 4,02 (t, J=8,46 Hz, 2 H) 4,42 (dd, J=8,02, 4,88 Hz, 2 H) 5,14 (d, J=6,40 Hz, 2 H) 6,14 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 6,65 (d, J=8,67 Hz, 2 H) 7,10 (d, J=8,57 Hz, 4 H) 7,30 (d, J=8,35 Hz, 2 H) 7,48 (d, J=8,57 Hz, 4 H) 9,97 (s, 2 H). MS (APCI) m/z 878 $(M+H)^+$.

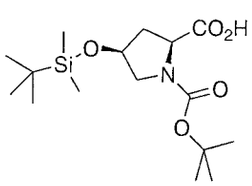


Ejemplo 97

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

y

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



Ejemplo 97A

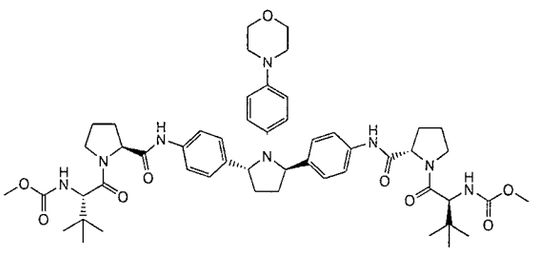
ácido (2S,4S)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-(tert-butildimetilsililoxi)pirrolidin-2-carboxílico

Se combinó 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 trató con la adición por porciones de tert-butilclorodimetilsilano (7,61 g, 50,5 mmol). La mezcla se agitó por 18 horas luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo y se concentró para dar el compuesto del título.

Ejemplo 97B

El producto del Ejemplo 29D (0,906 g, 2,62 mmol) se procesó como en Ejemplos 29E, 29F, 29G, y 29H, utilizando Ejemplo 97A en lugar de S-Boc-prolina en paso 29E

para dar los compuestos del título (0,012 g, 13%),1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,69 - 0,85 (m, 12 H) 1,27 - 1,39 (m, 1 H) 1,53 (dt, J=21,31, 6,64 Hz, 1 H) 1,71 (s, 4 H) 1,80 - 1,90 (m, 2 H) 2,02 (d, J=7,70 Hz, 2 H) 2,54 - 2,62 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,68 (t, J=10,63 Hz, 2 H) 3,93 - 4,00 (m, 2 H) 4,39 (s, 2 H) 5,13 (s, 2 H) 5,38 (s, 2 H) 6,19 - 6,38 (m, 4 H) 6,74 (d, J=2,60 Hz, 2 H) 7,08 (s, 2 H) 7,21 - 7,36 (m, 4 H) 7,40 - 7,51 (m, 2 H) 12,21 - 12,38 (m, 2 H); MS TFA+ m/z 882,5 (M+H)+.



Ejemplo 98

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

Ejemplo 98A

4-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-nitrofenil)pirrolidin-1-il)fenil)morfolina

El producto del Ejemplo 38A y 4-morfolinoanilina se procesaron usando el método descrito en Ejemplo 1D usando NMP como solvente para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 475 $(M+H)^+$.

Ejemplo 98B

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

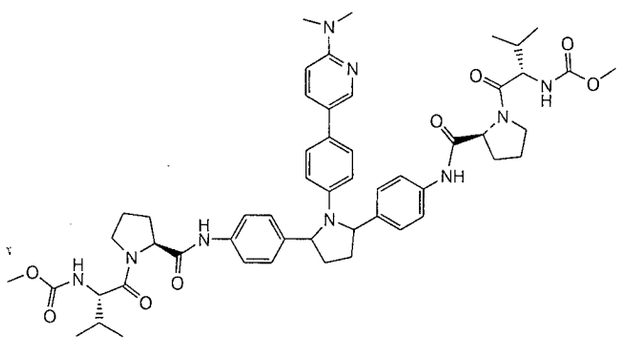
El producto del Ejemplo 98A en tetrahidrofurano (20 ml) se agregó a Ra-Ni (humedecido con agua, A-7000, 0,8 g, 12,63 mmol) en una botella de presión de 50 ml y se agitó por 2 horas a temperatura ambiente bajo 30 psi de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una membrana de nylon y se concentró para dar el compuesto del título (0,31 g, 44%). MS (DCI) *m/z* 415 $(M+H)^+$.

Ejemplo 98C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-morfolinofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

El producto del Ejemplo 98B se procesó usando en forma consecutiva los métodos de Ejemplos 55F, 55G, y 26J (con ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico) para dar el compuesto del título (0,13 g). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 0,93 (d, *J* = 20,5, 17H), 1,92 - 1,79 (m, 4H), 2,05 - 1,93 (m, 3H), 2,21 - 2,08 (m, 2H), 2,43 (t, *J* = 6,1, 3H), 2,84 - 2,75 (m, 4H), 3,54 (s, 6H), 3,68 - 3,58 (m, 6H), 3,83 - 3,70 (m, 2H), 4,20 (d, *J* =

8,9, 2H), 4,43 (dd, *J* = 7,9, 5,3, 2H), 5,12 (d, *J* = 6,3, 2H), 6,17 (d, *J* = 9,1, 2H), 6,60 (d, *J* = 9,1, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,8, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,5, 4H), 7,48 (d, *J* = 8,5, 4H), 9,98 (s, 2H). Impureza ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 1,63 (d, *J* = 5,6, 2H), 3,17 (d, *J* = 5,3, 3H), 4,09 (q, *J* = 5,3, 1H). MS (ESI) *m/z* 952 ($M+H^+$).



Ejemplo 99

([(2*S*,5*S*)-1-{4-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

y

([(2*R*,5*R*)-1-{4-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 99A

5-(4-(2,5-bis(4-nitrofenil)pirrolidin-1-il)fenil)-N,N-dimetilpiridin-2-amina

El producto del Ejemplo 86A (25,7mg, 0,055mmole) se combinó en un tubo de microondas con ácido 6-(dimetilamino)piridin-3-ilborónico (17,49mg, 0,105mmole), fosfato de potasio tribásico (24,70mg, 0,116mole) y dicloruro de 1,1'-bis(di-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (2,504mg, 3,84µmol). El tubo se selló y se agregó una mezcla de solventes de THF (2mL) y agua (0,6mL) mediante una jeringa. La mezcla de la reacción se roció con nitrógeno a temperatura ambiente por tres minutos durante los cuales la solución se volvió de color negro. El análisis cromatográfico indicó que la reacción se había completado. Los contenidos del tubo de microondas se particionaron entre salmuera (3mL) y acetato de etilo (3mL). El agua se retiró y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice de 2 hasta 20% acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (26,8mg, 96% de rendimiento) como un sólido anaranjado como una mezcla de estereoisómeros. MS ESI(+) m/z @ 510,4 (M+H)+.

Ejemplo 99B

4,4'-(1-(4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)dianilina

El producto del Ejemplo 99A (26,8mg, 0,053mmole) se disolvió en THF (526µL) en un balón al cual se agregó subsiguientemente etanol (526µL) para dar un precipitado amarillo. A esta suspensión se agregó óxido de platino (IV) (3,16mg, 0,014mmole). El recipiente se tapó con un septo y los contenidos se desgasificaron al vacío tres veces. Se introdujo hidrógeno por medio de un globo y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por dos horas y media. La mezcla de la reacción se filtró al vacío a través de un tapón de arena y celite, el cual se enjuagó con THF y metanol hasta que el material filtrado fue u.v.(-). El material filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo como un sólido blanco como una mezcla de estereoisómeros. MS ESI(+), m/z @ 450,7 (M+H)+.

Ejemplo 99C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(1-(4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

El producto del Ejemplo 99B (23,83mg, 0,053mmole) se hizo reaccionar con ácido (S)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (27,8mg, 0,129mmole) como se describe en Ejemplo 1F con modificaciones menores. El producto crudo se recuperó mediante partición de la mezcla de la reacción entre acetato de etilo(10mL) y agua(3mL). La fase orgánica se lavó con agua (3x3mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de solvente de 2-100% acetato de etilo en hexano dio el compuesto del título (32,6mg, 73% de rendimiento) como un sólido color crema como una mezcla de estereoisómeros.

Ejemplo 99D

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(1-(4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))dipirrolidin-2-carboxamida

El producto del Ejemplo 99C (32,6mg, 0,039mmole) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético (0,071mL, 0,927mmole) como se describe en Ejemplo 1G para dar el compuesto del título (22,5mg, 90% de rendimiento) como un sólido color crema como una mezcla de estereoisómeros.

Ejemplo 99E

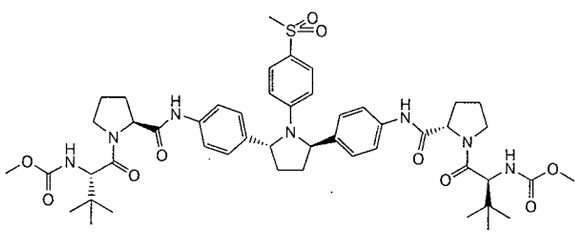
([(2*S*,5*S*)-1-{4-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

y

([(2*R*,5*R*)-1-{4-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de

dimetilo

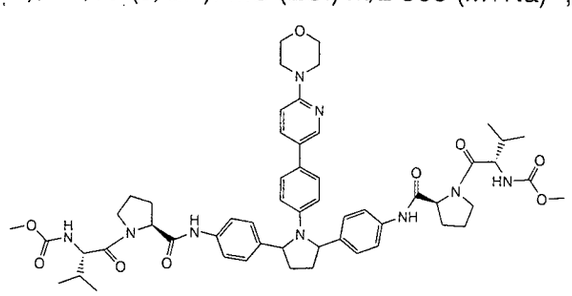
El producto del Ejemplo 99D (22,5mg, 0,035mmole) se hizo reaccionar con ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (19,41mg, 0,111mmole) como se describe en Ejemplo 86C. La cromatografía sobre gel de sílice (10% acetato de etilo / 90% hexano a 100% acetato de etilo / 4% metanol) dio el compuesto del título (14,5mg, 43,3% de rendimiento), un sólido anaranjado amarillo que se oscureció algo con el reposo, como una mezcla 1:1 de diastereómeros trans. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,77 - 0,99 (m, 12 H) 1,67 (s, 2 H) 1,76 - 2,24 (m, 11 H) 2,98 (s, 6 H) 3,52 (s, 6 H) 3,58 - 3,65 (m, 2 H) 3,76 - 3,90 (m, *J*=9,54 Hz, 2 H) 3,95 - 4,11 (m, 2 H) 4,36 - 4,47 (m, 2 H) 5,19 - 5,27 (m, 2 H) 6,30 (s, 2 H) 6,58 (d, *J*=9,00 Hz, 1 H) 7,17 (t, *J*=8,08 Hz, 4 H) 7,30 (d, *J*=8,02 Hz, 3 H) 7,52 (d, *J*=7,37 Hz, 4 H) 7,57 - 7,63 (m, 1 H) 7,63 - 7,68 (m, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,18 - 8,22 (m, 1 H) 10,00 (s, 2 H). MS ESI(+) m/z @ 959,4 (M+H)+.



Ejemplo 100

({(2*R*,5*R*)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3,3-dimetil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Se procesó Ejemplo 38A y 4-(metilsulfonil)anilina usando en forma consecutiva los métodos de Ejemplos 98A, 98B, 55F, 55G, y 26J (con ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico; solvente de reacción = diclorometano) para dar el compuesto del título (55 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ0,96 (d, *J* = 5,1, 18H), 1,24 (s, 1H), 1,69 (d, *J* = 5,7, 2H), 2,04 - 1,74 (m, 7H), 2,22 - 2,07 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,54 (s, 6H), 3,70 - 3,58 (m, 2H), 3,83 - 3,70 (m, 2H), 4,20 (d, *J* = 8,9, 2H), 4,43 (dd, *J* = 7,8, 5,4, 2H), 5,32 (d, *J* = 6,1, 2H), 6,39 (d, *J* = 9,0, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,8, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,6, 4H), 7,43 (d, *J* = 9,0, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,6, 4H), 10,03 (s, 2H). MS (ESI) *m/z* 966 $(M+Na)^+$, 943 $(M-H)^+$.



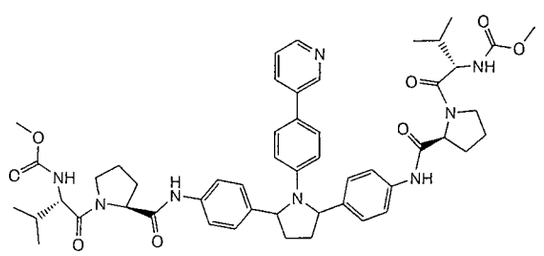
Ejemplo 101

([(2*S*,5*S*)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

y

([(2*R*,5*R*)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Se procesó Ejemplo 86A y 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)morfolina usando en forma consecutiva los métodos de Ejemplos 99A, 99B, 1F, 1G, y 86C para dar el compuesto del título como una mezcla 1:1 de diastereómeros trans. 1H RMN (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,78 - 1,00 (m, 12 H) 1,67 (s, 2 H) 1,75 - 2,20 (m, 11 H) 3,36 - 3,41 (m, 4 H) 3,52 (s, 6 H) 3,57 - 3,65 (m, 2 H) 3,65 - 3,72 (m, 4 H) 3,79 (s, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 4,36 - 4,48 (m, 2 H) 5,24 (s, 2 H) 6,32 (d, *J*=7,70 Hz, 2 H) 6,78 (d, *J*=9,00 Hz, 1 H) 7,12 - 7,18 (m, 4 H) 7,21 (d, *J*=8,78 Hz, 2 H) 7,31 (d, *J*=8,35 Hz, 2 H) 7,52 (d, *J*=7,48 Hz, 4 H) 7,63 - 7,69 (m, 1 H) 8,22 - 8,27 (m, 1 H) 10,00 (s, 2 H). MS ESI(+) m/z @1000,6 (M+H)+.



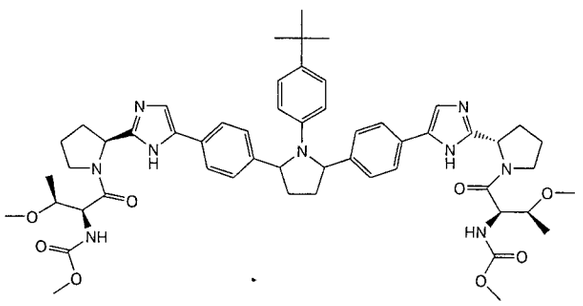
Ejemplo 102

({(2S,5S)-1-[4-(piridin-3-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

y

({(2*R*,5*R*)-1-[4-(piridin-3-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Se procesó Ejemplo 86A y ácido piridin-3-ilborónico usando en forma consecutiva los métodos de Ejemplos 99A, 99B, 1F, 1G, y 86C para dar el compuesto del título como una mezcla 1:1 de diastereómeros trans (35,8mg). 1H RMN (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,71 - 1,05 (m, 11 H) 1,68 (s, 2 H) 1,87 (s, 8 H) 2,06 - 2,21 (m, 2 H) 3,52 (s, 6 H) 3,56 - 3,67 (m, 2 H) 3,80 (s, 2 H) 4,02 (d, *J*=1,73 Hz, 2 H) 4,43 (dd, *J*=7,97, 4,93 Hz, 2 H) 5,26 (d, *J*=6,29 Hz, 2 H) 6,37 (d, *J*=7,92 Hz, 2 H) 7,17 (dd, *J*=8,57, 1,95 Hz, 4 H) 7,28 - 7,36 (m, 5 H) 7,52 (d, *J*=7,81 Hz, 4 H) 7,82 - 7,87 (m, 1 H) 8,36 (dd, *J*=4,72, 1,36 Hz, 1 H) 8,69 (s, 1 H) 10,00 (s, 2 H). MS ESI(+) m/z @ 915,6 (M+H)+



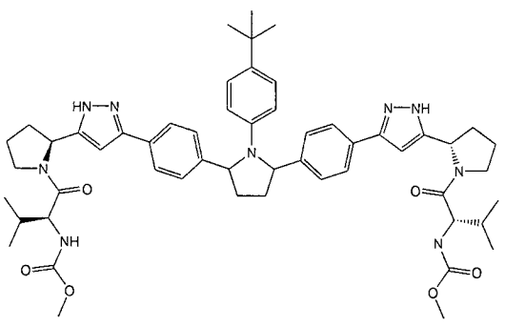
Ejemplo 103

[(2*S*,3*S*)-1-{(2*S*)-2-[5-(4-{(2*S*,5*S*)-1-(4-*tert*-butilfenil)-5-[4-(2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-*O*-metil-D-treonil]pirrolidin-2-il}-1*H*-imidazol-5-il)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)-1*H*-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metoxi-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

y

[(2*S*,3*S*)-1-{(2*S*)-2-[5-(4-{(2*R*,5*R*)-1-(4-*tert*-butilfenil)-5-[4-(2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-*O*-metil-D-treonil]pirrolidin-2-il}-1*H*-imidazol-5-il)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)-1*H*-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metoxi-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 201A (0,122 g, 0,639 mmol), y HOBt (0,098 g, 0,639 mmol) se combinaron y se disolvió en 2 ml de DMF luego se enfrió en un baño de hielo entre 0-5 °C. A esta solución se agregó EDAC (0,123g, 0,639 mmol) seguido por 4-metilmorfolina (0,211 ml, 1,917 mmol) y la mezcla se agitó 5 minutos, luego se agregó por goteo la mezcla de los productos del Ejemplo 42F (0,2 g, 0,320 mmol), en DMF (2 ml) con un lavado con DMF (1 ml). El pH de la solución se ajustó con 4-metilmorfolina adicional (0,1 ml, 0,96 mmol) y la mezcla se agitó a total de 90 minutos en el baño de hielo. La mezcla de la reacción se analizó mediante LC-MS a 90 min y se determinó que la reacción se había completado. La mezcla de la reacción se diluyó con 100 ml EtOAc y se lavó con 25 ml de agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con otros 100 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ al 10% y NaCl al 10%, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro(s), se filtró y el solvente se eliminó al vacío para dar un aceite morado. El aceite se disolvió en 10 ml de CH_2Cl_2 y se aplicó a una columna de 12g de gel de sílice. La columna se eluyó con un gradiente de CH_2Cl_2/MeOH, 99/1 a 95/5 a lo largo de 25 minutos. Los compuestos del título se aislaron como un sólido amarillo claro, 60 mg, 19%,1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 0,86 (m, 2 H) 1,00 - 1,18 (m, 15 H) 1,27 (m, 2 H) 1,70 (m, s H) 1,99 (m, 2H) 2,15 (m, 4 H) 3,18 (d, J=10,08 Hz, 6 H) 3,54 (s, 6 H) 3,81 (m, 4 H) 4,27 (m, 2 H) 5,06 (m, 2 H) 5,21 (d, 2 H) 6,21 (d, 2 H) 6,94 (d, 2 H) 7,17 (d, 2 H) 7,29 (d, 2 H) 7,38 (d, J=1,73 Hz, 2 H) 7,51 (d, 2 H) 7,62 (d, J=8,02 Hz, 2 H) 11,68 (s, 2 H), 12,01 (m, 2H);ESI+:972,6



Ejemplo 105

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

y

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

Ejemplo 105A

1-(4-*tert*-butilfenil)-2,5-bis(4-((trimetilsilil)etinil)fenil)pirrolidina

A un tubo de microondas secado en horno (tamaño M, 5 ml) purgado con nitrógeno, se agregó el producto de Ejemplo 42C (340 mg, 0,662 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (18,60 mg, 0,026 mmol), THF (2 ml), y trietilamina (2 ml). Se agitó a temperatura ambiente por 5 min, luego se agregó yoduro de cobre(I) (2,52 mg, 0,013 mmol), se agitó la mezcla amarilla por 2 min, luego se burbujeó nitrógeno por 15 min. Se agregó trimetilsililacetileno (0,374 ml, 2,65 mmol), se selló el tubo con un tapón alabeado de aluminio, y se calentó en un baño de aceite a 70 °C por 20 hr. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se agregó más dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (18,60 mg, 0,026 mmol) y yoduro de cobre(I) (2,52 mg, 0,013 mmol), se agregó trimetilsililacetileno adicional (0,374 ml, 2,65 mmol), y se continuó agitando a 80 °C por 24 hr. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se diluyó con Et_2O (50 ml), se lavó con H_2O (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación por rotación para dar una espuma color tostado claro (470 mg). Se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 2,5 cm x 10 cm, 2% Et_2O/hexanos) para dar el producto del título como una espuma amarilla (324 mg, 89%) como una mezcla de estereoisómeros. MS (ESI+) m/z 548 $(M+H)^+$.

Ejemplo 105B

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

Se disolvió el producto de Ejemplo 105A (322 mg, 0,588 mmol) en THF anhidro (5 ml)

bajo nitrógeno, se agregó TBAF 1M en THF (1,322 ml, 1,322 mmol), y se agitó a 25 °C por 30 min. La reacción se oscureció inmediatamente luego de la adición y permaneció un color marrón a lo largo de la reacción. Se eliminó el solvente por evaporación por rotación, se disolvió el residuo en Et_2O (50 ml), se lavó con H_2O (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación por rotación para dar una espuma color tostado claro (289 mg). Se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 3,8 cm x 14 cm, 20% CH_2Cl_2/hexanos) para dar el compuesto del título como una espuma amarillo claro (176 mg, 74%) como una mezcla de estereoisómeros. MS (ESI+) m/z 404 $(M+H)^+$.

Ejemplo 105C

(S)-3,3'-(4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(1-(4,1-fenilen))bis(1-(N-Boc-(S)-pirrolidin-2-il)prop-2-en-1-ona

En un balón de 10 ml secado bajo llama, se disolvió el producto de Ejemplo 105B (94,3 mg, 0,234 mmol) en THF anhidro (2 ml) bajo nitrógeno y se enfrió a -78 °C, se agregó n-BuLi 1,6 M en hexanos (0,365 ml, 0,584 mmol) lentamente por goteo usando una jeringa hermética a los gases, y se agitó la solución verdosa-amarilla por 1 hr a -78 °C. En otro balón de 10 ml secado bajo llama purgado con nitrógeno, se preparó una solución de N-(tert-butoxicarbonil)-L-prolina N'-metoxi-N'-metilamida (166 mg, 0,631 mmol) en THF anhidro (1 ml), y se enfrió a -78 °C. Se agregó la mezcla de dianión por goteo usando una jeringa hermética a los gases equipada con una aguja 16G a la solución de amida Weinreb y se agitó a -78 °C por 30 min, se reemplazó el baño de hielo seco-acetona con un baño de agua-hielo, y se agitó a 0 °C por 1 hr. Se eliminó el baño de frío y se agitó a temperatura ambiente por 1 hr, la mezcla amarilla turbia se volvió una solución amarilla oscura. Se detuvo la reacción con NH_4Cl acuoso saturado (10 ml), se extrajo con Et_2O (2 x 25 ml), se lavó los extractos de éter combinados con H_2O (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación por rotación para dar un aceite amarillo (214 mg). Se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, columna Alltech Extract-Clean de 10g, gradiente de 5% hasta 7% EtOAc/CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (77 mg, 41%) como una mezcla de estereoisómeros. MS (ESI+) m/z 798 $(M+H)^+$, 1595 $(2M+H)^+$.

Ejemplo 105D

(2S,2'S)-2,2'-(3,3'-(4,4'-(1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(1*H*-pirazol-5,3-diil))dipirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvió el producto de Ejemplo 105C (75 mg, 0,094 mmol) en EtOH absoluto anhidro (1 ml) bajo nitrógeno, se agregó hidrato de hidrazina (0,023 ml, 0,235 mmol), y se agitó la solución amarilla a temperatura ambiente por 1 hr. Se eliminó el solvente por evaporación

por rotación, se azeotropeó el aceite amarillo con tolueno (2 x 5 ml), se disolvió nuevamente en 1:5 v/v CH_2Cl_2/hexanos, se concentró, y se secó el sólido amarillo claro al vacío. Se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 2,5 cm x 15 cm, 4% MeOH/CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (59 mg, 76%) como una mezcla de estereoisómeros. MS (ESI+) m/z 826 $(M+H)^+$, 848 $(M+Na)^+$.

Ejemplo 105E

(S)-3,3'-(4,4'-(1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(5-((S)-pirrolidin-2-il)-1*H*-pirazol

Se disolvió el producto de Ejemplo 105D (57,5 mg, 0,070 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (2 ml) bajo nitrógeno, se agregó TFA (1 ml, 12,98 mmol), y se agitó a 25 °C por 30 min. Se eliminó el solvente por evaporación por rotación, se recogió el residuo con 1:5 v/v CH_2Cl_2/hexanos, se concentró para dar un residuo amarillo, y se secó al vacío (83 mg). La sal TFA se disolvió en MeOH anhidro (7 ml) bajo nitrógeno, se trató con lavado previo (H_2O y MeOH) y se secó resina Amberlite IRA-400(OH) (750 mg, ~15 equivs de OH^- en base a ~1,4 equivalentes molares/g de resina seca) y se agitó a 25 °C por 2 hr. Se filtró a vacío en un embudo Büchner y se lavó la resina a fondo con MeOH. El material filtrado se concentró por evaporación por rotación, el residuo se recogió con 1:5 v/v CH_2Cl_2/hexanos, y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (41 mg, 94%) como una mezcla de estereoisómeros. MS (ESI+) m/z 626 $(M+H)^+$, 1251 $(2M+H)^+$.

Ejemplo 105F

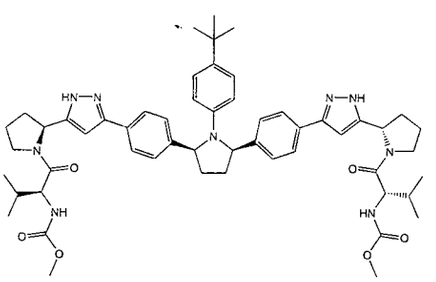
{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(3-{4-[(2*S*,5*S*)-1-(4-*tert*-butilfenil)-5-(4-{5-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-pirazol-3-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1*H*-pirazol-5-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

y

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

En un balón de 10 ml secado en horno purgado con nitrógeno, se disolvió el producto de Ejemplo 105E (39,7 mg, 0,063 mmol) en DMF anhidro (1 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó en forma consecutiva ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (23,89 mg, 0,136 mmol), hidrato de HOBt (21,37 mg, 0,140 mmol), EDAC (27,3 mg, 0,140 mmol), y N-metilmorfolina (0,021 ml, 0,190 mmol). Se eliminó el baño de frío y se agitó la solución amarilla oscura a 25 °C por 1 hr. Se diluyó la reacción con EtOAc (50 ml), se lavó con H_2O (3 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación por rotación para dar un sólido color durazno claro

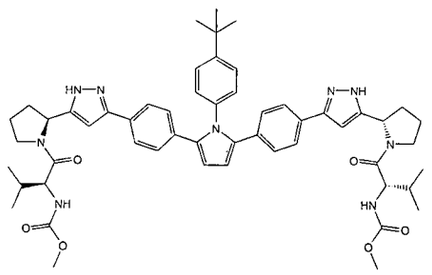
(63 mg). Se disolvió el material crudo en CH_2Cl_2 y se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 2,5 cm x 10 cm, 5% MeOH/CH_2Cl_2) para dar una mezcla 1:1,25 de producto trans:cis (34 mg, 94% de pureza). Se disolvió el residuo en 1:1 v/v DMSO/MeOH (2 ml) y se purificó mediante RP-C_{18} HPLC (Waters Prep LC, 40mm Module con un cartucho Nova Pak HR C_{18} 6µm 40x100mm Prep Pak) eluyendo con un gradiente de 30 min de 90:10 TFA al 0,1% en H_2O/AcCN a 100% AcCN a 20 ml/min. Las fracciones que contenían una mezcla de los diastereómeros trans se concentraron por evaporación por rotación, el residuo se recogió con 1:5 v/v CH_2Cl_2/hexanos y se evaporó (5 veces), y se secó al vacío para dar los compuestos del título como un sólido color crema (12 mg, 16%). ^{1}H RMN (Sal TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,76 - 0,94 (m, 12 H), 1,10 (s, 9 H), 1,13 - 1,31 (m, 3 H), 1,71 (d, *J*=5,42 Hz, 2 H), 1,82 - 2,17 (m, 9 H), 3,53 (s, 6 H), 3,70 - 3,85 (m, 4 H), 4,05 (t, *J*=8,08 Hz, 2 H), 5,09 - 5,19 (m, 2 H), 5,26 (d, *J*=5,96 Hz, 2 H), 6,22 (d, *J*=8,78 Hz, 2 H), 6,39 (d, *J*=1,30 Hz, 2 H), 6,94 (d, *J*=8,67 Hz, 2 H), 7,20 - 7,31 (m, 6 H), 7,62 (d, *J*=7,92 Hz, 4 H); MS (ESI+) m/z 940 $(M+H)^+$.



Ejemplo 106

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

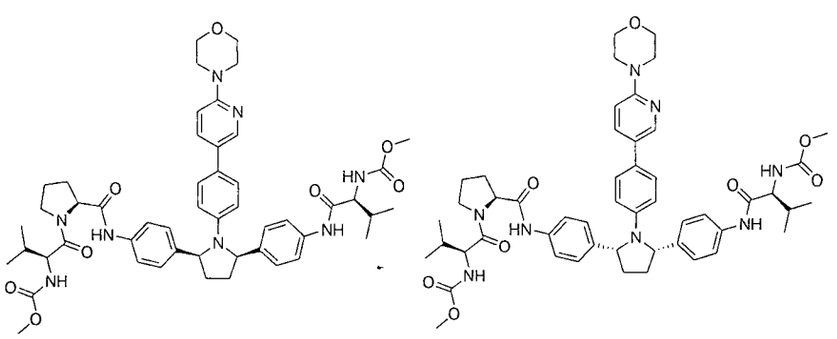
A partir de la separación HPLC preparativa de Ejemplo 105F se obtuvo el compuesto del título (cis) como un sólido amarillo (16 mg, 21%). ^{1}H RMN (Sal TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,77 - 0,93 (m, 12 H), 1,14 (s, 9 H), 1,17 - 1,31 (m, 2 H), 1,80 - 2,18 (m, 11 H), 3,35 (d, *J*=8,02 Hz, 1 H), 3,54 (s, 6 H), 3,72 - 3,85 (m, 4 H), 4,06 (t, *J*=8,29 Hz, 2 H), 4,71 - 4,79 (m, 2 H), 5,13 - 5,20 (m, 2 H), 6,35 (d, *J*=8,78 Hz, 2 H), 6,43 (s, 2 H), 7,03 (d, *J*=8,78 Hz, 2 H), 7,28 (d, *J*=8,35 Hz, 2 H), 7,55 (d, *J*=8,24 Hz, 4 H), 7,71 (d, *J*=7,59 Hz, 4 H); MS (ESI+) m/z 940 $(M+H)^+$.



Ejemplo 107

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

En un balón de 5 ml secado en horno purgado con nitrógeno, se disolvió el producto de Ejemplo 105E (5,1 mg, 8,15 µmol) en DMF anhidro (400 µL) y se enfrió a 0 °C. Se agregó en forma consecutiva ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (3,07 mg, 0,018 mmol), hidrato de HOBt (2,75 mg, 0,018 mmol), EDAC (3,51 mg, 0,018 mmol), y N-metilmorfolina (2,69 µL, 0,024 mmol). Se eliminó el baño de frío y se agitó la solución amarilla oscura a 25 °C por 18 hr. Se diluyó la reacción en EtOAc (50 ml), se lavó con H_2O (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó la capa orgánica sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación por rotación a un sólido amarillo (9,6 mg). Se disolvió en 1:1 v/v MeOH/DMSO (1,5 ml) y se purificó mediante RP-C_{18} HPLC (Waters Prep LC, 40mm Module con un cartucho Nova Pak HR C_{18} 6µm 40x100mm Prep Pak) eluyendo con un gradiente de 30 min de 90:10 TFA al 0,1% en H_2O/AcCN a 100% AcCN a 20 ml/min. Las fracciones puras se concentraron por evaporación por rotación, se azeotropeó con tolueno (25 ml), el residuo se colocó en 1:5 v/v CH_2Cl_2/hexanos y se evaporó (3 veces), luego se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (2,5 mg, 25%). ^{1}H RMN (Sal TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,76 - 0,92 (m, 12 H), 1,27 (s, 9 H), 1,80 - 2,15 (m, 10 H), 3,53 (s, 6 H), 3,69 - 3,84 (m, 4 H), 4,05 (t, *J*=8,24 Hz, 2 H), 5,08 - 5,16 (m, 2 H), 6,39 (s, 2 H), 6,53 (s, 2 H), 7,06 (dd, *J*=8,29, 2,87 Hz, 6 H), 7,26 (d, *J*=8,35 Hz, 2 H), 7,37 (d, *J*=8,46 Hz, 2 H), 7,44 - 7,55 (m, 4 H), 12,92 (s, 2 H); MS (ESI+) m/z 936 $(M+H)^+$.



Ejemplo 108

N-(metoxicarbonil)-L-valil-*N*-{4-[(2*S*,5*R*)-5-(4-{[*N*-(metoxicarbonil)-L-valil]amino}fenil)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2-il]fenil}-L-prolinamida

y

N-(metoxicarbonil)-L-valil-*N*-{4-[(2*R*,5*S*)-5-(4-{[*N*-(metoxicarbonil)-L-valil]amino}fenil)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2-il]fenil}-L-prolinamida

Ejemplo 108A

4-(5-(4-(2,5-bis(4-nitrofenil)pirrolidin-1-il)fenil)piridin-2-il)morfolina

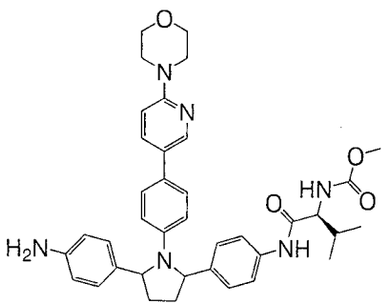
En un tubo de microondas (tamaño L, 20 ml) purgado con nitrógeno y sellado con un septo de goma, se disolvió el producto de Ejemplo 86A (160 mg, 0,342 mmol) y 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]morfolina (153 mg, 0,512 mmol) en THF (6 ml), se agregó una solución de fosfato de potasio (176 mg, 0,803 mmol) en agua (2 ml), y se roció la solución de la reacción con nitrógeno por 5 min. Se agregó dicloruro de 1,1'-bis(di-tert-butilfosfino)ferrocenopaladio (12,02 mg, 0,018 mmol) y se agitó a 25 °C por 15 min . A lo largo de este proceso, la reacción se oscureció velozmente a un color marrón. Se diluyó la reacción con EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró por evaporación por rotación. Se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 y se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, columna Alltech Extract-Clean de 10g, EtOAc al 20%/CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título como un sólido (176 mg, 93%) como una mezcla de estereoisómeros. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,82 - 1,94 (m, 2 H), 2,53 - 2,62 (m, 2 H), 3,37 - 3,47 (m, 4 H), 3,64 - 3,74 (m, 4 H), 5,03 (t, *J*=5,37 Hz, 2 H), 6,40 (d, *J*=8,89 Hz, 2 H), 6,82 (d, *J*=9,00 Hz, 1 H), 7,34 (d, *J*=8,78 Hz, 2 H), 7,69 (dd, *J*=8,84, 2,55 Hz, 1 H), 7,83 (d, *J*=8,78 Hz, 4 H), 8,28 (d, *J*=8,78 Hz, 4 H), 8,29 - 8,31 (m, 1 H); MS (ESI+) m/z 552 $(M+H)^+$.

Ejemplo 108B

4,4'-(1-(4-(6-morfolinopiridin-3-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)dianilina

Se cargó un balón de 100 ml con el producto de Ejemplo 108A (174,7 mg, 0,317 mmol), se disolvió parcialmente en THF (12,50 ml) y EtOH absoluto (2,50 ml), se evacuó en vacío de la casa y se llenó el recipiente con nitrógeno, luego se agregó óxido de platino (IV) (14,38 mg, 0,063 mmol), se evacuó recipiente en vacío de la casa y se llenó con hidrógeno a partir de un globo, se repitió el ciclo de evacuación/llenado 3 veces, y se agitó la mezcla de reacción heterogénea enérgicamente bajo hidrógeno (1 atm). Luego de 2 hr, se cargó la reacción con óxido de platino (IV) adicional (14,38 mg, 0,063 mmol) y se continuó agitando enérgicamente bajo hidrógeno a 25 °C. Luego de 5 hr, se agregó óxido de platino (IV) adicional (14,38 mg, 0,063 mmol). La mezcla de la reacción luego se filtró al vacío a través de una cama de Celite 545 en un embudo Büchner, la almohadilla del

filtro se lavó con $CHCl_3$ (100 ml) y $CHCl_3$ caliente (2 x 50 ml), y el material filtrado se concentró por evaporación por rotación para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (101 mg, 65%) como una mezcla de estereoisómeros. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,71 - 1,87 (m, 2 H), 2,24 - 2,31 (m, 1 H), 3,37 - 3,45 (m, 4 H), 3,64 - 3,74 (m, 4 H), 4,57 (t, *J*=4,99 Hz, 2 H), 4,95 (s, 4 H), 6,42 - 6,53 (m, 3 H), 6,57 (d, *J*=8,35 Hz, 4 H), 6,76 - 6,89 (m, 2 H), 7,15 (d, *J*=8,35 Hz, 4 H), 7,26 (d, *J*=8,78 Hz, 2 H), 7,68 (dd, *J*=8,84, 2,44 Hz, 1 H), 8,29 (d, *J*=2,39 Hz, 1 H); MS (ESI+) m/z 492 $(M+H)^+$.



Ejemplo 108C

(2S)-1-(4-(5-(4-aminofenil)-1-(4-(6-morfolinopiridin-3-il)fenil)pirrolidin-2-il)fenilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

En un balón de 5 ml secado en horno purgado con nitrógeno, se disolvió el producto de Ejemplo 108B (70 mg, 0,142 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (26,2 mg, 0,150 mmol) en DMSO anhidro (1,5 ml), se agregó HATU (58,6 mg, 0,150 mmol) y diisopropiletilamina (0,050 ml, 0,285 mmol), y se agitó la solución amarilla oscura a 25 °C por 15 min. Se diluyó la reacción con MeOH (1,5 ml) y se purificó mediante RP-C_{18} HPLC (Waters Prep LC, 40mm Module con Cartucho Nova Pak HR C18 6µm 40x100mm Prep Pak) eluyendo con un gradiente de 30 min de 95:5 TFA al 0,1% en H_2O/AcCN a 25:75 TFA al 0,1% en H_2O/AcCN, luego 10 min a 100% AcCN a 20 ml/min. Las fracciones puras se concentraron por evaporación por rotación (baño de agua 35°) a un volumen pequeño, se particionó entre iPrOH al 20%/$CHCl_3$ (50 ml), y $NaHCO_3$ acuoso saturado (15 ml), se separaron las capas, se secó el extracto orgánico sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró por evaporación por rotación para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (48 mg, 52%). 1H RMN mostró que el material era una mezcla ~3:1 trans:cis; MS (ESI+) m/z 649 $(M+H)^+$, 1297 $(2M+H)^+$.

Ejemplo 108D

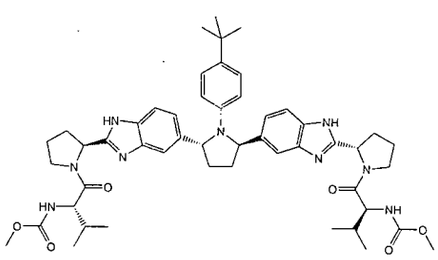
N-(metoxicarbonil)-L-valil-*N*-{4-[(2*S*,5*R*)-5-(4-{[*N*-(metoxicarbonil)-L-valil]amino}fenil)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2-il]fenil}-L-prolinamida-ACD v12

y

N-(metoxicarbonil)-L-valil-*N*-{4-[(2*R*,5*S*)-5-(4-{[*N*-(metoxicarbonil)-L-valil]amino}fenil)-1-{4-

[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2-il]fenil}-L-prolinamida ACD v12

En un balón de 5 ml secado en horno purgado con nitrógeno, se disolvió una mezcla 3:1 trans/cis de Ejemplo 108C (44 mg, 0,068 mmol) y el producto de Ejemplo 37B (20,31 mg, 0,075 mmol) en DMSO anhidro (1 ml), se agregó HATU (29,2 mg, 0,075 mmol) y diisopropiletilamina (0,024 ml, 0,136 mmol), y se agitó la solución amarilla a 25 °C por 30 min. Se diluyó la reacción con MeOH (1 ml) y se purificó mediante RP-C_{18} HPLC (Waters Prep LC, 40mm Module con cartucho Nova Pak HR C18 6µm 40x100mm Prep Pak) eluyendo con un gradiente de 30 min de 95:5 TFA al 0,1% en H_2O/AcCN hasta 25:75 TFA al 0,1% en H_2O/AcCN, luego 10 min hasta 100% AcCN a 20 ml/min. Se determinó mediante ^{1}H RMN que el compuesto de elución más temprana (18,8 mg, 31%) era los diastereómeros trans. Las fracciones del último pico de la elución se concentraron por evaporación por rotación (baño de agua 35 °C) a un volumen más pequeño, se particionó entre 20% iPrOH/$CHCl_3$ (50 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (15 ml), se separaron las capas, se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró por evaporación por rotación para dar una mezcla 2:3 trans:cis como un sólido blanco opaco (10 mg). La mezcla se disolvió en 1:1 v/v MeOH/DMSO (1,5 ml) y se purificó mediante RP-C_{18} HPLC (columna Fenomenex Luna C_8(2) 5 µm 100Å AXIA (30mm × 75mm)) eluyendo con un gradiente de 90:10 10 mM NH_4OAc:MeOH hasta 100% MeOH para dar los compuestos cis del título como un sólido beige (2 mg, 3%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,85 - 0,98 (m, 12 H), 1,77 - 2,06 (m, 7 H), 2,09 - 2,21 (m, 1 H), 2,36 - 2,45 (m, 1 H), 3,37 - 3,42 (m, 4 H), 3,51 (s, 3 H), 3,53 (s, 3 H), 3,59 - 3,70 (m, 6 H), 3,75 - 3,86 (m, 1 H), 3,95 (t, *J*=8,13 Hz, 1 H), 4,02 (t, *J*=8,57 Hz, 1 H), 4,44 (dd, *J*=8,19, 4,72 Hz, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 6,43 (d, *J*=8,89 Hz, 2 H), 6,80 (d, *J*=8,89 Hz, 1 H), 7,27 (d, *J*=8,78 Hz, 2 H), 7,29 - 7,38 (m, 2 H), 7,44 (dd, *J*=8,57, 2,71 Hz, 4 H), 7,54 - 7,64 (m, 4 H), 7,67 (dd, *J*=8,89, 2,49 Hz, 1 H), 8,27 (d, J=2,49 Hz, 1 H), 10,04 (s, 2 H); MS (ESI+) m/z 903 $(M+H)^+$, 920 $(M+NH4)^+$, 961 $(M+AcCN+NH4)^+$.



Ejemplo 109

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

Ejemplo 109A

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 esa mezcla en agitación se agregó por porciones tribromuro de feniltrimetilamonio (19,78 g, 52,6 mmol) durante un periodo de 15 minutos. La mezcla resultante luego se agitó con monitoreo cada hora con LCMS. Luego de 3 hr la mezcla luego se filtró y los sólidos resultantes se lavaron con EtOAc. La solución orgánica luego se concentró, se agregó H_2O y $NaHCO_3$ acuoso al 10% y se lavó con EtOAc (2 x 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 mediante cristalización (se disolvió el material en 100 ml de EtOAc y se agregó lentamente hexanos hasta enturbecer – se dejó reposar por unas pocas horas) para dar 9,81 g (70%) de 2-bromo-1-(4-cloro-3-nitrofenil)etanona como un producto sólido color blanco opaco. 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 rojo profundo. Se agitó por 1 hora para dar una solución amarilla que se concentró al vacío para dar un sólido amarillo. Se recristalizó a partir de 9:1 hexano/acetato de etilo para dar 2-bromo-1-(4-cloro-3-nitrofenil)etanona como agujas amarillas.

Ejemplo 109B

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

Se agregó cloruro de cinc (II) (14,68 g, 108 mmol) a tolueno (81 ml), luego se agregó dietilamina (8,35 ml, 81 mmol) y tert-butanol (7,73 ml, 81 mmol) y la solución heterogénea resultante se agitó a temperatura ambiente por aprox. 2 h. Luego se agregó Ejemplo 109A (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 por 42 h). La reacción luego se detuvo con ácido sulfúrico acuoso al 5% (500 ml) y se agitó enérgicamente para inducir la formación de sólido. El sólido resultante se filtró al vacío, luego se lavó con tolueno, agua, y metanol en forma consecutiva. Luego el sólido se agregó a una solución de acetato de etilo caliente y la solución heterogénea resultante se agitó por 30 minutos y

luego el sólido se recogió y se secó durante la noche en un horno de vacío para dar 16,6 g (78%) del compuesto del título. ^{1}H 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).

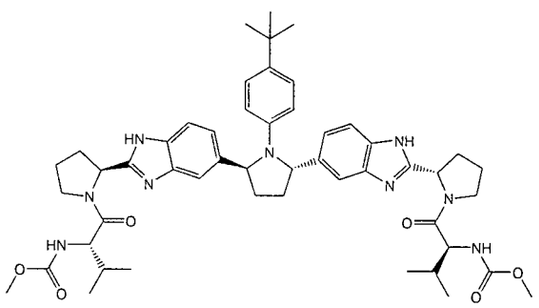
Ejemplo 109C

(1S,4S)-1,4-bis(4-cloro-3-nitrofenil)butan-1,4-diol

Se disolvió (R)-(+)-alfa,alfa-difenil-2-pirrolidinmetanol (1,08g, 4,28mmol) en 70 ml de THF a temperatura ambiente en un recipiente seco bajo nitrógeno y el borato de timetilo (650 uL, 5,54 mmol) se agregó por goteo. La solución resultante se agitó por 1 hr. La solución se enfrió en un baño frío a ~ 10 °C y se agregó N,N-dietilanilina borano (9,18 ml, 51,6 mmol) por goteo con algo de burbujeo. Luego de 15 min, 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 (Ejemplo 109B) (10,0g, 25,2 mmol), se suspendió en 200 ml de THF y se enfrió a ~ 10 °C. Se observó burbujeo. Luego de la adición, mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se agregó 30 ml de MeOH por goteo hasta que se detuvo el burbujeo, luego la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla se filtró para eliminar un resto de material de partida sin reaccionar insoluble. El material filtrado se concentró, se vertió en HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio; se concentró para dar el compuesto del título (9,9g, 99%) como un sólido ceroso amarillo. HPLC quiral e.e. >99,9% (RR diol fue indetectable). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,94 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 2H), 4,65 (m, 2H), 1,62 (m, 4H).

Ejemplo 109D

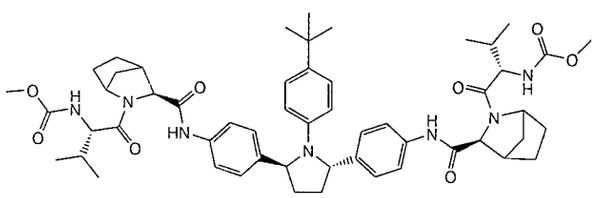
El producto de Ejemplo 109C se procesó como en Ejemplo 113A, 113B, 113C, y 113D, utilizando 4-t-butilanilina en lugar de 4-ciclohexilanilina en el procedimiento del paso 113A para dar 0,212 g (22%) del compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,74 - 0,92 (m, 12 H) 1,07 (s, 9 H) 1,69 (d, J=4,01 Hz, 2 H) 1,86 - 2,05 (m, 6 H) 2,13 - 2,24 (m, 4 H) 2,54 (d, J=2,60 Hz, 2 H) 3,51 - 3,56 (m, 6 H) 3,81 (s, 4 H) 4,05 (t, J=8,13 Hz, 2 H) 5,09 - 5,18 (m, 2 H) 5,35 (d, J=3,47 Hz, 2 H) 6,25 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 6,86 - 6,96 (m, 2 H) 7,07 (t, J=7,81 Hz, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 3 H) 7,38 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 11,98 - 12,08 (m, 2 H); MS TFA+ m/z 889.



Ejemplo 110

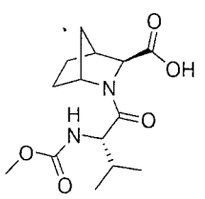
{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 28K se purificó mediante cromatografía quiral en una columna Chiralpak IA eluyendo con una mezcla de hexano/metanol/tetrahidrofurano (3:1:1) para dar el compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,78 - 0,91 (m, 12 H) 1,07 (s, 9 H) 1,64 - 1,73 (m, 2 H) 1,89 - 2,00 (m, 6 H) 2,12 - 2,23 (m, 4 H) 3,14 - 3,24 (m, 2 H) 3,52 (s, 6 H) 3,76 - 3,85 (m, 4 H) 4,05 (td, J=8,38, 2,33 Hz, 2 H) 5,07 - 5,16 (m, 2 H) 5,30 - 5,39 (m, 2 H) 6,23 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 6,90 (ddd, J=8,95, 4,72, 4,55 Hz, 2 H) 7,06 (t, J=9,22 Hz, 2 H) 7,17 (s, 1 H) 7,23 - 7,31 (m, 3 H) 7,37 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 12,02 (d, J=23,42 Hz, 2 H); MS ESI+ m/z 888 (M+H)+.



Ejemplo 111

([(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(3S)-2-azabiciclo[2,2,1]heptan-3,2-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo



Ejemplo 111A

ácido (3S)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-2-azabiciclo[2,2,1]heptan-3-carboxílico

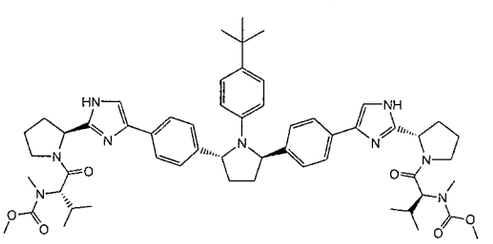
Se combinó (3S)-2-azabiciclo[2,2,1]heptan-3-carboxilato de etilo (1,25 g, 7,39 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (1,42 g, 8,13 mmol), diisopropiletilamina (6,45 ml, 36,9 mmol), y HATU (2,95 g, 7,76 mmol) en

dimetilformamida (40 ml) a temperatura ambiente y se agitó por 2 horas. La solución se diluyó con agua y el producto se filtró y se secó. El éster seco (1,0g, 3,06 mmol) se colocó en agua (15 ml) y etanol (15 ml) y se trató con hidróxido de sodio (0,5 g, 12,5 mmol) a temperatura ambiente por 17 horas. La solución se lavó con éter luego la capa acuosa se neutralizó con HCl concentrado a pH 7 y el producto se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido ceroso.

Ejemplo 111B

([(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(3S)-2-azabiciclo[2,2,1]heptan-3,2-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 37E (0,05g, 0,13 mmol), el producto del Ejemplo 111A (0,097 g, 0,324 mmol), diisopropiletilamina (0,113 ml, 0,648 mmol), y HATU (0,104 g, 0,272 mmol) se combinaron en dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente y se agitó por 3 horas. La solución se vertió en salmuera, se extrajo con acetato de etilo, se concentró, y se purificó mediante columna combi-flash de 12g de sílice, eluyendo con 0-6% metanol en diclorometano para dar el compuesto del título como un sólido. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,91 (d, J=6,72 Hz, 6 H) 0,98 (d, J=6,72 Hz, 6 H) 1,11 (s, 9 H) 1,32 (d, J=8,89 Hz, 2 H) 1,36 - 1,46 (m, 2 H) 1,59 - 1,74 (m, 6 H) 1,76 - 1,84 (m, 2 H) 1,90 (td, J=13,88, 6,94 Hz, 2 H) 2,01 - 2,09 (m, 2 H) 2,40 - 2,47 (m, 2 H) 2,60 (d, J=1,19 Hz, 2 H) 3,52 (s, 6 H) 3,94 (s, 2 H) 4,04 - 4,15 (m, 2 H) 4,46 (s, 2 H) 5,15 (d, J=6,51 Hz, 2 H) 6,17 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 6,94 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 7,13 (d, J=8,57 Hz, 4 H) 7,22 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 7,49 (d, J=8,57 Hz, 4 H) 9,95 (s, 2 H)

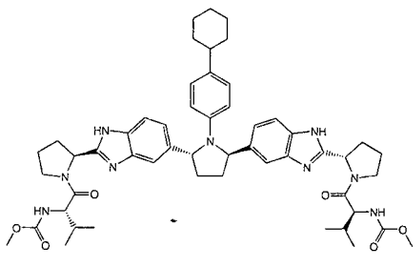


Ejemplo 112

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

El producto del Ejemplo 126H se procesó como en Ejemplo 42B-42G, utilizando ácido (S)-2-(metoxicarbonil(metil)amino)-3-metilbutanoico en lugar de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico en paso 42G, para dar 0,07 g (40%) del compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,76 (d, J=6,61 Hz, 6 H) 0,83 (d, J=6,51 Hz, 6 H) 1,09 (s, 9 H) 1,63 - 1,75 (m, 2 H)

1,86 - 2,00 (m, 4 H) 2,03 - 2,21 (m, 6 H) 2,77 (s, 6 H) 3,10 - 3,22 (m, 4 H) 3,63 (s, 6 H) 3,74 - 3,84 (m, 2 H) 4,98 - 5,07 (m, 2 H) 5,16 - 5,23 (m, 2 H) 6,21 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 6,88 - 6,96 (m, 2 H) 7,15 (d, J=8,24 Hz, 4 H) 7,22 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=1,52 Hz, 2 H) 7,51 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 7,61 (d, J=8,13 Hz, 4 H) 11,70 (s, 2 H); MS ESI+ m/z 968,7 (M+H)+; MS ESI+ m/z 968,7 (M+H)+.



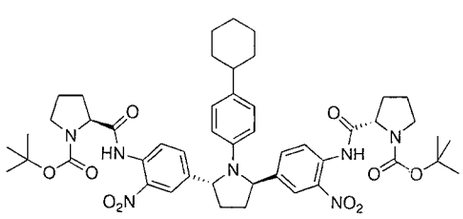
Ejemplo 113

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

Ejemplo 113A

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

El producto de Ejemplo 109C (2,0g, 4,99mmol) y trietilamina (1,51 ml, 14,96 mmol) se disolvieron en diclorometano (50 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó cloruro de metansulfonilo (0,855 ml, 10,97 mmol) en diclorometano (2 ml) por goteo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La solución se concentró hasta secar y se disolvió en dimetilformamida (8 ml). Se agregó 4-ciclohexilanilina (5,24 g, 29,9 mmol) y la solución se calentó a 65 °C por 2 horas luego se vertió en HCl 1 M y se extrajo con diclorometano, se concentró, y se purificó mediante columna combi-flash de 80g de sílice, eluyendo con 0-20% acetato de etilo en hexanos para dar 1,38 g (51%) del compuesto del título.

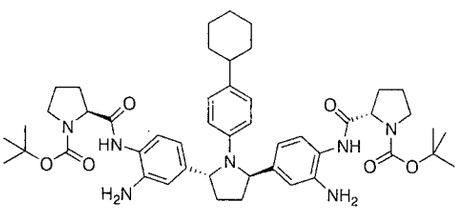


Ejemplo 113B

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-ciclohexilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-nitro-4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

El producto del Ejemplo 113A (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) se combinaron en dioxano (18 ml) y se burbujeó nitrógeno a través de la solución por 15 min, luego el recipiente se tapó con un condensador de reflujo y la solución se calentó a 100 °C por 8 horas. Luego de filtrar a través de celite y concentrar, el residuo se purificó mediante columna combi-flash de 80g de sílice, eluyendo con 0-20% acetato de etilo en diclorometano para dar 1,71 g (80%) del compuesto del título.



Ejemplo 113C

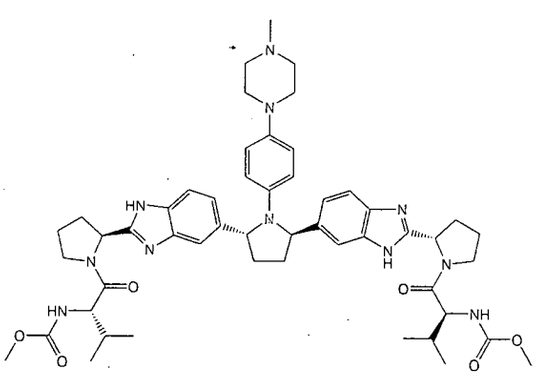
(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-ciclohexilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-amino-4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

El producto del Ejemplo 113B (1,71 g, 1,91 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y etanol (10 ml) a temperatura ambiente y se trató con óxido de platino (IV) (0,11 g, 0,48 mmol). El recipiente se evacuó y se abrió a un globo de hidrógeno y se agitó por 18 horas luego se filtró a través de celite y se concentró para dar el compuesto del título.

Ejemplo 113D

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

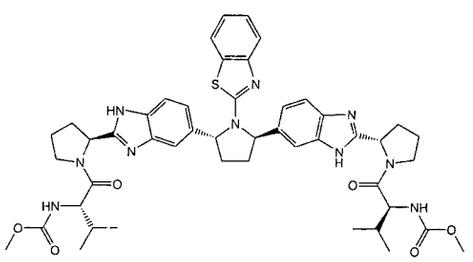
Ejemplo 113C se procesó usando los métodos de Ejemplos 28I, 28J, y 28K para dar el compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,76 - 0,91 (m, 12 H) 1,03 - 1,29 (m, 6 H) 1,55 - 1,74 (m, 7 H) 1,84 - 2,06 (m, 6 H) 2,11 - 2,25 (m, 6 H) 3,53 (s, 6 H) 3,81 (s, 4 H) 4,02 - 4,13 (m, 2 H) 5,08 - 5,18 (m, 2 H) 5,32 - 5,38 (m, 2 H) 6,24 (d, J=8,57 Hz, 2 H) 6,68 - 6,77 (m, 2 H) 7,06 (t, J=7,54 Hz, 2 H) 7,19 (s, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 3 H) 7,37 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 7,45 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 11,98 - 12,05 (m, 2 H); MS ESI+ m/z 914,5.



Ejemplo 114

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

El producto de Ejemplo 109C (1,0g, 2,49mmol) se procesó como en Ejemplos 113A-113D, utilizando 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 4-ciclohexilanilina en el procedimiento de Ejemplo 113A y utilizando Níquel de Raney en tetrahidrofurano en lugar de óxido de platino(IV) en tetrahidrofurano y etanol en el procedimiento de Ejemplo 113C para dar 0,028 g (50%) del compuesto del título como un sólido. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,77 - 0,90 (m, 12 H) 1,65 - 1,72 (m, 2 H) 1,85 - 2,04 (m, 8 H) 2,13 (s, 3 H) 2,15 - 2,23 (m, 4 H) 2,32 (s, 2 H) 2,77 (s, 6 H) 3,54 (s, 6 H) 3,82 (d, J=4,66 Hz, 4 H) 4,02 - 4,08 (m, 2 H) 5,09 - 5,18 (m, 2 H) 5,28 - 5,37 (m, 2 H) 6,23 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 6,54 (ddd, J=9,00, 4,66, 4,55 Hz, 2 H) 7,02 - 7,08 (m, 2 H) 7,19 (s, 1 H) 7,26 - 7,31 (m, 3 H) 7,36 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 12,01 (s, 2 H); MS ESI+ m/z 556 (M+H)+.



Ejemplo 115

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 115A

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

El producto del Ejemplo 109C (5,0 g , 12,46 mmol) y alilamina se procesaron como en Ejemplo 113A para dar 1,5 g (39%) del compuesto del título como un aceite espeso.

Ejemplo 115B

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

El producto del Ejemplo 115A (2,0 g, 4,74 mmol) se disolvió en acetonitrilo (40 ml) y agua (4 ml) y se trató con cloruro de Tris(trifenilfosfin)rodio(I) (0,219 g, 0,237 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se burbujeó nitrógeno a través de la solución por 3 horas. La mezcla se particionó entre solución de bicarbonato de sodio al 5% y acetato de etilo, luego los orgánicos se concentraron y el producto se purificó mediante columna

combiflash de 80g de sílice eluyendo con diclorometano para dar 1,33 g (74%) del compuesto del título.

Ejemplo 115C

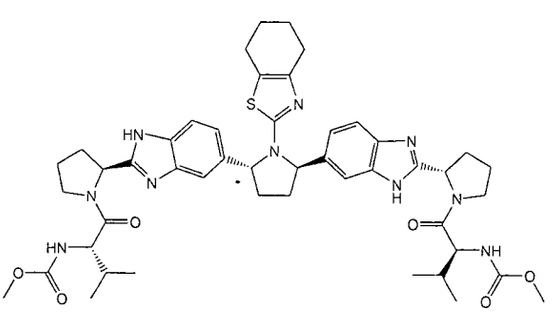
2-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)benzo[d]tiazol

El producto del Ejemplo 115B (0,335 g, 0,877mmol), 2-bromobenzo[d]tiazol (0,281 g, 1,32 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) 0,08 g (0,088 mmol), BINAP (0,055 g, 0,088 mmol), y tert-butóxido de sodio (0,126 g, 1,32 mmol) se combinaron en dioxano (8 ml) y se burbujeó nitrógeno a través de la solución por 10 minutos. El tubo se selló y se calentó a 100 °C por 18 horas. La mezcla de la reacción se particionó entre salmuera y diclorometano y los orgánicos se concentraron y se purificó mediante columna combi-flash de 24 g de sílice, eluyendo con 1:1 hexanos: diclorometano, seguido por 100% diclorometano para dar 0,165 g (37%) del compuesto del título.

Ejemplo 115D

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 115C se procesó como en Ejemplos 113B, 113C, y 113D para dar 0,040 g (38%) del compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,74 - 0,88 (m, 12 H) 1,76 - 1,84 (m, 2 H) 1,85 - 1,94 (m, 3 H) 1,95 - 2,07 (m, 4 H) 2,14 - 2,26 (m, 4 H) 2,61 - 2,71 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,76 - 3,85 (m, 4 H) 4,05 (t, J=8,51 Hz, 2 H) 5,10 - 5,18 (m, 2 H) 6,90 (t, J=7,54 Hz, 2 H) 7,07 - 7,16 (m, 3 H) 7,22 - 7,35 (m, 4 H) 7,40 (d, J=8,13 Hz, 2 H) 7,47 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 7,52 - 7,59 (m, 1 H) 12,07 (s, 2 H); MS ESI+ m/z 889.



Ejemplo 116

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 116A

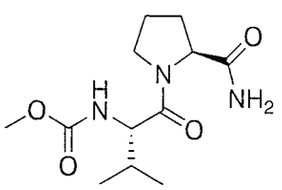
(S)-pirrolidin-2-carboxamida sal clorhidrato

A (S)-2-carbamoilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (29,8 g, 139 mmol) se agregó una solución de HCl 4N en dioxano (209 ml, 836 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 18 hrs. La mezcla luego se concentró y se trituró con éter dietílico luego se filtró al vacío y se secó bajo vacío para dar 21,6 g (104%) del producto del título como un sólido incoloro.

Ejemplo 116B

ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico

A ácido (S)-2-amino-3-metilbutanoico (57 g, 487 mmol) disuelto en dioxano (277 ml) se agregó una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (803 ml, 1606 mmol) seguido por la adición por goteo de cloroformato de metilo (75 ml, 973 mmol) a lo largo de 1 hr lo cual ocasionó el calentamiento de la solución. Luego de la adición, la mezcla se calentó a 60 °C por 22 hrs, luego se enfrió y se extrajo con diclorometano (400 ml). La capa acuosa resultante se enfrió en un baño de hielo luego se agregó ácido clorhídrico 12N por goteo hasta que el pH fue 2. La mezcla resultante se agitó a 0 °C por 2 hrs luego el sólido resultante se filtró al vacío y se secó en un horno de vacío para dar 80g (94%) del compuesto del título como un sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,50 (bs, 1H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,84 (dd, J = 8,6, 6,0 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

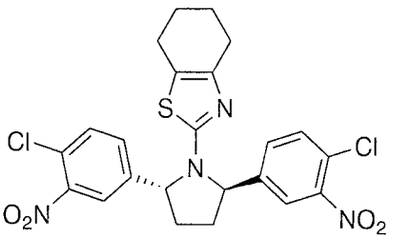


Ejemplo 116C

(S)-1-((S)-2-carbamoilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

Al producto de Ejemplo 116A (21,6 g, 144 mmol), el producto de Ejemplo 116B (29,1 g, 166 mmol), hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (27,6 g, 180 mmol), clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (34,6 g, 180 mmol) y 4-metilmorfolina (63,5 ml, 578 mmol) se disolvió en diclorometano (960 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 18 hrs. La solución resultante luego se concentró para dar un residuo, luego se agregó agua y la solución se extrajo con una solución al 25% de isopropanol en cloroformo (2 x 2000 ml) la capa orgánica se lavó con salmuera luego el extracto orgánico se secó sobre $MgSO_4$, luego se concentró para dar un aceite amarillo el cual se purificó mediante cromatografía de columna eluyendo con un gradiente de 0-10% metanol en diclorometano para dar 25 g (64%) del compuesto del título como un sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,28 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,24 (dd, J = 8,1, 4,4

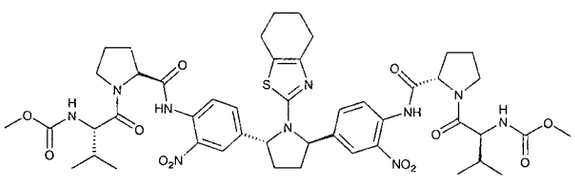
Hz, 1H), 4,00 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 8,6 Hz, 3H).



Ejemplo 116D

2-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol

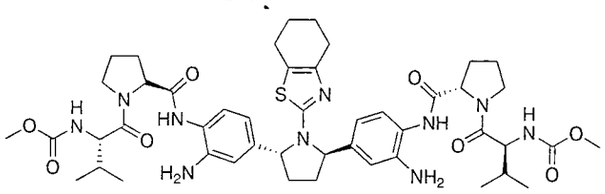
El producto del Ejemplo 109C (0,80 g, 1,489mmol) y 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina se procesaron usando el método de Ejemplo 113A para dar 0,375 g (50%) del compuesto del título



Ejemplo 116E

([(2*R*,5*R*)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)pirrolidin-2,5-diil]bis{(2-nitrobencen-4,1-diil)carbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo (ACD v12))

El producto del Ejemplo 116D (0,375 g, 0,722 mmol) se procesó como en Ejemplo 113B, utilizando el producto del Ejemplo 116C en lugar de (S)-2-carbamoilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo para dar 0,59 g (83%) del compuesto del título.



Ejemplo 116F

([(2*R*,5*R*)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)pirrolidin-2,5-diil]bis{(2-aminobencen-4,1-diil)carbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo (ACD v12))

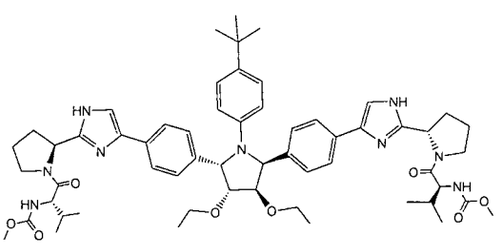
El producto del Ejemplo 116E (0,59 g, 0,596 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml) y se trató con lechada de níquel de Raney en agua (0,25 ml). El recipiente se evacuó y se abrió a un globo de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La solución se filtró a través de un tapón de sílice y se concentró hasta secar para dar el

compuesto del título.

Ejemplo 116G

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

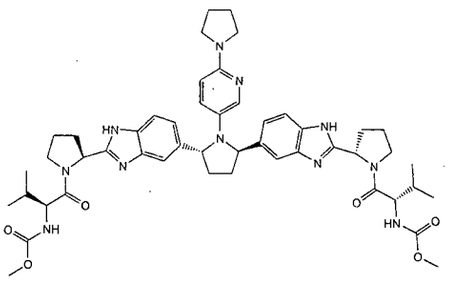
El producto del Ejemplo 116F (0,55 g, 0,592 mmol) se disolvió en tolueno (6 ml) y se trató con ácido acético (0,34 ml, 5,92 mmol) y se calentó a 65 °C por 4 horas. La solución se concentró hasta secar y se purificó mediante columna combi-flash de 12g de sílice, eluyendo con 0-6% metanol en diclorometano para dar 0,245 g (48%) del compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,78 - 0,92 (m, 12 H) 1,53 - 1,61 (m, 4 H) 1,67 - 1,75 (m, 2 H) 1,88 - 2,07 (m, 6 H) 2,15 - 2,27 (m, 6 H) 2,41 - 2,47 (m, 2 H) 2,59 (d, J=1,63 Hz, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 3,79 - 3,87 (m, 4 H) 4,07 (t, J=8,57 Hz, 2 H) 5,12 - 5,20 (m, 2 H) 5,38 - 5,46 (m, 2 H) 7,05 (dd, J=12,79, 9,00 Hz, 2 H) 7,22 - 7,33 (m, 4 H) 7,39 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 12,06 (d, J=6,83 Hz, 2 H); MS ESI+ m/z 893,5.



Ejemplo 117

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

Se procesó 3,4-O-isopropiliden-D-mannitol usando los métodos de Ejemplos 79C, 79D, 79E, 79F, 79G, 79H, y 79I para dar el compuesto del título, donde se usó yodoetano el paso de O-alquilación (método de Ejemplo 79D) en lugar de yodometano. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,86 (t, J=7,4 Hz, 12H) 1,04 (t, J=7,0 Hz, 6H) 1,13 (s, 9H) 1,85-2,03 (m, 4H) 2,03-2,13 (m, 2H) 2,13-2,24 (m, 2H) 2,24-2,40 (m, 2H) 3,03 (m, 2H) 3,54-3,89 (m, 9H) 3,69 (d, J=1,7 Hz, 6H) 4,25 (d, J=5,3 Hz, 2H) 4,31 (br s, 2H) 5,19-5,29 (m, 4H) 5,36 (br s, 2H) 6,28 (d, J=8,8 Hz, 2H) 6,90-6,98 (m, 4H) 7,12-7,23 (m, 6H). MS (ESI) m/z 1029 $(M+H)^+$.



Ejemplo 118

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-[6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 118A

5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)piridina

A una lechada 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 °C por 18 h. La solución fría se concentró al vacío y el residuo se particionó entre CH_2Cl_2 y NaOH 1M. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se eliminó al vacío para dar compuesto del título (9,52g, 78%). MS (ESI) m/z 194 $(M+H)^+$.

Ejemplo 118B

6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-amina

Se disolvió material del Ejemplo 118A (9,52 g, 49,3 mmol) en THF (50 ml) y DMF (40 ml) y se agregó a una botella de presión con níquel de Raney 2800, lechada en agua (45%) (9,52g, 162 mmol) agitando por 2 h a 30 psi bajo gas H_2. La solución se filtró a través de una membrana de nylon, se lavó con CH_3OH 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo 118C

(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirrolidin-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

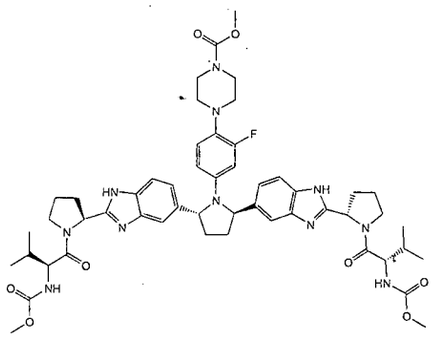
Se procesó Ejemplo 118B y Ejemplo 109C usando en forma consecutiva los métodos de Ejemplos 113A, 113B, 116F, y 28I para dar el compuesto del título.

Ejemplo 118D

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-[6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

A una solución de Ejemplo 118C (741 mg, 0,94 mmol) en dioxano (4 ml) se agregó HCl 4

M en dioxano (4,0 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente por 30 min. El solvente se elimina al vacío y el residuo se disuelve en DMF (9,4 ml). Se agregó N,N-diisopropiletilamina (0,99 ml, 5,65 mmol) seguido por ácido (S)-2-(metoxicarbonil-amino)-3-metilbutanoico (379 mg, 2,16 mmol), HOBT (331 mg, 2,16 mmol), y EDC (415 mg, 2,16 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 18 h. Se vertió en EtOAc, se lavó con H_2O, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se eliminó el solvente al vacío para dar producto crudo el cual se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 0-6% CH_3OH/CH_2Cl_2 para dar el compuesto del título (165 mg, 0,183 mmol, 19%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 0,73-0,95 (m, 12H) 1,66-2,27 (m, 12H) 3,09 (br s, 5H) 3,53 (s, 6H) 3,81 (br s, 4H) 4,06 (t, J=8,4 Hz, 2H) 5,13 (br s, 2H) 5,33 (br s, 2H) 6,12 (br s, 1H) 6,64 (br s, 1H) 7,00-7,47 (m, 10H) 12,02 (s, 2H). MS (ESI) m/z 903 $(M+H)^+$.



Ejemplo 119

4-{4-[(2R,5R)-2,5-bis(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-5-il)pirrolidin-1-il]-2-fluorofenil}piperazin-1-carboxilato de metilo

Ejemplo 119A

1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperazina

A una solución caliente de piperazina (7,78 g, 90 mmol) en DMSO (40 ml) se agregó por goteo 1,2-difluoro-4-nitrobenceno (2,0 ml, 18,07 mmol). La solución se agitó a 70 °C por 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título (4,05 g, 17,98 mmol, 100%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,03-3,09 (m, 4H) 3,26-3,29 (m, 4H) 6,91 (t, J=8,8 Hz, 1H) 7,91 (dd, J=13,1, 2,6 Hz, 1H) 7,96-8,01 (m, 1H). MS (ESI) m/z 226 $(M+H)^+$.

Ejemplo 119B

4-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de metilo

A una solución de Ejemplo 119A (4,0 g, 17,76 mmol) en dioxano (40 ml) a 0 °C se agregó NaOH 2 M (29,3 ml, 58,6 mmol) seguido por la adición por goteo de cloroformato de metilo (2,75 ml, 35,5 mmol). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 2 h. Se diluyó con EtOAc y se agregó HCl 1 N hasta que se disolvió todo el sólido, se

separó las fases y se lavó la fase orgánica con HCl 1 N, H_2O, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se eliminó el solvente al vacío para dar el compuesto del título (4,69 g, 16,56 mmol, 93%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,20-3,31 (m, 4H) 3,62-3,71 (m, 4H) 3,75 (s, 3H) 6,92 (t, J=8,8 Hz, 1H) 7,93 (dd, J=12,9, 2,6 Hz, 1H) 7,98-8,02 (m, 1H). MS (ESI) m/z 284 $(M+H)^+$.

Ejemplo 119C

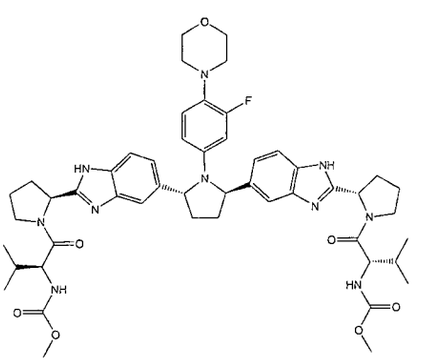
4-(4-amino-2-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato de metilo

A una solución de Ejemplo 119B (3,0 g, 10,59 mmol) en EtOAc (40 ml) se agregó paladio sobre carbono al 10% (300 mg) y la solución se agitó bajo un globo de gas H_2 por 1,5 h. La solución se filtró a través de Celite, el catalizador se lavó con EtOAc, y el material filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (2,68g, 10,59 mmol, 100%).

Ejemplo 119D

4-{4-[(2R,5R)-2,5-bis(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-5-il)pirrolidin-1-il]-2-fluorofenil}piperazin-1-carboxilato de metilo

Ejemplo 119C y Ejemplo 109C se procesaron usando en forma consecutiva los métodos de Ejemplos 113A-113C, 26I, y 118D para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0,75-0,93 (m, 12H) 1,69 (br s, 2H) 1,82-2,07 (m, 7H) 2,10-2,28 (m, 4H) 2,61-2,73 (m, 5H) 3,54 (s, 6H) 3,56 (s, 3H) 3,82 (br s, 4H) 3,99-4,11 (m, 2H) 5,09-5,19 (m, 2H) 5,29-5,41 (m, 2H) 6,01-6,13 (m, 2H) 6,61-6,72 (m, 1H) 7,06 (s, 2H) 7,20 (s, 1H) 7,29 (d, J=9,1 Hz, 3H) 7,38 (d, J=8,1 Hz, 1H) 7,46 (d, 1H) 12,04 (s, 2H). MS (ESI) m/z 993 $(M+H)^+$.



Ejemplo 120

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

Ejemplo 120A

4-(2-Fluoro-4-nitrofenil)morfolina

Una suspensión de morfolina (4,72 ml, 4,72 g, 54,2 mmol) y fosfato de potasio dibásico

(9,44 g, 54,2 mmol) en DMSO (27 ml) se trató con 3,4-difluoronitrobenceno (3,0 ml, 4,31 g, 27,1 mmol) se calentó a 60 °C por 18 h. La solución se enfrió y se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua (3 x) y solución saturada de cloruro de sodio. El secado (Na_2SO_4) y concentración al vacío dio el compuesto del título (6,32 g, aproximadamente 100%) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (ddd, J = 9,0, 2,6, 0,9 Hz, 1 H), 7,92 (dd, J = 13,1, 2,6 Hz, 1 H), 6,92 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,88 (m, 4 H), 3,29 (dd, J = 5,5, 4,0 Hz, 4 H). MS +DCI m/z (abundancia relativa) 227 (10, M+H), 244 (100, M+NH4).

Ejemplo 120B

3-Fluoro-4-morfolinoanilina

Una solución del compuesto de Ejemplo 120A (2,26 g, 10,00 mmol) en acetato de etilo (35 ml) se trató con paladio sobre carbono al 10% (300 mg) seguido por hidrogenación bajo presión de una atmósfera por 6 h. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 120C

4-(4-((*2R,5R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluorofenil)morfolina

Una solución del compuesto de Ejemplo 109C (2,00 g, 4,99 mmol) y trietilamina (4,17 ml, 3,03 g, 29,9 mmol) en diclorometano seco (25 ml) a 0 °C se trató con cloruro de metansulfonilo (1,17 ml, 1,71 g, 14,96 mmol) seguido por agitación a 0 °C por 30 min. La solución se calentó a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se combinó con el compuesto de Ejemplo 120B y N,N-dimetilanilina (1,26 ml, 1,21 g, 9,98 mmol) y se disolvió en DMF seco (14 ml) seguido por calentamiento a 50 °C por 2 h. La solución se enfrió y se diluyó con acetato de etilo, seguido por extracción con agua (3 x) y solución 1 N de ácido clorhídrico (2 x) y solución saturada de cloruro de sodio. El secado (Na_2SO_4) y concentración al vacío dio un aceite anaranjado, el cual se cromatografió sobre un cartucho de 340 g de gel de sílice, eluyendo con 10-80% acetato de etilo en hexanos. Estos procedimientos dieron el compuesto del título (1,39 g, 50%) como una espuma rígida anaranjada. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (m, 2 H), 7,58 (m, 9 H), 7,31 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 2 H), 6,69 (s, 1 H), 5,99 (m, 2 H), 5,20 (d, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,79 (m, 4 H), 2,92 (m, 6 H), 2,54 (m, 2 H), 1,88 (m, 2 H).

Ejemplo 120D

(2R,2'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(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

En un tubo de microondas, a suspensión del Ejemplo 120C (1,39 g, 2,48 mmoL), el

compuesto de Ejemplo 116C (2,02 g, 7,43 mmol), XantPhos (129 mg, 0,22 mmol) y carbonato de cesio (2,42 g, 7,43 mmoL) en dioxano (14 ml) se desgasificó rociando con nitrógeno por 30 min. La mezcla se trató con tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (68 mg, 0,074 mmol) seguido por desgasificación por otros 5 min. El tubo de microondas se selló y la mezcla se calentó a 100 °C por 2 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua (3 x) y solución saturada de cloruro de sodio. La solución se secó (Na_2SO_4) y se agitó durante la noche con 3-(mercaptopropilo) gel de sílice. El filtrado y concentración al vacío dio un sólido, el cual se cromatografió sobre un cartucho de 340 g de gel de sílice, eluyendo con 0-10% metanol en diclorometano. Estos procedimientos dieron el compuesto del título como un sólido anaranjado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0,80-0,90 (m, 12H) 1,74 (br s, 2H) 1,82-2,03 (m, 10H) 2,08-2,20 (m, 2H) 2,71-2,81 (m, 4H) 3,52 (s, 6H) 3,62 (m, 4H) 3,76 (s, 2H) 4,02 (m, 2H) 4,50 (d, J=4,4 Hz, 2H) 5,39 (s, 2H) 6,04-6,19 (m, 2H) 6,72-6,81 (m, 1H) 7,32 (d, J=8,4 Hz, 2H) 7,47-7,60 (m, 4H) 7,80 (d, J=1,5 Hz, 2H) 10,41 (s, 2H). MS (ESI) m/z 1031 $(M+H)^+$.

Ejemplo 120E

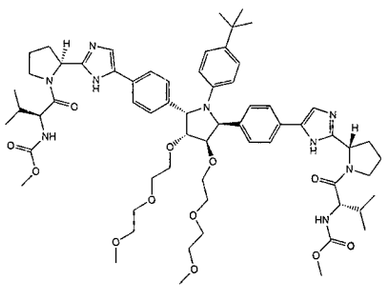
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3-fluoro-4-morfolinofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-amino-4,1-fenilen)bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1diil)bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

A una solución de Ejemplo 120D (640 mg, 0,621 mmol) en EtOH (4 ml) y THF (4 ml) se agregó PtO_2 (35 mg) y la solución se agitó bajo un globo de gas H_2 por 16 h. La solución se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. El material filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (322 mg, 0,332 mmol, 53%).

Ejemplo 120F

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

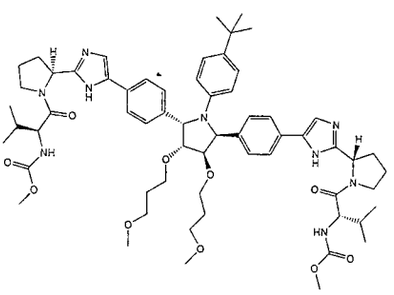
A una solución de Ejemplo 120E (320 mg, 0,33 mmol) en tolueno (1,5 ml) se agregó ácido acético glacial (0,057 ml, 0,99 mmol) y la solución se agitó a 50 °C por 3 h. La solución fría se concentró al vacío y se azeotropeó 2 veces con tolueno. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 0-4% CH_3OH/CH_2Cl_2 para dar el compuesto del título (100 mg, 0,107 mmol, 32%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0,72-0,92 (m, 12H) 1,69 (br s, 2H) 1,81-2,10 (m, 8H) 2,11-2,28 (m, 4H) 2,64-2,78 (m, 4H) 3,54 (s, 6H) 3,59 (s, 4H) 3,73-3,92 (m, 4H) 4,06 (s, 2H) 5,02-5,21 (m, 2H) 5,36 (s, 2H) 6,03-6,14 (m, 2H) 6,60-6,73 (m, 1H) 7,00-7,15 (m, 2H) 7,15-7,37 (m, 4H) 7,36-7,61 (m, 2H) 12,06 (br s, 2H). MS (ESI) m/z 935 $(M+H)^+$.



Ejemplo 121

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

Se procesó 3,4-O-isopropiliden-D-mannitol usando en forma consecutiva los métodos de Ejemplos 79C, 79D (1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano como el agente alquilante con la adición de yoduro de sodio), 79E-79G, 79H (tiempo de reacción 18 hora), 66D, y 66E para dar el compuesto del título (46 mg) como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 (d, J = 7,9 Hz, 4 H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,38 (s, 2 H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,19 (s, 4 H), 6,90 (m, 2 H), 6,27 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 5,07 (d, J = 3,6 Hz, 2 H), 4,32 (s, 2 H), 4,06 (m, 2 H), 3,78 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,66 (d, J = 4,2 Hz, 4 H), 3,53 (s, 6 H), 3,17 (s, 6 H), 2,10 (m, 4 H), 1,93 (m,4 H), 1,07 (s, 9 H), 0,86 (m, 12 H). MS (+ESI) *m/z* (abundancia relativa) 1177 (100, M+H), 1199 (5, M+Na).

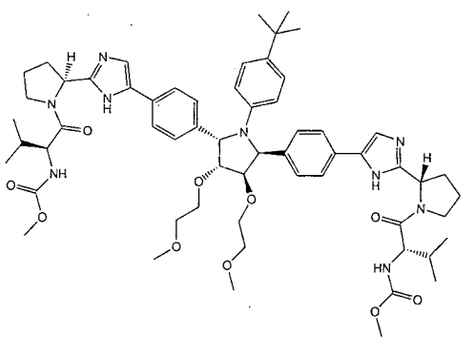


Ejemplo 122

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

Se procesó 3,4-O-isopropiliden-D-mannitol usando en forma consecutiva los métodos de Ejemplos 79C, 79D (1-bromo-3-metoxipropano como el agente alquilante con la adición de yoduro de sodio), 79E-79H, 66D, y 66E para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 (s, 4 H), 7,52 (m, 2 H), 7,37 (m, 2 H), 7,30 (m, 4 H), 7,18 (d, J = 7,1 Hz, 4 H), 6,91 (m, 2 H), 6,24 (m, 2 H), 5,40 (m, 2 H), 5,06 (m, 2 H), 4,31

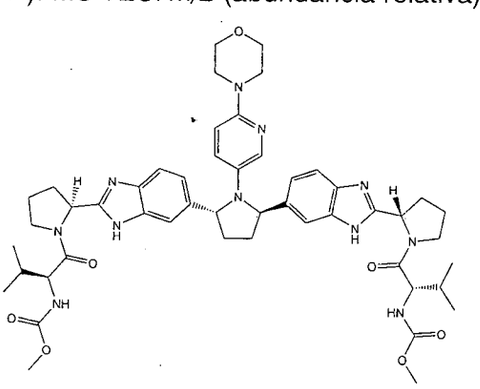
(m, 2 H), 4,11 (m, 2 H), 3,78 (s, 4 H), 3,66 (m, 4 H), 3,56 (m, 10 H), 3,14 (m, 14 H), 2,14 (m, 6 H), 1,94 (d, *J* = 3,5 Hz, 8 H), 1,43 (m, 6 H), 1,07 (s, 10 H), 0,89 (d, *J* = 6,1 Hz, 6 H), 0,84 (d, *J* = 5,9 Hz, 6H).



Ejemplo 123

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

3,4-O-isopropiliden-D-mannitol se procesó usando en forma consecutiva los métodos de Ejemplos 79C, 79D (1-bromo-2-metoxietano como el agente alquilante con la adición de yoduro de sodio), 79E, 79F, 79G, y 79H, donde Ejemplo 126G reemplaza al (S)-2-(4-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo en la aplicación del método de Ejemplo 79H, para dar el compuesto del título (43 mg) como un sólido beige. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 4 H), 7,47 (m, 2 H), 7,37 (m, 2 H), 7,27 (m, 4 H), 7,19 (s, 4 H), 6,90 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 6,26 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 5,06 (d, *J* = 3,7 Hz, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 4,03 (m, 2 H), 3,79 (s, 4 H), 3,66 (m, 6 H), 3,53 (s, 6 H), 3,25 (m, 6 H), 3,12 (s, 6 H), 2,13 (m, 4 H), 1,94 (m, 6 H), 1,07 (s, 9 H), 0,89 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H), 0,84 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H). MS +ESI *m/z* (abundancia relativa) 1088 (100, M+H).

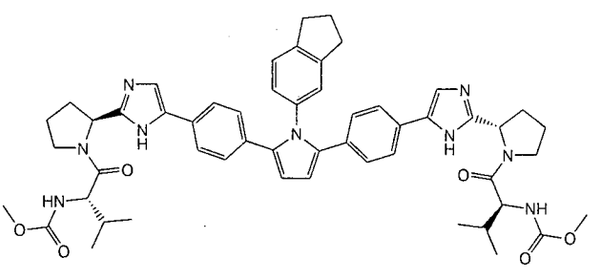


Ejemplo 124

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}-1-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]pirrolidin-2-

il}-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

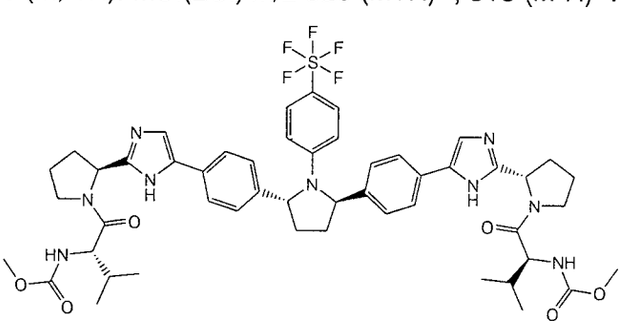
Ejemplo 109C y Ejemplo 154B se procesaron usando los métodos de Ejemplos 113A, 113B, 116F, 28I (la reacción se llevó a cabo a 50 °C por 4 h), 66D, y 66E para dar el compuesto del título (120 mg) como un sólido beige. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,03 (s, 1 H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,31 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 7,21 (s, 1 H), 7,06 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 6,64 (m, 1 H), 6,49 (m, 1 H), 5,36 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 5,13 (s, 2 H), 4,04 (m, 2 H), 3,77 (m, 3 H), 3,55 (m, 9 H), 3,04 (s, 4 H), 2,19 (s, 3 H), 1,95 (m, 5 H), 1,73 (s, 3 H), 0,82 (m, 12 H). MS +ESI *m/z* (abundancia relativa) 918 (100, M+H).



Ejemplo 125

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

Ejemplo 26E y 5-aminoindan se procesaron usando los métodos de Ejemplos 76A, 39E, 39F, 55G, y 26J (solvente de reacción = diclorometano) para dar el compuesto del título (0,1446 g). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 0,91 - 0,79 (m, 12H), 2,18 - 1,87 (m, 12H), 2,74 (t, J = 6,7, 2H), 2,86 (t, J = 6,8, 2H), 3,53 (s, 6H), 3,84 - 3,68 (m, 4H), 4,10 - 3,98 (m, 2H), 5,03 (dd, J = 6,8, 2,9, 2H), 6,54 - 6,40 (m, 2H), 7,10 - 6,86 (m, 5H), 7,22 - 7,13 (m, 2H), 7,33 - 7,22 (m, 2H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 13,7, 8,5, 4H), 11,70 (s, 1H), 12,07 - 11,96 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 920 $(M+H)^+$, 918 $(M-H)^+$.



Ejemplo 126

[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1-[4-(pentafluoro-lambda~6~-sulfanil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-

il]carbamato de metilo

Ejemplo 126A

ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico

Una mezcla de ácido (S)-2-amino-3-metilbutanoico (10,0 g, 85,0 mmol), NaOH (3,41 g, 85,0 mmol) y $NaHCO_3$ (4,7 g, 44,4 mmol) en H_2O (85 ml) se enfrió a 0 °C. Una mezcla de cloroformato de metilo (7,3 ml, 94,0 mmol) disuelto en Et_2O (40 ml) se agregó lentamente a la mezcla acuosa y se agitó por 20 horas alcanzando temperatura ambiente. La mezcla se ajustó a pH 2,0 con HCl (*conc*). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml) y luego se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 7,5 g (50%) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 176 $(M+H)^+$.

Ejemplo 126B

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

Una mezcla de cloruro de oxalilo (14,1 ml, 161 mmol) en CH_2Cl_2 (331 ml) se enfrió a -75 °C. Se agregó sulfóxido de dimetilo (19,4 ml, 273 mmol) en CH_2Cl_2 (70 ml) lentamente a lo largo de 30 minutos seguido por agitación a -75 °C por otros 15 minutos. A -75 °C se agregó (S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (25,0 g, 124 mmol) en CH_2Cl_2 (132 ml) lentamente a lo largo de una hora, seguido por otros 15 minutos de agitación. Luego, aun a -75 °C, se agregó Et_3N (87 ml, 621 mmol) a lo largo de 30 minutos seguido por otros 15 minutos de agitación. La mezcla luego se dejó agitar a 0 °C por 90 minutos. Mezcla se detuvo con ácido cítrico acuoso al 10% a 0 °C. La mezcla se diluyó con ácido cítrico acuoso al 10% y se particionó. El orgánico se lavó con H_2O (5 x 150 ml) y salmuera. El orgánico luego se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 24,7g (100%) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 200 $(M+H)^+$.

Ejemplo 126C

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

Una mezcla de Ejemplo 126B (24,7g, 124,0 mmol) y NH_4OH (62,0 ml, 497 mmol) en metanol (62 ml) se agitó a 0 °C seguido por adición lenta de hidrato de glioxal (29,9 ml, 262 mmol) a lo largo de 10 minutos. La mezcla se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). El orgánico luego se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. La purificación mediante trituración con *t*BuOMe dio 15,5g (53%) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 238 $(M+H)^+$.

Ejemplo 126D

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

Una mezcla de Ejemplo 126C (15,5 g, 65,4 mmol) en CH_2Cl_2 (260 ml) se agitó a 0 °C

seguido por la adición por goteo de 1-bromopirrolidin-2,5-diona (24,5, 137,0 mmol) a lo largo de 10 minutos. La mezcla se agitó 0 °C por 90 minutos. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc (600 ml) y se lavó con H_2O (3 x 200 ml) y salmuera. El orgánico luego se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. La purificación mediante trituración con Et_2O dio 24,9 g (96%) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 396 $(M+H)^+$.

Ejemplo 126E

(S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

A una mezcla de Ejemplo 126D (12,5 g, 31,5 mmol) en dioxano (400 ml) y H_2O (400 ml) se agregó una solución de Na_2SO_3 (43,7 g, 347 mmol) en H_2O (400 ml) y se calentó a reflujo por 21 horas. La mezcla se concentró a la mitad del volumen y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 200 ml). El orgánico luego se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. La purificación mediante trituración (CH_2Cl_2, *t*BuOMe, y Hexanos) dio 5,2 g (52%) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 317 $(M+H)^+$.

Ejemplo 126F

clorhidrato de (S)-5-bromo-2-(pirrolidin-2-il)-1H-imidazol

Una mezcla de Ejemplo 126E (5,0g, 15,8 mmol) en HCl 4M/Dioxano (40 ml) se dejó agitar por una hora. La mezcla se concentró para dar 3,99g (100%) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 217 $(M+H)^+$.

Ejemplo 126G

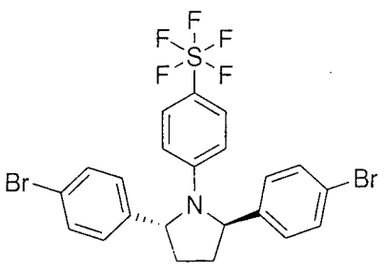
(S)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

Una mezcla de Ejemplo 126F (3,99g, 15,8 mmol), Ejemplo 126A (2,77 g, 15,8 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (3,63 g, 19,0 mmol), hidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (2,90 g, 19,0 mmol) y N-metilmorfolina (12,2 ml, 111,0 mmol) en DMF (150 ml) se dejó agitar durante la noche. Mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). El orgánico se lavó con H_2O y salmuera. El orgánico luego se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 75% EtOAc en Hexanos) dio 5,2 g (88%) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,79 (dd, *J*=6,67, 3,63 Hz, 6 H), 1,84 - 1,96 (m, 3 H), 2,02 - 2,14 (m, 2 H), 3,51 (s, 3 H), 3,66 - 3,80 (m, 2 H), 3,96 - 4,03 (m, 1 H), 4,91 - 4,99 (m, 1 H), 7,06 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H), 7,26 (d, *J*=8,46 Hz, 1 H), 12,01 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 373 $(M+H)^+$.

Ejemplo 126H

(1S,4S)-1,4-bis(4-bromofenil)butan-1,4-diol

Se preparó (1S,4S)-1,4-bis(4-bromofenil)butan-1,4-diol usando el método de Ejemplo 69A y (R)-alfa, alfa-difenil-2-pirrolidinmetanol).



Ejemplo 126I

(2R,5R)-2,5-bis(4-bromofenil)-1-(4-sulfopentafluorofenil)pirrolidina

Una solución de anhídrido metansulfónico (2,95 ml, 23,02 mmol) en 2-Me THF (15 ml) se enfrió en baño de hielo/sal a ~0°C. A esta solución fría se agregó una solución de Ejemplo 126H (4,0524 g, 10,13 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (5,5 ml, 31,8 mmol) en 2-Me THF (40 ml) por goteo a lo largo de 40 minutos. La reacción se calentó lentamente a 20 °C. Luego de este tiempo se agregó pentafluoruro de 4-aminofenilsulfuro (7,1238 g, 32,5 mmol) y la mezcla se calentó a 38 °C por 17 horas. La reacción se enfrió y se particionó entre EtOAc y agua. La fracción orgánica se lavó con agua (2 x) salmuera (1 x) y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash (gel de sílice, EtOAc/hexano) dio el compuesto del título (1,95 g, 33%). LC/MS temperatura ambiente 2,38 *m/z* 584 $(M+H)^+$.

Ejemplo 126J

(2R,5R)-1-(4-pentafluoruro de azufre fenil)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidina

El producto del Ejemplo 126I se procesó usando el método descrito en Ejemplo 39E para dar el compuesto del título (1,67 g, 74%). MS (ESI) *m/z* 678 $(M+H)^+$.

Ejemplo 126K

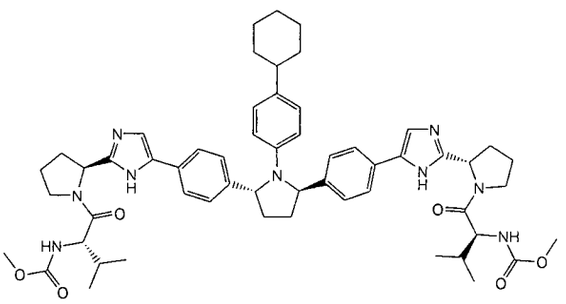
[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1-[4-(pentafluoro-lambda~6~-sulfanil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 126J y Ejemplo 126G se procesaron usando el método descrito en Ejemplo 39F para dar el compuesto del título (0,75 g, 30%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 0,85 (dd, *J* = 6,7, 15,8, 12H), 2,26 – 1,66 (m, 14H), 3,53 (s, 6H), 3,87 – 3,63 (m, 4H), 4,14 – 3,91 (m, 2H), 5,06 (dd, *J* = 3,0, 6,7, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,34 (d, *J* = 9,1, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,2, 4H), 7,26 (dd, *J* = 8,4, 17,3, 2H), 7,75 – 7,34 (m, 8H), 12,22 – 11,46 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 1010 $(M+H)^+$, 1008 $(M-H)^+$.

Ejemplo 127

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

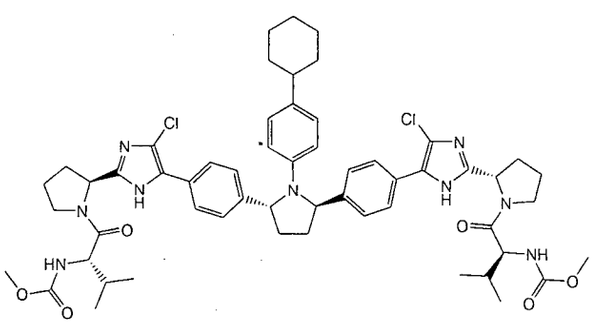
Se procesó Ejemplo 26E y 4-(1-azepanil)anilina usando los métodos de Ejemplos 76A, 39E, 39F, 55G, y 26J (solvente de reacción = diclorometano) para dar el compuesto del título (6,1 mg). MS (ESI) *m/z* 977 $(M+H)^+$.



Ejemplo 128

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

Ejemplo 126H y 4-ciclohexilanilina se procesaron usando los métodos de Ejemplos 126I, 126J, y 126K para dar el compuesto del título (0,14 g),1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 0,85 (dd, *J* = 16,6, 6,9, 12H), 1,32 - 1,06 (m, 8H), 1,65 (dd, *J* = 19,1, 6,2, 7H), 2,27 - 1,82 (m, 13H), 3,53 (s, 6H), 3,78 (d, *J* = 6,8, 2H), 4,10 - 3,95 (m, 2H), 5,06 (dd, *J* = 6,9, 3,1, 2H), 5,19 (t, *J* = 6,7, 2H), 6,21 (d, *J* = 8,7, 2H), 6,76 (dd, *J* = 8,6, 3,7, 2H), 7,19 - 7,08 (m, 4H), 7,34 - 7,19 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 1,8, 1H), 7,50 (t, *J* = 11,3, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 3H), 11,68 (s, 1H), 12,10 - 11,93 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 966 $(M+H)^+$.

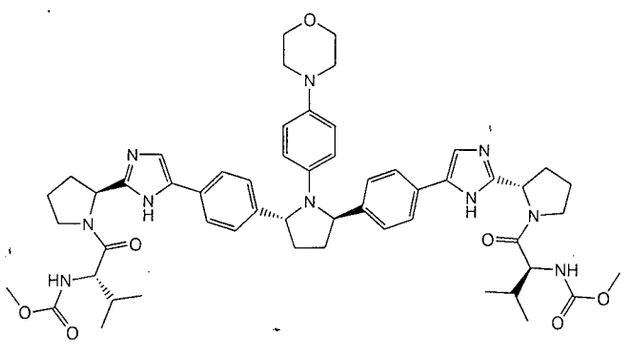


Ejemplo 129

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

il}carbamato de metilo

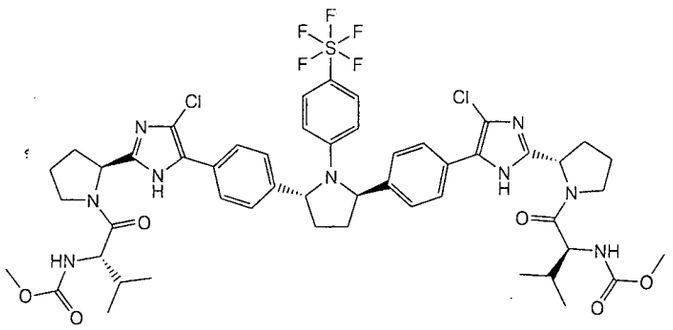
Se agregó N-clorosuccinimida (0,046 g, 0,342 mmol) a una solución del producto del Ejemplo 128 (0,1435 g, 0,149 mmol) en diclorometano (7 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 17 horas. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con NaHCO3 acuoso saturado (2 x) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, MeOH/diclorometano) luego mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (20,4 mg, 13%). ^{1}H RMN (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ 0,94 - 0,73 (m, 12H), 1,39 - 0,99 (m, 8H), 1,75 - 1,41 (m, 6H), 2,27 - 1,77 (m, 12H), 3,53 (s, 6H), 3,86 - 3,66 (m, 3H), 4,08 - 3,96 (m, 2H), 5,11 - 4,89 (m, 2H), 5,30 - 5,12 (m, 1H), 5,55 - 5,33 (m, 1H), 6,21 (d, J = 8,7, 1H), 6,88 - 6,67 (m, 2H), 6,94 (dd, J = 4,3, 8,4, 1H), 7,42 - 7,02 (m, 6H), 7,56 - 7,42 (m, 3H), 7,61 (t, J = 8,5, 1H), 11,68 (d, J = 10,7, 1H), 12,49 - 12,26 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 1034 $(M+H)^+$.



Ejemplo 130

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

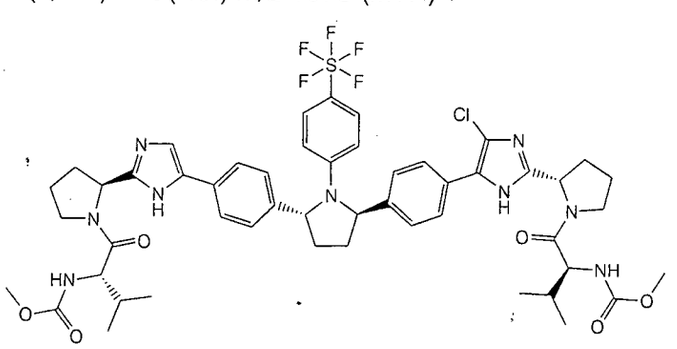
Se procesó Ejemplo 126H y 4-morfolinoanilina usando en forma consecutiva los métodos de Ejemplos 126I, 39E, 39F, 39I, y 26J (solvente de reacción = diclorometano) para dar el compuesto del título (0,16 g). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ 0,86 (dd, *J* = 12,2, 6,6, 12H), 1,77 - 1,55 (m, 2H), 2,03 - 1,77 (m, 6H), 2,21 - 2,03 (m, 4H), 2,45 - 2,39 (m, 1H), 2,58 - 2,54 (m, 1H), 2,82 - 2,74 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,67 - 3,57 (m, 4H), 3,77 (d, *J* = 6,1, 3H), 4,04 (t, *J* = 8,3, 2H), 5,06 (dd, *J* = 6,7, 3,0, 2H), 5,18 (t, *J* = 5,0, 2H), 6,22 (d, *J* = 9,0, 2H), 6,58 (dd, *J* = 9,0, 1,9, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,4, 4H), 7,32 - 7,17 (m, 3H), 7,37 (d, *J* = 1,8, 2H), 7,55 - 7,41 (m, 1H), 7,63 (t, *J* = 10,0, 4H), 11,68 (s, 1H), 12,15 - 11,90 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 969 $(M+H)^+$.



Ejemplo 131

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-cloro-5-(4-{(2R,5R)-5-(4-{4-cloro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1-[4-(pentafluoro-lambda~6~-sulfanil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 126K se procesó usando el método descrito en Ejemplo 129. La mezcla de productos mono y diclorados se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (90,9 mg, 19%). ^{1}H RMN (base libre) (500 MHz, DMSO-D6) δ 0,84 (dd, *J* = 6,8, 16,1, 12H), 2,23 – 1,70 (m, 13H), 3,53 (s, 6H), 3,85 – 3,66 (m, 4H), 4,02 (ddd, *J* = 4,8, 10,8, 16,1, 3H), 5,05 – 4,91 (m, 2H), 5,43 (d, *J* = 5,8, 2H), 6,36 (d, *J* = 9,1, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,3, 4H), 7,46 (d, *J* = 9,4, 2H), 7,72 – 7,58 (m, 4H), 12,43 (s, 2H). MS(ESI) *m/z* 1078 $(M+H)^+$.

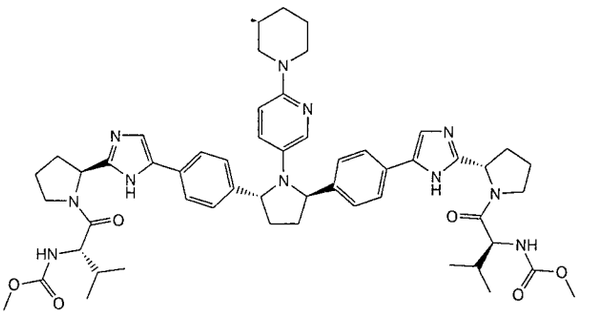


Ejemplo 132

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-cloro-5-(4-{(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1-[4-(pentafluoro-lambda~6~-sulfanil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 126K se procesó usando el método descrito en Ejemplo 129. La mezcla de productos mono y diclorados se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (33,3 mg, 7%). ^{1}H RMN (base libre) (500 MHz, DMSO-D6) δ 0,94 – 0,76 (m, 12H), 2,24 – 1,63 (m, 13H), 3,53 (d, *J* = 1,2, 6H), 3,86 – 3,68 (m, 4H), 4,10 – 3,98 (m, 2H), 5,02 – 4,93 (m, 1H), 5,06 (dd, *J* = 3,2, 7,1, 1H), 5,48 – 5,30

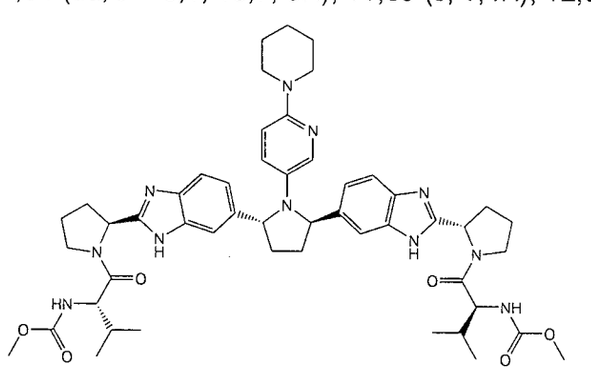
(m, 2H), 6,35 (d, *J* = 9,1, 2H), 7,21 – 7,10 (m, 2H), 7,36 – 7,21 (m, 4H), 7,58 – 7,38 (m, 4H), 7,73 – 7,59 (m, 4H), 12,50 – 11,65 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 1044 $(M+H)^+$, 1042 $(M-H)^+$.



Ejemplo 133

[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1-[6-(piperidin-1-il)piridin-3-il]pirrolidin-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Se procesó Ejemplo 126H y 6-(piperidin-1-il)piridin-3-amina usando en forma consecutiva los métodos de Ejemplos 126I, 39E, 39F, 39I, y 26J (solvente de reacción = diclorometano) para dar el compuesto del título (91,4 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 0,85 (dt, *J* = 7,1, 14,3, 12H), 1,24 (s, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,70 (d, *J* = 5,2, 2H), 2,04 – 1,82 (m, 6H), 2,23 – 2,04 (m, 4H), 3,21 – 3,03 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,87 – 3,67 (m, 4H), 4,12 – 3,96 (m, 2H), 5,06 (dd, *J* = 3,2, 7,0, 2H), 5,20 (t, *J* = 6,8, 2H), 6,49 (dd, *J* = 3,1, 9,1, 1H), 6,60 (dd, *J* = 2,9, 9,2, 1H), 7,20 – 7,10 (m, 4H), 7,33 – 7,20 (m, 3H), 7,38 (d, *J* = 1,8, 2H), 7,51 (t, *J* = 10,4, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,1, 15,7, 3H), 11,69 (s, 1,4H), 12,06 (t, *J* = 32,1, 0,6H).

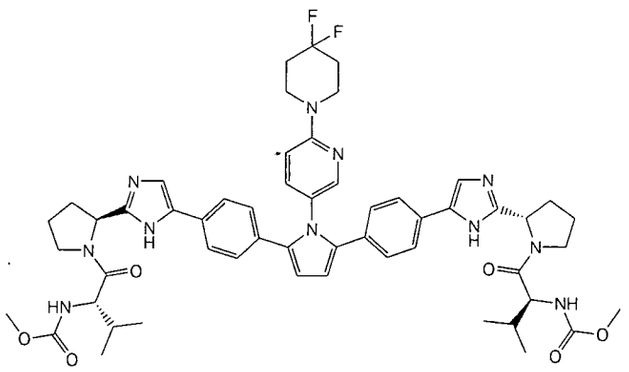


Ejemplo 134

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}-1-[6-(piperidin-1-il)piridin-3-il]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 109C y 6-(piperidin-1-il)piridin-3-amina se procesaron usando en forma consecutiva los métodos de Ejemplos 113A, 113B, 116F (Reducción con Ra-Ni llevada a cabo en una botella de presión SS por 120 min a 30 psi a temperatura ambiente), 28I (reacción llevada a cabo a 50 °C por 4 horas), 39I, y 26J (solvente de reacción =

diclorometano) para dar el compuesto del título (71 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-D4) δ 0,89 (ddd, *J* = 6,5, 20,7, 26,0, 12H), 1,62 – 1,43 (m, 6H), 2,48 – 1,80 (m, 13H), 2,72 – 2,60 (m, 2H), 3,10 – 2,97 (m, 4H), 3,64 (s, 6H), 3,93 – 3,78 (m, 2H), 4,09 – 3,94 (m, 2H), 4,22 (d, *J* = 7,3, 2H), 5,21 (dd, *J* = 5,2, 7,6, 1H), 5,44 – 5,30 (m, 2H), 6,50 (d, *J* = 9,1, 1H), 6,83 – 6,71 (m, 1H), 7,59 – 7,15 (m, 7H). MS (ESI) *m/z* 916 $(M+H)^+$, 914 $(M-H)^+$.



Ejemplo 135

[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{1-[6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-3-il]-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 135A

2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-nitropiridina

A una lechada de 2-cloro-5-nitropiridina (5 g, 31,5 mmol) y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (4,97 g) en etanol (40 ml) a temperatura ambiente se agregó N,N-diisopropiletilamina (12,00 ml, 69,4 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C por 18 horas. La reacción se concentró, se particionó entre CH2Cl2 y NaOH 1M. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía (elución con 2% MeOH-CH2Cl2 luego 3% MeOH-CH2Cl2) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. MS (DCI) *m/z* 261 $(M+NH_4)^+$.

Ejemplo 135B

6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-3-amina

El producto del Ejemplo 135A (4,56 g, 18,75 mmol) y solvente THF (20 ml)/DMF se agregaron a Ra-Ni 2800, lechada de agua (4,56 g, 78 mmol) en una botella de presión SS de 250 ml y se agitó por 2 hr a 30 psi y temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una membrana de nylon y se lavó con MeOH. El material filtrado se concentró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (3,40 g, 85%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 2,03 – 1,88 (m, 4H), 3,49 – 3,38 (m, 4H), 4,61 (s, 2H), 6,73 (d, *J* = 8,8, 1H), 6,93 (dd, *J* = 2,9, 8,8, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,6, 1H). MS (ESI) *m/z* 214 $(M+H^+)$.

Ejemplo 135C

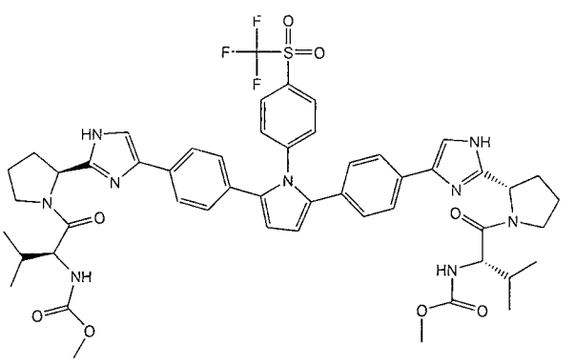
5-(2,5-bis(4-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)-1H-pirrol-1-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridina

Se agregó TFA (0,046 ml, 0,596 mmol) a una mezcla del producto del Ejemplo 138B (0,2114 g, 0,298 mmol) y el producto del Ejemplo 135B (0,095 g, 0,447 mmol) en tolueno (2,98 ml). La mezcla se calentó a 110 °C por 18 horas. La reacción se enfrió y se agregó TFA adicional (0,023 ml, 0,298 mmol) y se agitó por otra hora. El solvente se eliminó bajo presión reducida y se azeotropeó con tolueno para dar el compuesto del título.

Ejemplo 135D

[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{1-[6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-3-il]-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 135C se procesó usando el método descrito en Ejemplo 26J para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 0,94 - 0,73 (m, 12H), 2,03 - 1,82 (m, 10H), 2,20 - 2,04 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,64 (s, 4H), 3,86 - 3,69 (m, 4H), 4,04 (dd, 2H), 5,04 (dd, *J* = 3,0, 7,0, 2H), 6,53 - 6,39 (m, 2H), 6,93 - 6,79 (m, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,4, 3H), 7,13 (dd, *J* = 10,9, 19,3, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 1,7, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,66 - 7,49 (m, 4H), 7,85 (dd, *J* = 2,7, 9,7, 1H), 12,16 - 11,64 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 1000 $(M+H)^+$, 998 $(M-H)^+$.



Ejemplo 136

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

Ejemplo 136A

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

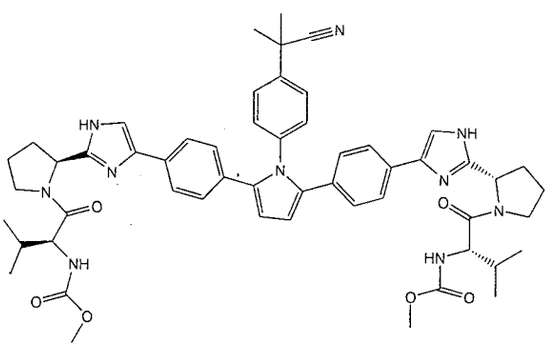
A una lechada del producto del Ejemplo 26E (0,60 g, 1,52 mmol) y 4-(trifluorometilsulfonil)anilina (0,51 g, 2,27 mmol) en tolueno (12 ml) se agregó una solución 1N de cloruro de titanio(IV) (1,6 ml, 1,6 mmol) en tolueno. La mezcla se agitó durante la

noche a temperatura ambiente y luego se calentó a reflujo por 3 horas. La mezcla fría se filtró y el residuo sólido se suspendió en una mezcla de agua y éter dietílico. El sólido se diluyó con agua y éter y se agitó enérgicamente por 15 minutos. La mezcla se filtró y luego se lavó a fondo con éter dietílico para dar el compuesto del título como una mezcla cruda que se usó en reacciones subsiguientes sin purificación adicional (0,60g, 68% de rendimiento crudo).

Ejemplo 136B

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

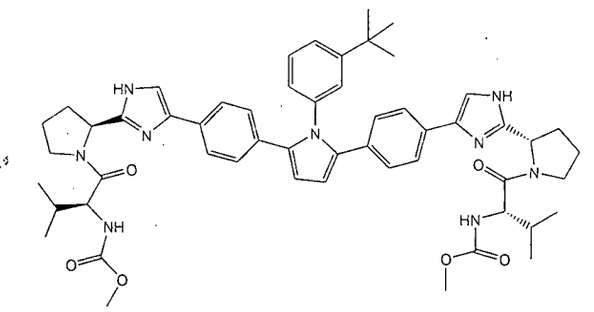
Ejemplo 136A se procesó usando en forma consecutiva los métodos de Ejemplos 26G, 26H, 65B, y 65C para dar el compuesto del título (90 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 12,20 – 11,68 (m, 2H), 8,17 – 8,04 (m, 2H), 7,63 – 7,42 (m, 8H), 7,31 – 7,15 (m, 2H), 7,02 – 6,90 (m, 4H), 6,64 – 6,53 (m, 2H), 5,08 – 4,97 (m, 2H), 4,05 – 3,97 (m, 2H), 3,83 – 3,69 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,18 – 1,79 (m, 10H), 0,90 – 0,78 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 1013.



Ejemplo 137

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

Ejemplo 26E y 2-(4-aminofenil)-2-metilpropanonitrilo se procesaron usando en forma consecutiva los métodos de Ejemplos 26F, 26G, 26H, 65B, y 65C para dar el compuesto del título (100 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 12,15 – 11,68 (m, 0H), 7,58 – 7,44 (m, 0H), 7,44 – 7,36 (m, 0H), 7,30 – 7,12 (m, 0H), 7,07 – 6,91 (m, 0H), 6,55 – 6,42 (m, 0H), 5,06 – 4,96 (m, 0H), 4,02 (t, *J* = 8,3, 0H), 3,81 – 3,67 (m, 0H), 3,52 (s, 0H), 2,15 – 1,82 (m, 0H), 1,65 (s, 0H), 0,90 – 0,74 (m, 1H). MS (ESI; M+H) m/z = 948.



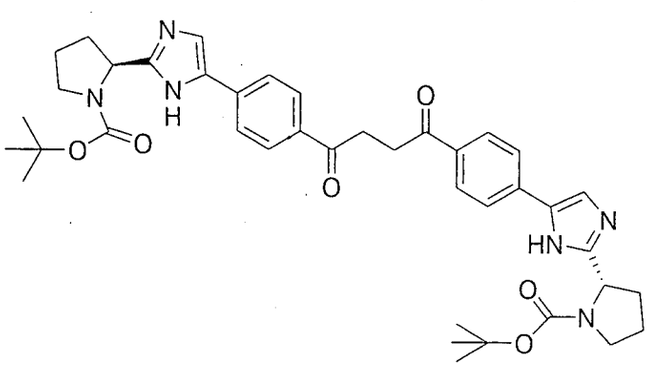
Ejemplo 138

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

Ejemplo 138A

1,4-bis(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butan-1,4-diona

A una solución del producto del Ejemplo 26E (2,00 g, 5,05 mmol), bis(pinacolato)diborano (3,85 g, 15,15 mmol), acetato de potasio (1,982 g, 20,20 mmol) en dimetoxietano (50 ml) a temperatura ambiente se agregó $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 aducto (0,412 g, 0,505 mmol) y la mezcla se desgasificó (purga con N_2). La mezcla se calentó a reflujo por 1 hora. La mezcla fría se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El material filtrado se lavó con agua, salmuera y se secó (Na_2SO_4). Luego de la filtración y la eliminación de solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía (80 g columna; gradiente de elución entre 0% y acetato de etilo al 40%-hexanos) para dar el compuesto del título (2,22 g; 90%) como un sólido blanco. ^{1}HNMR ($CDCl_3$; 400 MHz): δ 8,02 (AA'XX', J=8,24 Hz, 4H), 7,91 (AA'XX', J=8,13 Hz, 4H), 3,47 (s, 4H), 1,36 (s, 24H).



Ejemplo 138B

(2*S*,2'*S*)-2,2'-[(1,4-dioxobutan-1,4-diil)bis(bencen-4,1-diil-1*H*-imidazol-5,2-diil)]dipirrolidin-1-carboxilato de di-*tert*-butilo

Una solución del producto del Ejemplo 138A (2,22 g, 4,53 mmol), $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 aducto (0,37 g, 0,45 mmol), carbonato de sodio 1 M (18 ml, 18 mmol) y el producto del Ejemplo 26D (4,30 g, 13,6 mmol) en etanol (23 ml)/tolueno (23 ml) se desgasificó

(purga N_2) y se calentó en baño de aceite a 90 °C durante la noche. La mezcla fría se concentró y el residuo se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (gradiente de elución entre 30% y 100% acetato de etilo-hexano) para dar el compuesto del título (1,90 g, 59%) como un sólido color tostado claro. ^{1}HNMR (DMSO-d_6; 400 MHz): δ 12,06 (m, 2H), 8,04-7,96 (m, 4H), 7,89-7,78 (m, 4H), 7,69 (m, 2H), 4,85-4,75 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 2,24-1,87 (m, 10H), 1,39 (br s, 8H), 1,14 (br s, 10H). MS (ESI; M+H) m/z = 709.

Ejemplo 138C

(S)-4,4'-(4,4'-(1-(3-tert-butilfenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol)

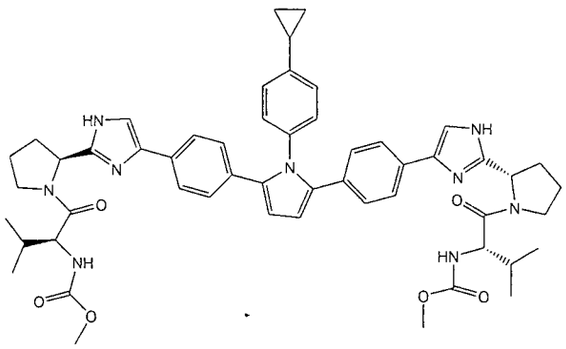
A una solución del producto del Ejemplo 138B (180 mg, 0,25 mmol) y 3-tert-butilanilina (57 mg, 0,38 mmol) en tolueno (2,0 ml) se agregó ácido trifluoroacético (39 µL 0,50 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante la noche. A la mezcla fría se agregó ácido trifluoroacético (0,4 ml) y la mezcla se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se particionó entre alcohol isopropílico al 25% en $CHCl_3$ y solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título.

Ejemplo 138D

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

Una solución de clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (109 mg, 0,57 mmol), hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (87 mg, 0,57 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (100 mg, 0,57 mmol) y 4-metilmorfolina (0,14 ml, 1,0 mmol) en DMF (2,6 ml) se enfrió en un baño de hielo. A esta mezcla se agregó el producto del Ejemplo 138C (161 mg, 0,26 mmol). Se agregó 4-metilmorfolina adicional a la mezcla hasta que el pH se ajustó a 8. La reacción se agitó por 3,5 horas y luego el baño de hielo se retiró y la reacción se agitó por otras 16 horas. Luego se agregó agua a la mezcla de la reacción y el precipitado resultante se recuperó mediante filtración. El residuo se lavó con cantidades copiosas de agua seguido por éter dietílico. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de solvente de metanol al 0-5% en CH_2Cl_2 para dar el compuesto del título (15 mg, 6% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 12,04 – 11,65 (m, 2H), 7,57 – 7,45 (m, 4H), 7,43 – 7,35 (m, 2H), 7,33 – 7,08 (m, 5H), 7,05 – 6,91 (m, 4H), 6,79 (t, *J* = 7,5, 1H), 6,53 – 6,40 (m, 2H), 5,05 – 4,99 (m, 2H), 4,02 (t, *J* = 8,3, 2H), 3,82 –

3,68 (m, 4H), 3,56 – 3,47 (m, 6H), 2,18 – 1,79 (m, 10H), 1,09 (s, 9H), 0,89 – 0,75 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 937.



Ejemplo 139

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

Ejemplo 139A

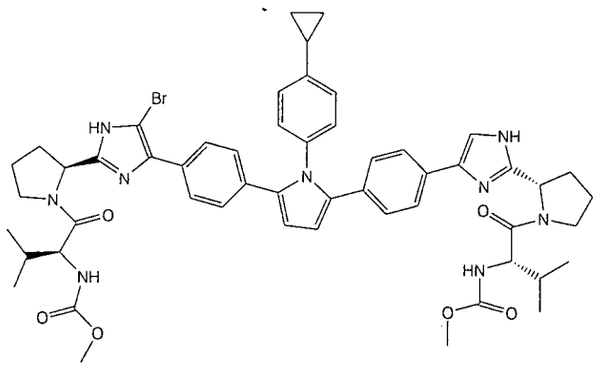
tetrakis(2,2,2-trifluoroacetato) de (S)-4,4'-(4,4'-(1-(4-ciclopropilfenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol)

A una solución del producto del Ejemplo 138B (0,30g 0,43 mmol) y 4-ciclopropilanilina (85 mg, 0,64 mmol) en tolueno (3,4 ml) se agregó ácido trifluoroacético (65 µL 0,85 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante la noche. A la mezcla fría se agregó ácido trifluoroacético (1,0 ml) y la mezcla se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida y luego se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título (0,42g, 28% de rendimiento).

Ejemplo 139B

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

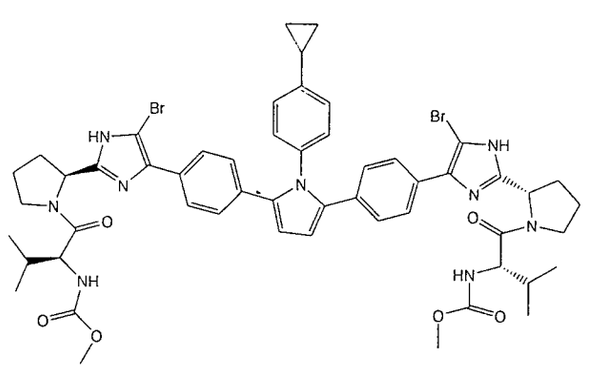
El compuesto del título se preparó usando los métodos del Ejemplo 138D utilizando el producto del Ejemplo 139A en lugar del producto del Ejemplo 138C para dar el compuesto del título (150 mg, 40% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 12,09 – 11,63 (m, 2H), 7,56 – 7,46 (m, 4H), 7,44 – 7,35 (m, 2H), 7,30 – 7,11 (m, 2H), 7,07 – 6,88 (m, 8H), 6,54 – 6,39 (m, 2H), 5,07 – 4,97 (m, 2H), 4,03 (t, *J* = 8,3, 2H), 3,83 – 3,66 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 2,18 – 1,79 (m, 10H), 1,26 – 1,19 (m, 1H), 0,98 – 0,90 (m, 2H), 0,90 – 0,74 (m, 12H), 0,69 – 0,60 (m, 2H). MS (ESI; M+H) m/z = 921.



Ejemplo 140

[(2S)-1-{(2S)-2-[5-bromo-4-(4-{1-(4-ciclopropilfenil)-5-[4-(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-imidazol-4-il)fenil]-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

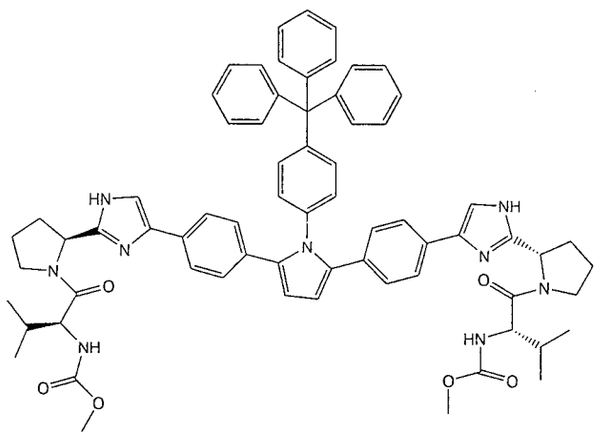
A una suspensión del producto del Ejemplo 139 (47 mg, 0,051 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) se agregó una mezcla de 1-bromopirrolidin-2,5-diona (9,1 mg, 0,051 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente luego se concentró bajo presión reducida y se trituró con éter dietílico para dar una mezcla de compuestos bromados que se sometió a purificación HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de 10-100% CH_3CN en ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% para dar el compuesto del título (8 mg, 13% de rendimiento). ^{1}H RMN (Sal TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ 14,32 (s, 1H), 12,44 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,62 – 7,48 (m, 4H), 7,31 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,18 – 7,08 (m, 4H), 7,09 – 7,00 (m, 4H), 6,61 (d, *J* = 3,7, 1H), 6,57 (d, *J* = 3,7, 1H), 5,07 (t, *J* = 7,0, 1H), 4,98 – 4,91 (m, 1H), 4,08 (t, *J* = 7,9, 1H), 4,02 (t, *J* = 8,3, 1H), 3,90 – 3,67 (m, 4H), 3,52 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,18 – 1,83 (m, 10H), 1,22 (s, 1H), 1,01 – 0,93 (m, 2H), 0,89 – 0,72 (m, 12H), 0,70 – 0,62 (m, 2H). MS (ESI; M+H) m/z = 1000.



Ejemplo 141

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

El compuesto del título se formó como un producto adicional en Ejemplo 140. La mezcla de productos se sometió a purificación HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de 10-100% CH_3CN en ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% para dar el compuesto del título (15 mg, 23% de rendimiento). ^{1}H RMN (Sal TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ 12,43 (s, 2H), 7,54 (dd, 4H), 7,25 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,15 – 7,08 (m, 4H), 7,08 – 7,00 (m, 4H), 6,55 (s, 2H), 4,99 – 4,89 (m, 2H), 4,02 (t, *J* = 8,3, 2H), 3,82 – 3,68 (m, 4H), 3,51 (s, 6H), 2,22 – 2,03 (m, 4H), 2,00 – 1,81 (m, 6H), 1,27 – 1,19 (m, 1H), 1,02 – 0,92 (m, 2H), 0,90 – 0,77 (m, 12H), 0,70 – 0,61 (m, 2H). MS (ESI; M+H) m/z = 1078.



Ejemplo 142

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

Ejemplo 142A

tetrakis(2,2,2-trifluoroacetato) de (S)-4,4'-(4,4'-(1-(4-tritilfenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol)

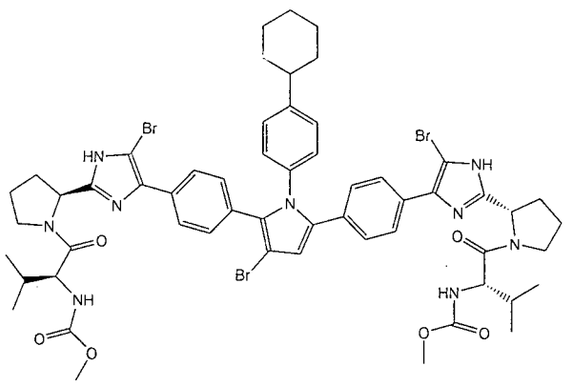
El compuesto del título se preparó usando los métodos del Ejemplo 139A utilizando 4-tritilanilina en lugar de 4-ciclopropilanilina para dar el compuesto del título.

Ejemplo 142B

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

El compuesto del título se preparó usando los métodos del Ejemplo 138D utilizando el producto del Ejemplo 142A en lugar del producto del Ejemplo 138C para dar el compuesto del título (71 mg, 43% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 12,15 – 11,69 (m, 2H), 7,61 – 7,48 (m, 4H), 7,46 – 7,37 (m, 2H), 7,35 – 7,15 (m, 11H), 7,10 – 6,91 (m, 14H), 6,55 – 6,44 (m, 2H), 5,11 – 5,00 (m, 2H), 4,03 (t, *J* = 8,5, 2H), 3,86 – 3,70 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 2,21 – 1,83 (m, 10H), 0,92 – 0,76 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z

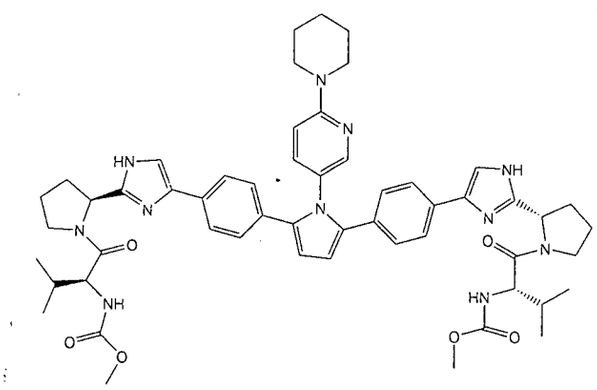
= 1123.



Ejemplo 143

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

A una suspensión del producto del Ejemplo 74 (100 mg, 0,10 mmol) en CH_2Cl_2 (1,0 ml) a -78 °C se agregó una mezcla de 1-bromopirrolidin-2,5-diona (59 mg, 0,33 mmol) en CH_2Cl_2 (1,0 ml). La mezcla se agitó por 3 horas, se calentó a temperatura ambiente, luego se concentró bajo presión reducida y se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título (103 mg, 83% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 12,47 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 26,1, 4H), 7,29 – 6,98 (m, 10H), 6,71 (s, 1H), 5,01 – 4,90 (m, 2H), 4,02 (t, *J* = 8,1, 2H), 3,86 – 3,67 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 2,18 – 1,58 (m, 16H), 1,35 – 1,20 (m, 5H), 0,90 – 0,76 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 1200.



Ejemplo 144

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-[6-(piperidin-1-il)piridin-3-il]-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 144A

5-nitro-2-(piperidin-1-il)piridina

A una lechada de 2-cloro-5-nitropiridina (100 g, 632 mmol) en etanol (2000 ml) a temperatura ambiente se agregó piperidina (206 ml, 2,08 mol) y la mezcla se calentó a 60 °C por 30 minutos. La mezcla fría se concentró y el residuo se recogió con CH_2Cl_2, luego se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La mezcla se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (130,4g, 99% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 8,94 (d, *J* = 2,9, 1H), 8,17 (dd, *J* = 9,6, 2,9, 1H), 6,93 (d, *J* = 9,6, 1H), 3,79 – 3,73 (m, 4H), 1,69 – 1,64 (m, 2H), 1,61 – 1,51 (m, 4H).

Ejemplo 144B

6-(piperidin-1-il)piridin-3-ilcarbamato de tert-butilo

A una solución del producto del Ejemplo 144A (130,4g, 629 mmol) y dicarbonato de di-tert-butilo (165g, 755 mmol) en etanol (750 ml) se agregó PtO_2 (5,4g, 24 mmol). La mezcla se presurizó a 40 psi con H_2 y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Para asegurar una reacción completa se agregó PtO_2 adicional (3,2g, 14 mmol) y la mezcla presurizada se calentó a 50 °C por 1 hora. La mezcla luego se filtró, se concentró bajo presión reducida y se adsorbió en gel de sílice y se colocó por encima de un tapón de entre 4 y 5" de sílice en un embudo de vidrio sinterizado de 3000 ml. El material se eluyó con éter dietílico al 15% en CH_2Cl_2 y el material filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se trituró con hexanos en ebullición. S recuperó producto adicional con la concentración del material filtrado, el cual luego se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con éter dietílico al 10% en CH_2Cl_2. Las fracciones apropiadas se recogieron y se concentró luego se trituró con hexanos en ebullición. Los dos lotes de sólidos color lavanda se combinaron para dar el compuesto del título (100g, 57% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,02 (bs, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,63 – 7,54 (m, 1H), 6,74 (d, *J* = 9,1, 1H), 3,42 – 3,37 (m, 4H), 1,57 – 1,49 (m, 6H), 1,45 (9, 1H).

Ejemplo 144C

diclorhidrato de 6-(piperidin-1-il)piridin-3-amina

El producto del Ejemplo 144B (1,00 g, 3,62 mmol) se agregó lentamente a ácido clorhídrico 4 M (10 ml, 40 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Luego de agitar durante la noche, se agregó éter y el sólido se filtró. Se secó en horno de vacío a un sólido blanco (0,817 g; 84%). ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ 1,77 (s, 6H), 3,65 (s, 4H), 7,41 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,79 (dd, J=2,7, 9,8 Hz, 1H).

Ejemplo 144D

5-(2,5-bis(4-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1H-pirrol-1-il)-2-(piperidin-1-il)piridina

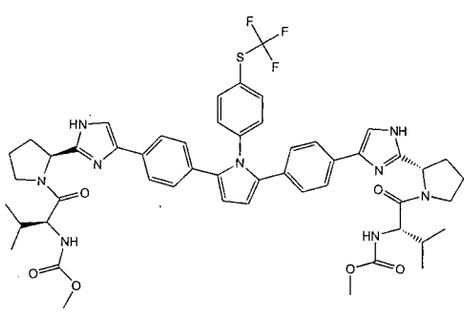
A una solución del producto del Ejemplo 138B (0,20 g, 0,28 mmol) y el producto

del Ejemplo 144C (0,11 g, 0,42 mmol) en tolueno (2,8 ml) se agregó TFA (22 µL, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C por 3 horas. A la mezcla fría se agregó TFA (0,5 ml) y la mezcla se agitó por 1 h a temperatura ambiente. El solvente luego se eliminó bajo presión reducida y se trituró con éter dietílico y se secó para dar 0,31 g del compuesto deseado como una sal TFA. ^{1}HNMR (DMSO-d_6; 400 MHz): δ 9,78 (br s, 2H), 7,84 (d, J=2,71 Hz, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,67 (AA'XX', J=8,34 Hz, 4H), 7,35 (dd, J=9,11, 2,71 Hz, 1H), 7,18 (AA'XX', J=8,46 Hz, 4H), 6,79 (d, J=9,11 Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 4,79 (app t, J=7,81 Hz, 2H), 3,4-3,2 (m, 4H), 2,44-2,36 (m, 2H), 2,25-1,98 (m, 6H), 1,65-1,45 (m, 6H).

Ejemplo 144E

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-[6-(piperidin-1-il)piridin-3-il]-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

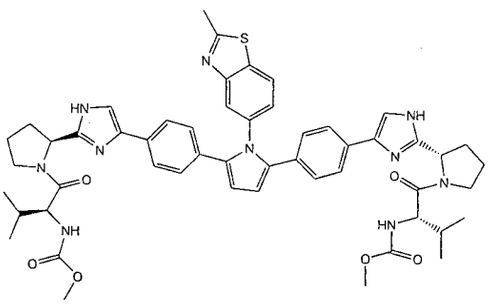
A una solución de clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (0,17 g, 0,89 mmol), hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (0,14 g, 0,89 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,16 g, 0,89 mmol) en DMF (1,0 ml) se agregó 4-metilmorfolina (0,3 ml, 2,7 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos y luego se agregó a una solución del producto del Ejemplo 144D (0,31 g, 0,25 mmol) y 4-metilmorfolina (0,2 ml, 1,8 mmol) en DMF (0,7 ml). Luego de agitar 4 h, se agregó agua a esta mezcla y el sólido se recogió mediante filtración luego se lavó con agua y éter dietílico. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 60% THF/Hexanos para dar 100 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,17 – 11,70 (m, 2H), 7,84 – 7,76 (m, 1H), 7,64 – 7,50 (m, 4H), 7,49 – 7,40 (m, 2H), 7,31 – 7,02 (m, 7H), 6,76 – 6,69 (m, 1H), 6,52 – 6,41 (m, 2H), 5,09 – 5,01 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,3, 2H), 3,83 – 3,71 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,50 – 3,44 (m, 4H), 2,18 – 2,04 (m, 4H), 2,03 – 1,86 (m, 6H), 1,61 – 1,46 (m, 6H), 0,90 – 0,79 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 965.



Ejemplo 145

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

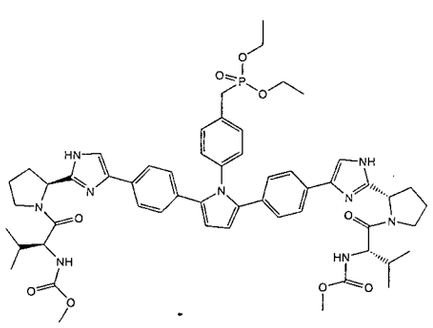
Ejemplo 138B y 4-(trifluorometiltio)anilina se procesaron usando los métodos de Ejemplos 139A y 138D para dar el compuesto del título (19 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 12,18 – 11,65 (m, 2H), 7,73 – 7,63 (m, 2H), 7,60 – 7,48 (m, 4H), 7,45 – 7,39 (m, 2H), 7,31 – 7,15 (m, 4H), 7,06 – 6,92 (m, 4H), 6,58 – 6,46 (m, 2H), 5,08 – 5,00 (m, 2H), 4,03 (t, *J* = 8,4, 2H), 3,85 – 3,69 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,23 – 1,79 (m, 10H), 0,93 – 0,77 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 981.



Ejemplo 146

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

Se procesó Ejemplo 138B y diclorhidrato de 2-metilbenzo[d]tiazol-5-amina se procesaron usando los métodos de Ejemplos 139A y 138D para dar el compuesto del título (19 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 12,04 – 11,63 (m, 2H), 8,02 – 6,85 (m, 15H), 6,58 – 6,45 (m, 2H), 5,07 – 4,96 (m, 2H), 4,02 (t, *J* = 8,4, 2H), 3,86 – 3,67 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 2,21 – 1,78 (m, 10H), 0,93 – 0,76 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 952.

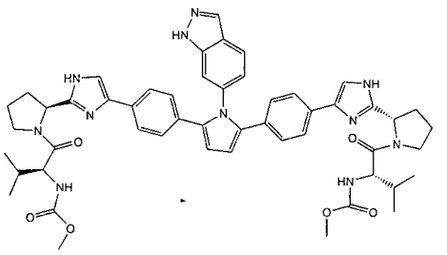


Ejemplo 147

(4-{2,5-bis[4-(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-imidazol-4-il)fenil]-1H-pirrol-1-il}bencil)fosfonato de dietilo

Se procesó Ejemplo 138B y 4-aminobencilfosfonato de dietilo usando los métodos de Ejemplos 139A y 138D para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 12,19 – 11,63 (m, 2H), 7,56 – 7,44 (m, 4H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 7,32 – 7,10 (m, 4H), 7,10 – 6,91 (m, 6H), 6,53 – 6,40 (m, 2H), 5,10 – 4,98 (m, 2H), 4,03 (t, *J* = 8,4, 2H), 3,91 –

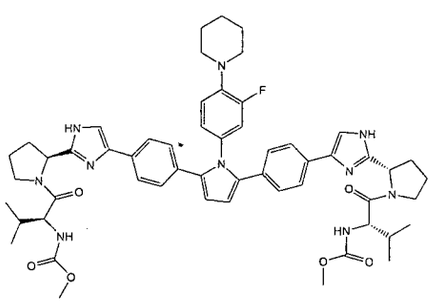
3,67 (m, 8H), 3,53 (s, 6H), 3,23 (d, *J* = 21,8, 2H), 2,22 – 1,80 (m, 10H), 1,15 – 1,04 (m, 6H), 0,92 – 0,77 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 1031.



Ejemplo 148

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[1-(1H-indazol-6-il)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1H-pirrol-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

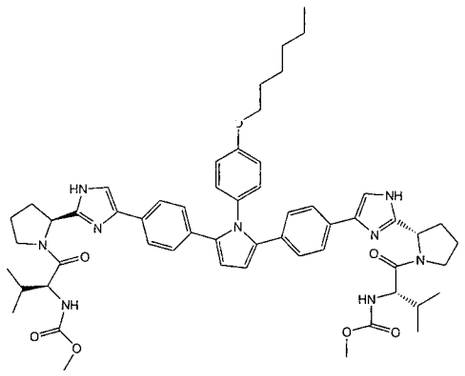
Se procesó Ejemplo 138B y 1H-indazol-6-amina usando los métodos de Ejemplos 139A y 138D para dar el compuesto del título (24 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 13,08 – 12,99 (m, 1H), 12,05 – 11,62 (m, 2H), 8,13 – 8,04 (m, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 1H), 7,54 – 7,42 (m, 4H), 7,41 – 7,34 (m, 2H), 7,31 – 7,09 (m, 3H), 7,05 – 6,77 (m, 5H), 6,58 – 6,47 (m, 2H), 5,06 – 4,97 (m, 2H), 4,02 (t, *J* = 8,4, 2H), 3,83 – 3,66 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,20 – 1,78 (m, 10H), 0,89 – 0,76 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 921.



Ejemplo 149

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

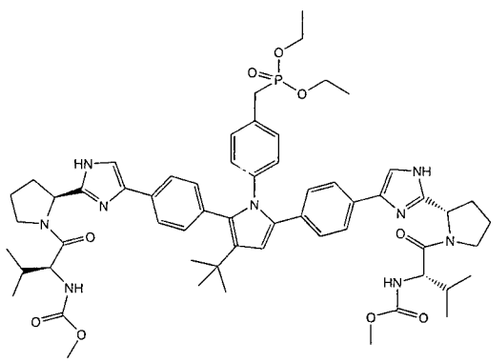
Ejemplo 138B y 3-fluoro-4-(piperidin-1-il)anilina se procesaron usando los métodos de Ejemplos 139A y 138D para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 12,15 – 11,69 (m, 2H), 7,62 – 7,49 (m, 4H), 7,48 – 7,39 (m, 2H), 7,32 – 7,15 (m, 2H), 7,12 – 6,77 (m, 7H), 6,52 – 6,42 (m, 2H), 5,08 – 4,99 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,4, 2H), 3,84 – 3,70 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,01 – 2,89 (m, 4H), 2,19 – 1,82 (m, 10H), 1,68 – 1,43 (m, 6H), 0,92 – 0,75 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 982.



Ejemplo 150

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

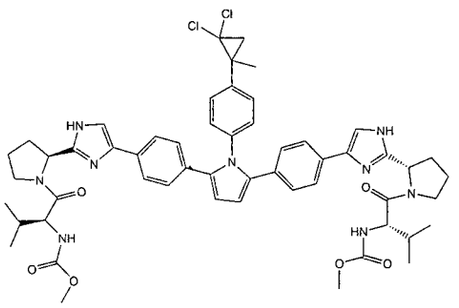
Se procesó Ejemplo 138B y 4-(hexiloxi)anilina usando los métodos de Ejemplos 139A y 138D para dar el compuesto del título (15 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 12,12 – 11,67 (m, 2H), 7,59 – 7,48 (m, 4H), 7,45 – 7,39 (m, 2H), 7,30 – 7,13 (m, 2H), 7,08 – 6,96 (m, 6H), 6,90 – 6,83 (m, 2H), 6,52 – 6,42 (m, 2H), 5,07 – 5,01 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,5, 2H), 3,92 (t, *J* = 6,4, 2H), 3,83 – 3,70 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,19 – 1,83 (m, 10H), 1,73 – 1,63 (m, 2H), 1,45 – 1,21 (m, 6H), 0,92 – 0,77 (m, 15H). MS (ESI; M+H) m/z = 981.



Ejemplo 151

(4-{3-tert-butil-2,5-bis[4-(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-imidazol-4-il)fenil]-1H-pirrol-1-il}bencil)fosfonato de dietilo

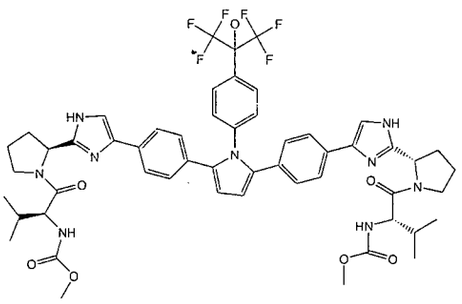
El compuesto del título se formó como un producto adicional del Ejemplo 147. La mezcla de productos se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de solvente de metanol al 0-5% en CH_2Cl_2 para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,68 (d, *J* = 13,5, 2H), 7,55 – 7,39 (m, 5H), 7,37 – 7,23 (m, 3H), 7,21 – 6,90 (m, 8H), 6,43 (s, 1H), 5,07 – 4,99 (m, 2H), 4,06 – 3,97 (m, 2H), 3,83 – 3,58 (m, 8H), 3,53 (s, 6H), 3,07 (d, *J* = 21,5, 2H), 2,20 – 1,81 (m, 10H), 1,15 (s, 9H), 0,98 (t, *J* = 7,0, 6H), 0,90 – 0,78 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 1087.



Ejemplo 152

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

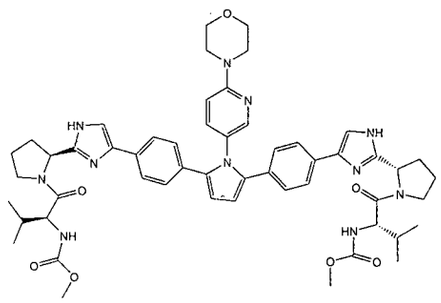
Ejemplo 138B y 4-(2,2-dicloro-1-metilciclopropil)anilina se procesaron usando los métodos de Ejemplos 139A y 138D para dar el compuesto del título (36 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 12,18 – 11,68 (m, 2H), 7,55 – 7,42 (m, 4H), 7,41 – 7,22 (m, 6H), 7,17 – 6,90 (m, 6H), 6,57 – 6,44 (m, 2H), 5,08 – 5,00 (m, 2H), 4,03 (t, *J* = 8,3, 2H), 3,86 – 3,69 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,22 (t, *J* = 8,5, 1H), 2,18 – 1,81 (m, 10H), 1,79 – 1,72 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 0,92 – 0,77 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 1003.



Ejemplo 153

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

Se procesó Ejemplo 138B y 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol usando los métodos de Ejemplos 139A y 138D para dar el compuesto del título (45 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 12,08 – 11,71 (m, 2H), 8,80 (s, 1H), 8,01 – 7,37 (m, 8H), 7,33 – 7,13 (m, 4H), 7,06 – 6,89 (m, 4H), 6,57 – 6,47 (m, 2H), 5,03 (d, *J* = 6,8, 2H), 4,03 (t, *J* = 8,4, 2H), 3,77 (d, *J* = 6,2, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,21 – 1,80 (m, 10H), 0,92 – 0,76 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 1047.



Ejemplo 154 [(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 154A

4-(5-nitropiridin-2-il)morfolina

El compuesto del título se preparó usando los métodos del Ejemplo 144A utilizando morfolina en lugar de piperidina para dar el compuesto del título.

Ejemplo 154B

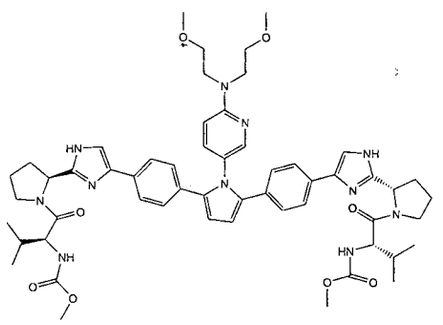
6-morfolinopiridin-3-amina

A una solución del producto del Ejemplo 154A (12,5, 59,5 mmol) en THF (150 ml) se agregó a Ra-Ni 2800, lechada de agua (12,5 g, 212 mmol) en una botella SS de presión de 500 ml. La mezcla se presurizó (H_2, 30 psi) y se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y luego se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título.

Ejemplo 154C

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 138B y Ejemplo 154B se procesaron usando los métodos de Ejemplos 139A y 138D para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 12,16 – 11,69 (m, 2H), 7,89 – 7,80 (m, 1H), 7,63 – 7,50 (m, 4H), 7,50 – 7,40 (m, 2H), 7,39 – 7,02 (m, 7H), 6,80 – 6,71 (m, 1H), 6,52 – 6,41 (m, 2H), 5,10 – 5,00 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,7, 2H), 3,85 – 3,72 (m, 4H), 3,69 – 3,59 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,45 – 3,37 (m, 4H), 2,20 – 1,82 (m, 10H), 0,94 – 0,77 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 967.



Ejemplo 155

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[1-{6-[bis(2-metoxietil)amino]piridin-3-il}-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1H-pirrol-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 155A

N,N-bis(2-metoxietil)-5-nitropiridin-2-amina

El compuesto del título se preparó usando los métodos del Ejemplo 144A utilizando bis(2-metoxietil)amina en lugar de piperidina para dar el compuesto del título.

Ejemplo 155B

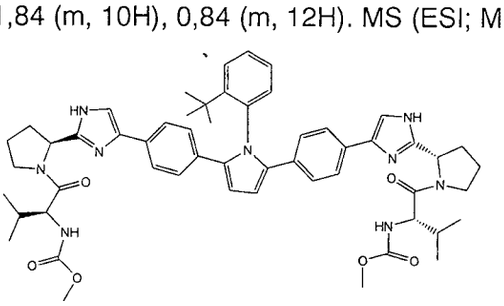
N2,N2-bis(2-metoxietil)piridin-2,5-diamina

Ejemplo 155A se procesó usando los métodos de Ejemplo 154B para dar el compuesto del título.

Ejemplo 155C

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[1-{6-[bis(2-metoxietil)amino]piridin-3-il}-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1H-pirrol-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

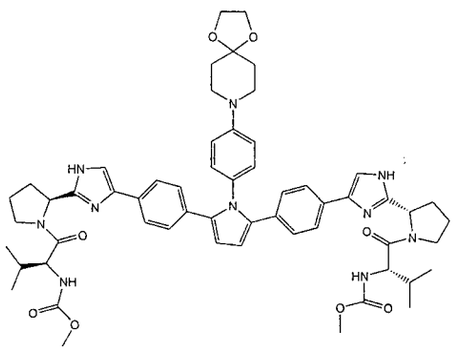
Se procesó Ejemplo 138B y Ejemplo 155B usando los métodos de Ejemplos 139A y 138D para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 12,17 – 11,67 (m, 2H), 7,86 – 7,77 (m, 1H), 7,63 – 7,49 (m, 4H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 7,34 – 7,20 (m, 3H), 7,20 – 7,03 (m, 4H), 6,64 – 6,56 (m, 1H), 6,52 – 6,40 (m, 2H), 5,09 – 5,00 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,2, 2H), 3,84 – 3,69 (m, 4H), 3,65 – 3,57 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,47 – 3,40 (m, 4H), 3,21 (s, 6H), 2,20 – 1,84 (m, 10H), 0,84 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 1013.



Ejemplo 156

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

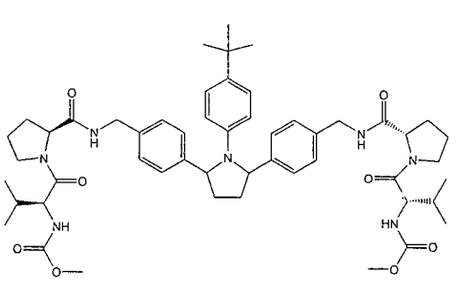
Ejemplo 138B y 2-tert-butilanilina se procesaron usando los métodos de Ejemplos 139A y 138D para dar el compuesto del título (10 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 12,07 – 11,64 (m, 2H), 7,61 – 7,11 (m, 12H), 7,06 – 6,93 (m, 4H), 6,65 – 6,49 (m, 2H), 5,08 – 4,97 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 7,2, 2H), 3,82 – 3,69 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,17 – 1,83 (m, 10H), 0,92 – 0,77 (m, 21H). MS (ESI; M+H) m/z = 937.



Ejemplo 157

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{1-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)fenil]-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Se procesó Ejemplo 138B y 4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)anilina usando los métodos de Ejemplos 139A y 138D para dar el compuesto del título (156 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 12,06 – 11,65 (m, 2H), 7,59 – 7,46 (m, 4H), 7,44 – 7,36 (m, 2H), 7,30 – 7,13 (m, 2H), 7,09 – 6,96 (m, 4H), 6,90 (p, 4H), 6,53 – 6,39 (m, 2H), 5,08 – 4,98 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,4, 2H), 3,90 (s, 4H), 3,86 – 3,71 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,29 – 3,20 (m, 4H), 2,19 – 1,83 (m, 10H), 1,73 – 1,64 (m, 4H), 0,93 – 0,77 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 1022.



Ejemplo 158

([1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilmetandiilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 158A

4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)dibenzonitrilo

Una solución de Ejemplo 42C (2,0 g, 3,9 mmol) y cianuro de cobre(I) (1,047 g, 11,69 mmol) en DMF (19 ml) se calentó en a microondas por 7 horas a 160 °C. Luego la mezcla se vertió en agua (700 ml) y luego se concentró hidróxido de amonio (40 ml) se agregó y la solución se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó, se filtró, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, EtOAc/hexanos) para dar 1,23 g (78%) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 406 (M+H)+.

Ejemplo 158B

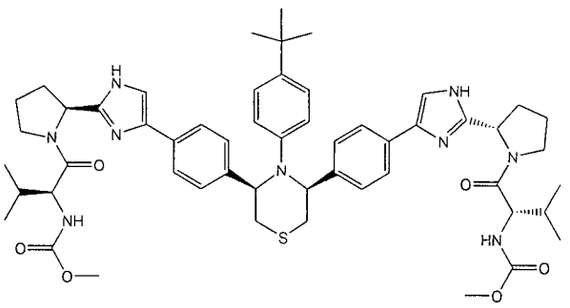
4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen)dimetanamina

A una solución de Ejemplo 158A (0,63 g, 1,554 mmol) en THF (21 ml) se agregó hidruro de litio y aluminio (0,236 g, 6,21 mmol) luego se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos y a 70 °C por 1 hora. La mezcla luego se enfrió en un baño de hielo y una solución de cloruro de amonio acuoso saturado se agregó seguido por extracción con EtOAc y la capa orgánica se extrajo con solución de Rochelle. La solución orgánica luego se secó, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 414 (M+H)+.

Ejemplo 158C

([1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilmetanediilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 158B (45 mg, 0,109 mmol), el producto del Ejemplo 37B (62,2 mg, 0,228 mmol) y HATU (91 mg, 0,239 mmol) en DMSO (3 ml) se agregó base de Hunig (0,095 ml, 0,544 mmol), y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hr. La mezcla de la reacción se particionó entre agua y diclorometano, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash (gel de sílice, 0-10% metanol/diclorometano) dio 55 mg (55%) del compuesto del título como una mezcla de estereoisómeros. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,11 (m, 2 H), 7,08 (s, 2 H), 6,95 (m, 8 H), 6,74 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H), 5,97 (d, *J*=8,7 Hz, 2 H), 5,01 (m, 2H), 4,15 (m, 4H), 4,05 (m, 4 H), 3,80 (m, 2 H), 3,31 (s, 6 H), 2,40 (m, 2 H), 1,90 (m, 2 H), 1,85 (m, 4 H), 1,80 (m, 4 H), 0,95 (s, 9 H), 0,70 (m, 2H), 0,65 (m, 12 H); MS (ESI) m/z 923 (M+H)+.



Ejemplo 159

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

Ejemplo 159A

2,2'-tiobis(1-(4-bromofenil)etanona)

Una solución de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (27,8 g, 100 mmol) se disolvió en acetona, la solución se enfrió en un baño de hielo luego se agregó sulfuro de sodio nonahidratado (12,01 g, 50 mmol) disuelto en agua (100 ml) por goteo a lo largo de 45 minutos. La solución resultante se agitó otras 2 horas a temperatura ambiente, el sólido formado en la reacción se recogió y luego se lavó con agua luego etanol y se secó en un horno de vacío para dar 18,5 g (43%) del compuesto del título.

Ejemplo 159B

2,2'-tiobis(1-(4-bromofenil)etanol)

A una solución de Ejemplo 159A (5,0 g, 11,68 mmol) en etanol (78 ml) se agregó borhidruro de sodio (0,972 g, 25,7 mmol) por porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. Luego la solución se concentró, luego se agregó una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (100 ml) y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó, se filtró y se concentró a 5,05 g (100%) de un líquido incoloro como el compuesto del título.

Ejemplo 159C

N,N'-(2,2'-tiobis(1-(4-bromofenil)etan-2,1-diil))bis(4-tert-butilanilina)

A una solución de Ejemplo 159B (5,05 g, 11,68 mmol) en THF (145 ml) y diclorometano (145 ml) se agregó trietilamina (4,86 ml, 35,1 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. A esta solución se agregó cloruro de metansulfonilo (2,276 ml, 29,2 mmol) por goteo seguido por agitación a 0 °C por 30 minutos adicionales seguido por concentración a temperatura ambiente para dar un residuo. El residuo resultante se disolvió en DMF (39 ml) seguido por la adición de 4-tert-butilanilina (18,62 ml, 117 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C por 5 horas. Luego se agregó ácido clorhídrico acuoso 1N

seguido por extracción con EtOAc. El extracto orgánico se secó, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash (gel de sílice, 0-30% EtOAc/hexanos) dio 2,67g (42%) del compuesto del título.

Ejemplo 159D

3,5-bis(4-bromofenil)-4-(4-tert-butilfenil)tiomorfolina

A una solución de Ejemplo 159C (350 mg, 0,504 mmol) en tolueno (5 ml) se agregó gel de sílice (1,0 g) que se había deshidratado calentando a 180°C en un horno de vacío por 3 horas, y ácido trifluorometansulfónico (0,045 ml, 0,504 mmol) y se calentó a 100°C por 3 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó diclorometano y el gel de sílice se retiró mediante filtración y la solución se extrajo con solución semisaturada acuosa de bicarbonato de sodio. El extracto orgánico se secó, se filtró y se concentró para dar 220 mg (80%) del compuesto del título como una mezcla de isómeros. MS (ESI) m/z 546 (M+H)+.

Ejemplo 159E

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

El producto de Ejemplo 159D (200 mg, 0,367 mmol) se procesó usando el método descrito en Ejemplo 42D para dar 105 mg (45%) del compuesto del título como una mezcla de isómeros. MS (ESI) m/z 640 (M+H)+.

Ejemplo 159F

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(4-(4-tert-butilfenil)tiomorfolina-3,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(1H-imidazol-4,2-diil))dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

El producto de Ejemplo 159E (190 mg, 0,297 mmol) y el producto del Ejemplo 26D (282 mg, 0,891 mmol) se procesaron usando el método descrito en Ejemplo 42E para dar 110 mg (43%) del compuesto del título como una mezcla de isómeros. MS (ESI) m/z 859 (M+H)+.

Ejemplo 159G

4-(4-tert-butilfenil)-3,5-bis(4-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)tiomorfolina

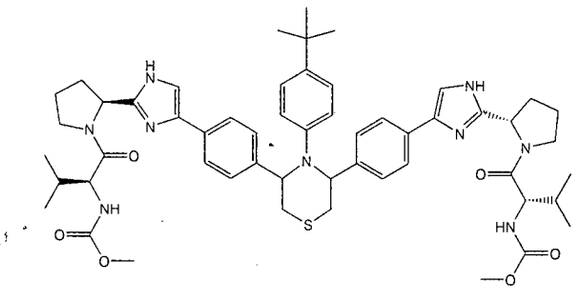
Al producto de Ejemplo 159F (110 mg, 0,128 mmol) se agregó dimetoxietano (5 ml) y una solución de ácido clorhídrico 4N en dioxano (5 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hr. El solvente luego se eliminó bajo vacío y el residuo resultante se diluyó con acetonitrilo y agua (TFA al 0,1%) y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18), eluyendo con 10-100% acetonitrilo en agua (TFA al 0,1%) para dar 12 mg (14%) del compuesto del título como una mezcla de estereoisómeros. MS (ESI) m/z 658 (M+H)+.

Ejemplo 159H

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(3S,5R)-4-(4-tert-butilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-

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

El producto del Ejemplo 159G (10 mg, 0,015 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (5,86 mg, 0,033 mmol) y HATU (12,71 mg, 0,033 mmol) en DMSO (0,5 ml) se agregó base de Hunig (0,013 ml, 0,076 mmol), y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1,5 hr. La mezcla de la reacción se particionó entre agua y diclorometano, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se disolvió nuevamente en metanol (5 ml) luego se agregó carbonato de potasio (50 mg) luego se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos, los sólidos se eliminaron mediante filtración, el material filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-10% metanol/diclorometano) para dar 7 mg (47%) del compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 11,65 (m, 2 H), 7,47 (m, 2 H), 7,32 (m, 4 H), 7,23 (m, 4H), 6,85 (m, 4 H), 5,02 (m, 2 H), 4,38 (m, 2H), 4,02 (m, 2 H), 3,75 (m, 4 H), 3,52 (s, 6 H), 3,10 (m, 2 H), 2,66 (m, 2 H), 2,08 (m, 4 H), 1,91 (m, 4 H), 0,97 (s, 9 H), 0,82 (m, 12 H); MS (ESI) m/z 973 (M+H)+.



Ejemplo 160

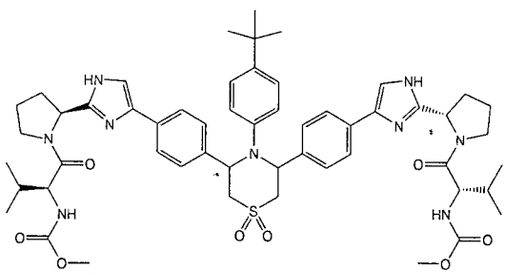
{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(4-{4-[(3*S*,5*S*)-4-(4-*tert*-butilfenil)-5-(4-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-imidazol-4-il}fenil)tiomorfolin-3-il]fenil}-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

y

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

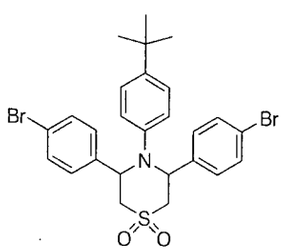
El producto del Ejemplo 159E (100 mg, 0,156 mmol), el producto del Ejemplo 126G (146 mg, 0,391 mmol), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) diclorometano aducto (25,5 mg, 0,031 mmol) en una mezcla de tolueno (3 ml), etanol (3 ml) y una solución acuosa 1N de bicarbonato de sodio (0,469 ml, 4,69 mmol) y se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de la solución por 10 min, luego se calentó a 80 °C por 18 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua (20 ml) luego se extrajo con diclorometano (50 ml), luego se secó, se concentró y el residuo se purificó

mediante cromatografía de fase inversa (C18), eluyendo con 10-100% acetonitrilo en agua (TFA al 0,1%) para dar 8,5 mg (6%) del compuesto del título como una mezcla de estereoisómeros. 1H RMN (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 11,70 (bs, 2 H), 7,64 (m, 4 H), 7,45 (m, 2 H), 7,37 (m, 4H), 7,28 (m, 2 H), 7,01 (m, 2 H), 6,46 (d, *J*=8,7 Hz, 2 H), 5,38 (m, 2 H), 5,07 (m, 2H), 4,03 (m, 2 H), 3,52 (s, 6 H), 3,10 (m, 2 H), 2,12 (m, 4 H), 1,91 (m, 4 H), 1,12 (s, 9 H), 0,86 (m, 12 H); MS (ESI) m/z 973 (M+H)+.



Ejemplo 161

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



Ejemplo 161A

1,1-dióxido de 3,5-bis(4-bromofenil)-4-(4-*tert*-butilfenil)tiomorfolina (ACD v12)

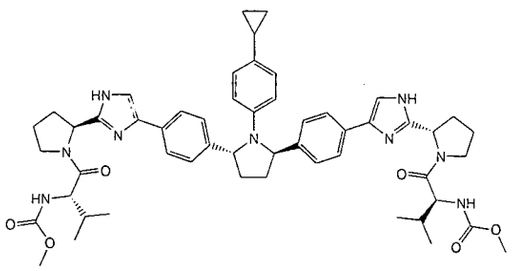
Una solución de Ejemplo 159D (850 mg, 1,56 mmol) en mezcla de acetona (15 ml), agua (5 ml) y THF (5 ml) se agregó una solución de tetróxido de osmio (2,5% en tert-butanol, 0,587 ml, 0,047 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1,5 hr. La solución luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, el extracto orgánico se secó, se filtró y se concentró para dar 900 mg (100%) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 578 (M+H)+.

Ejemplo 161B

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

Ejemplo 161A se procesó usando en forma consecutiva los métodos de Ejemplos 42D, 42E, 159G, y 159H para dar el compuesto del título como una mezcla de estereoisómeros trans. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 11,73 (bs, 2 H), 7,64 (m, 4

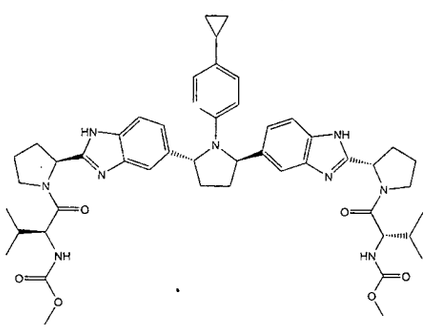
H), 7,55 (m, 2 H), 7,44 (m, 4H), 7,24 (m, 2 H), 7,04 (m, 2 H), 6,60 (m, 2 H), 5,48 (m, 2 H), 5,06 (m, 2H), 4,04 (m, 2 H), 3,78 (m, 6 H), 3,52 (s, 6 H), 2,11 (m, 4 H), 1,92 (m, 6 H), 1,13 (s, 9 H), 0,92 (m, 12 H); MS (ESI) m/z 1005 (M+H)+.



Ejemplo 162

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

El producto del Ejemplo 95B se purificó mediante cromatografía quiral en una columna Chiralpak IB eluyendo con una mezcla de hexano/THF/metanol (85/10/5). El compuesto del título fue el primero de los 2 diastereómeros en eluir. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,33 - 0,43 (m, 2 H) 0,65 - 0,72 (m, 2 H) 0,79 - 0,91 (m, 12 H) 1,56 - 1,64 (m, 1 H) 1,66 - 1,72 (m, 2 H) 1,84 - 2,03 (m, 6 H) 2,06 - 2,19 (m, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,73 - 3,84 (m, 4 H) 4,04 (t, J=8,35 Hz, 2 H) 5,06 (dd, J=6,89, 3,09 Hz, 2 H) 5,14 - 5,23 (m, 2 H) 6,19 (d, J=8,67 Hz, 2 H) 6,60 - 6,67 (m, 2 H) 7,09 - 7,31 (m, 6 H) 7,34 - 7,68 (m, 6 H) 11,62 - 12,11 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 924,6 (M+H).

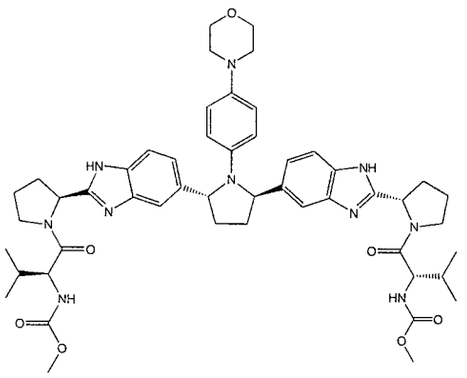


Ejemplo 163

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

Se procesó Ejemplo 109C y 4-ciclopropilanilina usando en forma consecutiva los métodos de Ejemplos 113A (la reacción de ciclización se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche), 113B, 113C, 28I (reacción llevada a cabo a 50 °C por 3 horas), 28J, y 66E para dar el compuesto del título (122 mg) como un sólido. 1H RMN

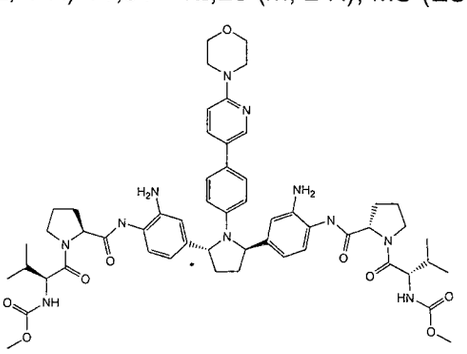
(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,32 - 0,39 (m, 2 H) 0,63-0,69 (m, 2 H) 0,77 - 0,90 (m, 12 H) 1,53 - 1,61 (m, 1 H) 1,66 - 1,74 (m, 2 H) 1,86 - 2,04 (m, 8 H) 2,14 - 2,23 (m, 4 H) 3,54 (s, 6 H) 3,78 - 3,87 (m, 4 H) 4,00 - 4,07 (m, 2 H) 5,10 - 5,18 (m, 2 H) 5,31 - 5,39 (m, 2 H) 6,22 (d, J=8,67 Hz, 2 H) 6,57 - 6,65 (m, 2 H) 7,00 - 7,07 (m, 2 H) 7,16 - 7,32 (m, 4 H) 7,36 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 11,97 - 12,27 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 872,5 (M+H)+.



Ejemplo 164

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

Se procesó Ejemplo 109C y 4-morfolinoanilina usando en forma consecutiva los métodos de Ejemplos 113A (la reacción de ciclización se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche), 113B, 113C, 28I (reacción llevada a cabo a 50 °C por 2 horas), 28J, y 28K para dar el compuesto del título (100 mg) como un sólido. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,76 - 0,91 (m, 12 H) 1,66 - 1,72 (m, 2 H) 1,87 - 2,03 (m, 8 H) 2,15 - 2,22 (m, 4 H) 2,72 - 2,78 (m, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,57 - 3,62 (m, 4 H) 3,78 - 3,86 (m, 4 H) 4,00 - 4,12 (m, 2 H) 5,09 - 5,18 (m, 2 H) 5,30 - 5,37 (m, 2 H) 6,25 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 6,52 - 6,59 (m, 2 H) 7,05 (t, J=7,54 Hz, 2 H) 7,18 - 7,32 (m, 4 H) 7,36 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 11,91 - 12,28 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 917,5 (M+H)+.



Ejemplo 165

([(2R,5R)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}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

Ejemplo 165A

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

Ejemplo 109C (3,34 g, 6,0 mmol) y 4-yodoanilina (7,88 g, 36,0 mmol) se procesaron usando el método de Ejemplo 113A dejando proceder la reacción por 4 días a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (2,01 g, 57%) como un sólido amarillo.

Ejemplo 165B

4-(5-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)fenil)piridin-2-il)morfolina

El producto de 165A (1,869 g, 3,2 mmol), 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)morfolina (0,929 g, 3,20 mmol), fosfato de potasio (1,359 g, 6,40 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,029 g, 0,032 mmol) y 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamanto (0,028 g, 0,096 mmol) se combinaron en THF (18 ml)/agua (6 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno por 15 minutos y se agitó a temperatura ambiente por 24 horas. La mezcla de la 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.

Ejemplo 165C

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-(6-morfolinopiridin-3-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-nitro-4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

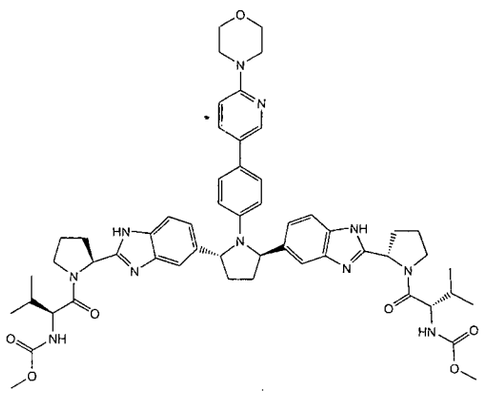
El producto del Ejemplo 165B (683 mg, 1,10 mmol), el producto del Ejemplo 116C (895 mg, 3,30 mmol), carbonato de cesio (1004 mg, 3,08 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (60,4 mg, 0,066 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (115 mg, 0,198 mmol) se combinaron en dioxano (15 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno por 15 minutos y se agitó a 100 °C por 3 horas. La mezcla 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 metanol/diclorometano (1% a 3%) para dar el compuesto del título (631 mg, 53%) como un sólido.

Ejemplo 165D

([(2R,5R)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}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

El producto del Ejemplo 165C (628 mg, 0,576 mmol) y Ra-Ni 2800 (628 mg) se combinaron en THF (40 ml). La mezcla se hidrogenó a 30psi por 4 horas. La mezcla se filtró y el material filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (2% a 5%) para dar el compuesto del título (590 g, 99%) como un sólido. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,88 (d, J=6,61 Hz, 6 H) 0,91 (d, J=6,72 Hz, 6 H) 1,62 - 1,69 (m, 2 H) 1,82 - 2,04 (m, 8 H) 2,10 - 2,20 (m, 2 H) 2,52 - 2,56 (m, 2 H) 3,37 - 3,41 (m, 4 H) 3,52 (s, 6 H) 3,56 - 3,62 (m, 2 H) 3,65 - 3,70 (m, 4 H) 3,78 - 3,85 (m, 2 H) 3,98 - 4,07 (m, 2 H) 4,36 - 4,44 (m, 2 H) 4,87 (s, 4 H) 5,06 (d, J=6,32 Hz, 2 H) 6,36 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 6,42 (d, J=8,02 Hz, 2 H) 6,57 (d, J=1,19 Hz, 2 H) 6,78 (d, J=8,89 Hz, 1 H) 6,96 (d, J=8,02 Hz, 2 H) 7,23 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 7,36 (d, J=8,24 Hz, 2 H) 7,68 (dd, J=8,78, 2,49 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=2,49 Hz, 1 H) 9,24 (s, 2 H); MS (ESI+) m/z 1030,6 (M+H)+.

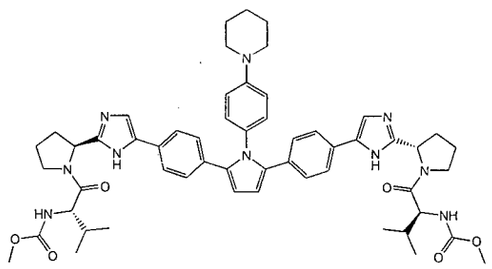


Ejemplo 166

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 165D (520 g, 0,505 mmol) y ácido acético (0,087 ml, 1,514 mmol) se combinaron en tolueno (10 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (2% a 5%) para dar el compuesto del título (309 mg, 62%) como un sólido. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,73 - 0,90 (m, 12 H) 1,70 - 1,76 (m, 2 H) 1,84 - 2,05 (m, 8 H) 2,14 - 2,21 (m, 2 H) 2,55 - 2,60 (m, 2 H) 3,34 - 3,39 (m, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,62 - 3,69 (m, 4 H) 3,75 - 3,87 (m, 4 H) 4,02 - 4,08 (m, 2 H) 5,06 - 5,17 (m, 2 H) 5,40 - 5,47 (m, 2 H) 6,40 (d, J=8,67 Hz, 2 H) 6,75 (d, J=8,89 Hz, 1 H) 7,02 - 7,20 (m, 4 H) 7,25 (s, 1 H) 7,28 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 7,39 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=8,60 Hz,1 H) 8,21 (s, 1 H) 11,96 - 12,11 (m, 2 H); MS (ESI+)

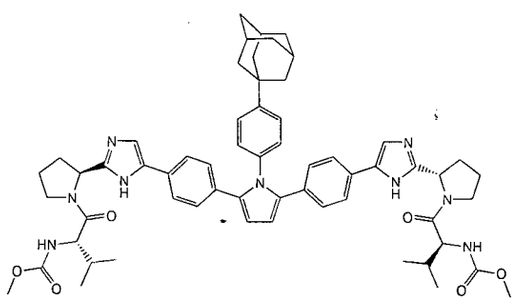
m/z 994,5 (M+H)+.



Ejemplo 167

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

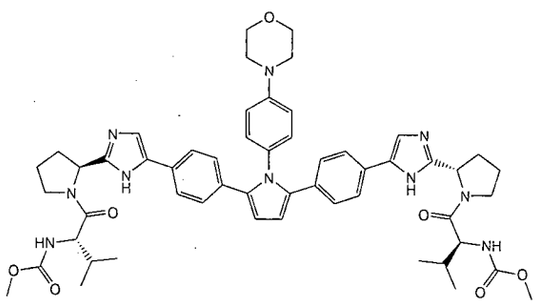
Se procesaron el Ejemplo 26E y 4-piperidinanilina (Maybridge) utilizando en forma consecutiva los métodos de los Ejemplos 26F, 26G, 74C, 19D, y 74E para dar el compuesto del título (106 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 0,83 (d, J=6,73 Hz, 6 H) 0,87 (d, J=6,73 Hz, 6 H) 1,50 – 1,62 (m, 6 H) 1,90 – 2,15 (m, 10 H) 3,13 (m, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,77 (m, 4 H) 4,04 (m, 2 H) 5,04 (m, 2 H) 6,47 (m, 2 H) 6,80 – 7,35 (m, 10 H) 7,42 (m, 2 H) 7,53 (m, 4 H) 11,73 (s, 2 H).



Ejemplo 168

[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1-[4-(triciclo[3,3,1,1~3,7~]dec-1-il)fenil]-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

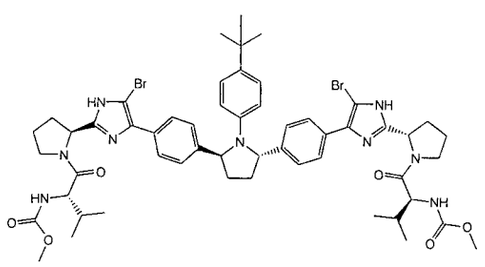
Se procesaron el Ejemplo 26E y clorhidrato de 4-(1-adamantanil)anilina (Enamina) utilizando en forma consecutiva los métodos de los Ejemplos 26F, 26G, 74C, 19D, y 74E para dar el compuesto del título (320 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-D4) δ 0,91 (m, 12 H) 1,75 – 2,35 (m, 25 H) 3,64 (s, 6 H) 3,84 (m, 2 H) 4,00 (m, 2 H) 4,20 (m, 2 H) 5,12 (m, 2 H) 6,48 (s, 2 H) 7,02 (m, 6 H) 7,31 (m, 4 H) 7,46 (m, 6 H) 7,72 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 7,82 (d, J=8,24 Hz, 1 H).



Ejemplo 169

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

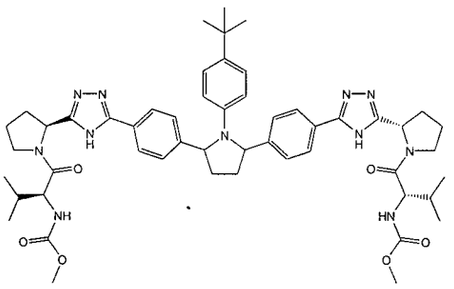
Se procesaron el Ejemplo 26E y 4-morfolinoanilina (Aldrich) utilizando en forma consecutiva los métodos de los Ejemplos 26F, 26G, 74C, 19D, y 74E para dar el compuesto del título (133 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 0,83 (d, J=6,83 Hz, 6 H) 0,87 (d, J=6,61 Hz, 6 H) 1,88 - 2,17 (m, 10 H) 3,11 (m, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,70 – 3,80 (m, 8 H) 3,97 - 4,08 (m, 2 H) 5,04 (m, 2 H) 6,41 - 6,51 (m, 2 H) 6,84 – 7,35 (m, 10 H) 6,93 - 7,02 (m, 6 H) 11,71 – 12,03 (m, 2 H).



Ejemplo 170

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

A una solución del Ejemplo 44 (0,100 g, 0,106 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a temperatura ambiente se agregó N-bromosuccinimida (0,019 ml, 0,223 mmol). Luego de 15 min, la reacción se lavó con $NaHCO_3$ saturado y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (1% gradiente de elución entre 0% y 4% MeOH-CH_2Cl_2; columna de 12 g) para dar 60 mg (51%) del compuesto del título como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 0,8 (d, J=6,61 Hz, 6 H) 0,87 (d, J=6,56 Hz, 6 H) 1,11 (s, 9 H) 1,72 – 1,75 (m, 2 H) 1,87 - 1,98 (m, 7 H) 2,10 – 2,15 (m, 5 H) 3,53 (s, 6 H) 3,70 -3,75 (m, 4 H) 4,00 = 4,06 (m, 2 H) 4,96 – 5,00 (m, 2 H) 5,27 – 5,35 (m, 2 H) 6,24 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 6,97 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 7,24 - 7,35 (m, 6 H) 7,60 – 7,65 (m, 4 H) 12,41 (m, 2 H).



Ejemplo 171

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

y

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

Ejemplo 171A

4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)dibenzoato de dimetilo

Una mezcla del Ejemplo 42C (0,5 g, 0,974 mmol), Et_3N (0,407 ml, 2,92 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) (71,3 mg, 0,097 mmol) en metanol (20 ml) se sometió a una atmósfera de monóxido de carbono gaseoso (60 psi) durante 24 horas a 100 °C. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 25% EtOAc en hexanos) dio 396 mg (86%) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 472 $(M+H)^+$.

Ejemplo 171B

4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)dibenzohidrazida

Una mezcla del Ejemplo 171A (350 mg, 0,742 mmol) e hidrazina (0,140 µL, 4,45 mmol) en metanol (10 ml) se sometió a reflujo durante 72 horas. La mezcla se concentró para dar 350 mg del compuesto del título como una mezcla de estereoisómeros. MS (ESI) m/z 472 $(M+H)^+$.

Ejemplo 171C

(2S,2'S)- 2,2'-(5,5'-(4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(4H-1,2,4-triazol-5,3-diil))dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

Una mezcla del Ejemplo 171B (105 mg, 0,223 mmol), (S)-1-N-Boc-2-ciano-pirrolidina (175 mg, 0,891 mmol), y K_2CO_3 (9,23 mg, 0,067 mmol) en n-butanol (0,5 ml) se calentó a 150 °C durante 90 minutos en un microondas. La mezcla se diluyó con EtOAc y luego se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica luego se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 90% EtOAc en Hexanos)

dio 59 mg (32%) del compuesto del título como una mezcla de estereoisómeros. MS (ESI) m/z 829 $(M+H)^+$.

Ejemplo 171D

pentaclorhidrato de (S)-5,5'-(4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(3-((S)-pirrolidin-2-il)-4H-1,2,4-triazol)

Una mezcla del Ejemplo 171C (59 mg, 0,071 mmol) en HCl 4M/Dioxano (2 ml) se dejó agitar durante una hora. La mezcla se concentró para dar 58 mg (100%) del compuesto del título como una mezcla de estereoisómeros. MS (ESI) m/z 628 $(M+H)^+$.

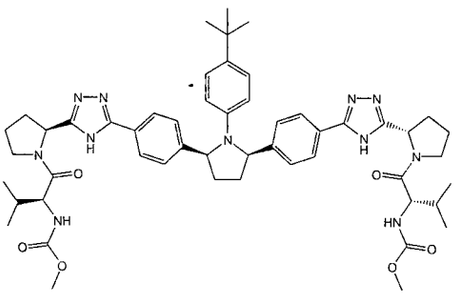
Ejemplo 171E

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

y

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

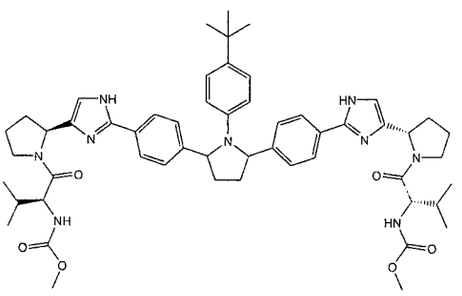
Una mezcla del Ejemplo 171D (58 mg, 0,071 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (25 mg, 0,142 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (30 mg, 0,157 mmol), 1-Hidroxi-benzotriazol hidrato (24 mg, 0,157 mmol) y N-metilmorfolina (78 µL, 0,712 mmol) en DMF (1 ml) se dejó en agitación durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc. La fase orgánica luego se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica luego se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El compuesto se sometió a purificación por HPLC en una columna de fase reversa C18 semipreparativa usando un gradiente de 10-100% acetonitrilo en TFA ac. 0,1% para dar ambos compuestos del título del Ejemplo 171 (24 mg, 70%) que eluyeron en primer lugar (isómeros trans) y el compuesto del título del Ejemplo 172 que eluyó segundo (isómero cis). ^{1}H RMN (base libre) (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,27 (d, J=6,72 Hz, 2 H), 0,71 (dd, J=6,61, 2,49 Hz, 2 H), 0,78 - 0,95 (m, 9 H), 1,03 (d, J=6,07 Hz, 12 H), 1,09 (s, 9 H), 1,22 (s, 2 H), 1,65 - 1,77 (m, 3 H), 1,82 - 2,30 (m, 10 H), 3,52 (s, 6 H), 3,57 - 3,66 (m, 1 H), 3,71 - 3,92 (m, 3 H), 4,00 - 4,16 (m, 2 H), 5,07 - 5,15 (m, 1 H), 5,25 - 5,34 (m, 2 H), 5,65 (d, J=4,88 Hz, 1 H), 6,21 (dd, J=8,73, 3,20 Hz, 2 H), 6,94 (dd, J=8,78, 2,82 Hz, 2 H), 7,16 - 7,46 (m, 6 H), 7,83 - 7,92 (m, 4 H), 14,01 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 943 $(M+H)^+$.



Ejemplo 172

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

El compuesto del título, Ejemplo 172, fue el segundo compuesto en eluir descrito en los procedimientos por ejemplo 171E. El procedimiento dio 21 mg (61%) del compuesto del título (Cis isómero). ^{1}H RMN (base libre) (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,27 (d, J=6,29 Hz, 2 H), 0,71 (d, J=6,61 Hz, 2 H), 0,81 - 0,96 (m, 9 H), 1,03 (d, J=6,07 Hz, 12 H), 1,12 (s, 9 H), 1,22 (s, 2 H), 1,82 - 2,30 (m, 12 H), 3,52 (s, 6 H), 3,72 - 3,91 (m, 4 H), 4,03 - 4,17 (m, 2 H), 4,33 (d, J=4,23 Hz, 1 H), 4,73 - 4,83 (m, 2 H), 5,09 - 5,18 (m, 2 H), 6,33 (d, J=8,78 Hz, 2 H), 7,03 (dd, J=8,78, 3,04 Hz, 2 H), 7,29 (d, J=7,70 Hz, 1 H), 7,57 - 7,69 (m, 4 H), 7,92 - 8,01 (m, 4 H), 13,84 (s, 2 H); MS (ESI) m/z 943 $(M+H)^+$.



Ejemplo 173

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

y

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

Ejemplo 173A

4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)dibenzonitrilo

Una mezcla del Ejemplo 42C (1,0 g, 1,948 mmol) y CuCN (523 mg, 5,84 mmol) en

Dimetilformamida (9,5 ml) se calentó a 160 °C durante 4,5 horas en un microondas. La mezcla se volcó en una mezcla de dimetilamina/H_2O (1/10) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con H_2O y salmuera. La fase orgánica luego se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 20% en Hexanos) dio 395 mg (50%) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 406 $(M+H)^+$.

Ejemplo 173B

4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)dibencimidato de dimetilo

En una mezcla del Ejemplo 173A (0,5 g, 1,233 mmol) en MeOH anhidro (12 ml) a 0 °C se burbujeó un exceso de HCl (*g*) durante 45 minutos. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y luego se concentró para dar el compuesto del título.

Ejemplo 173C

4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)dibencimidamida

En una mezcla del Ejemplo 173B (0,579 g, 1,233 mmol) en MeOH anhidro (12 ml) a 0 °C se burbujeó un exceso de NH_3 (*g*) durante 45 minutos. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y luego se concentró y se sometió a purificación mediante cromatografía (columna C18 en fase reversa usando un gradiente de 10-100% acetonitrilo en TFA ac. 0,1%) para dar el compuesto del título como una mezcla de isómeros trans; el isómero cis se descartó.. MS (ESI) m/z 440 $(M+H)^+$.

Ejemplo 173D

(S)-1-((S)-2-(2-diazoacetil)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

A una mezcla del Ejemplo 37B (100 mg, 0,367 mmol) y Et_3N (154 µL, 1,102 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) a 0 °C se agregó cloroformato de isobutilo (50 µL, 0,386 mmol). La mezcla luego se agitó a 0 °C durante 30 minutos y luego se agregó un exceso de diazometano en Et_2O. La mezcla se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla luego se concentró y se diluyó con EtOAc. El material orgánico luego se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera. El material orgánico se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 100%) dio 82 mg (75%) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 297 $(M+H)^+$.

Ejemplo 173E

(S)-1-((S)-2-(2-bromoacetil)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

A una mezcla del Ejemplo 173D (70 mg, 0,236 mmol) en HOAc (0,6 ml) a temperatura ambiente se agregó HBr 48% (80 µL, 0,709 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se volcó en hielo/H_2O y se extrajo con

CH_2Cl_2 (3 x 75 ml). El material orgánico se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar 63 mg (76%) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 350 $(M+H)^+$.

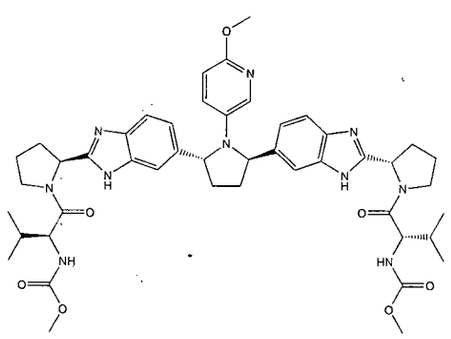
Ejemplo 173F

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

y

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

Una mezcla del Ejemplo 173E (59,6 mg, 0,171 mmol), el Ejemplo 173C (25 mg, 0,057 mmol) y K_2CO_3 (65 mg, 0,470 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se sometió a reflujo durante 4 horas. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica luego se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El compuesto se sometió a purificación por HPLC en una columna de fase reversa C18 semipreparativa usando un gradiente de 10-100% acetonitrilo en TFA ac. 0,1% para dar 4,5 mg (6,7%) el compuesto del título Ejemplo 173 (isómeros trans). ^{1}H RMN (base libre) (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,78 - 0,89 (m, 12 H), 1,09 (s, 9 H), 1,68 - 1,74 (m, 4 H), 1,88 - 2,04 (m, 8 H), 3,52 (s, 6 H), 3,70 - 3,78 (m, 4 H), 4,04 (t, *J*=8,19 Hz, 2 H), 5,07 (t, *J*=4,61 Hz, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 6,21 (d, *J*=8,46 Hz, 2 H), 6,82 (s, 2 H), 6,93 (d, *J*=8,67 Hz, 2 H), 7,22 (d, *J*=8,89 Hz, 2 H), 7,26 (d, *J*=8,13 Hz, 4 H), 7,78 (d, *J*=8,13 Hz, 4 H), 7,82 (d, *J*=7,70 Hz, 2 H), 12,11 - 12,20 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 941 $(M+H)^+$.

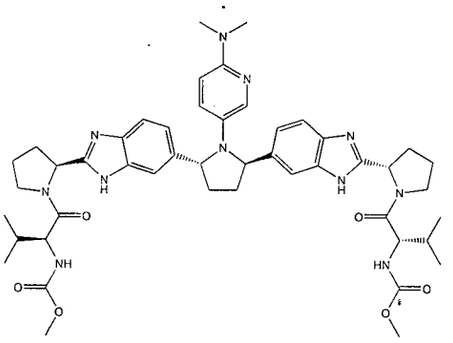


Ejemplo 174

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}-1-(6-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

El Ejemplo 109C y 6-metoxipiridin-3-amina se procesaron utilizando en forma consecutiva los métodos de los Ejemplos 113A (se utilizó diclorometano como solvente y la ciclización se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche), 165C, 113C, y

166 para dar el compuesto del título el cual se purificó mediante HPLC en una columna de fase reversa C18 semipreparativa usando un gradiente de 10-100% acetonitrilo en TFA ac. 0,1% para dar 27 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (base libre) (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,76 - 0,86 (m, 12 H), 1,69 - 1,76 (m, 2 H), 1,84 - 2,04 (m, 4 H), 2,13 - 2,22 (m, 4 H), 2,52 - 2,60 (m, 2 H), 3,52 (s, 6 H), 3,55 (s, 3 H), 3,76 - 3,85 (m, 4 H), 4,05 (t, J=8,40 Hz, 2 H), 5,08 - 5,16 (m, 2 H), 5,31 - 5,41 (m, 2 H), 6,36 - 6,45 (m, 2 H), 6,74 (dd, J=9,00, 3,04 Hz, 2 H), 7,05 (t, J=8,57 Hz, 2 H), 7,15 - 7,24 (m, J=17,02 Hz, 3 H), 7,28 (d, J=8,46 Hz, 2 H), 7,31 (s, 1 H), 7,37 (d, J=8,13 Hz, 1 H), 7,45 (d, J=8,13 Hz, 1 H), 12,03 (s, 2 H); MS (ESI) m/z 864 $(M+H)^+$.



Ejemplo 175

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 175A

N,N-dimetil-5-nitropiridin-2-amina

Una mezcla de 2-cloro-5-nitropiridina (5,0 g, 31,5 mmol) y solución de Dimetilamina 40% (10,66 g, 95 mmol) en etanol (40 ml) se calentó a 75 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 x 100 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 5,27 g (100%) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 168 $(M+H)^+$.

Ejemplo 175B

N^2,N^2-dimetilpiridin-2,5-diamina

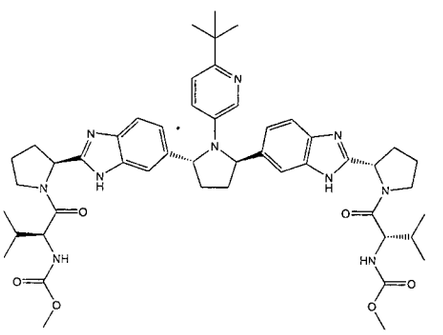
Una mezcla del Ejemplo 175A (5,27 g, 31,5 mmol) y níquel de Raney (5,27 g, 90 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) se sometió a una atmósfera (30 psi) de gas hidrógeno durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró para dar 4,3 g (100%) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 138 $(M+H)^+$.

Ejemplo 175C

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-

1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

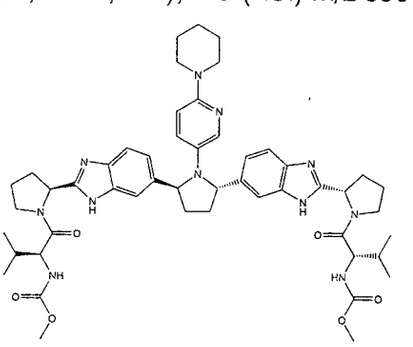
El Ejemplo 175B se procesó usando los métodos a los que se refiere o que se describen en el Ejemplo 174 para dar el compuesto del título (8,5 mg). ^{1}H RMN (base libre) (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,75 - 0,86 (m, 12 H), 1,71 (d, J=4,99 Hz, 2 H), 1,86 - 2,05 (m, 6 H), 2,12 - 2,23 (m, 3 H), 2,55 (s, 2 H), 2,70 (s, 6 H), 3,16 (s, 2 H), 3,52 (s, 6 H), 3,81 (s, 3 H), 4,05 (t, J=8,35 Hz, 2 H), 5,09 - 5,18 (m, 2 H), 5,33 (d, J=5,53 Hz, 2 H), 6,33 (d, J=9,00 Hz, 1 H), 6,63 (dd, J=9,05, 2,98 Hz, 1 H), 7,04 (d, J=7,70 Hz, 2 H), 7,19 - 7,31 (m, 4 H), 7,34 - 7,48 (m, 2 H), 12,02 (s, 2 H); MS (ESI) m/z 877 $(M+H)^+$.



Ejemplo 176

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(6-tert-butilpiridin-3-il)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Se procesó 6-tert-Butilpiridin-3-amina usando los métodos a los que se refiere o que se describen en el Ejemplo 174 para dar el compuesto del título (62,5 mg). ^{1}H RMN (base libre) (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,74 - 0,88 (m, 12 H), 1,08 (s, 9 H), 1,68 - 1,77 (m, 2 H), 1,83 - 2,04 (m, 7 H), 2,12 - 2,23 (m, 4 H), 2,53 - 2,61 (m, 2 H), 3,16 (d, J=5,20 Hz, 2 H), 3,52 (s, 6 H), 3,76 - 3,85 (m, 4 H), 4,00 - 4,11 (m, 3 H), 5,08 - 5,16 (m, 2 H), 5,37 - 5,46 (m, 2 H), 6,54 - 6,61 (m, 1 H), 6,88 - 6,96 (m, 2 H), 7,08 (t, J=9,00 Hz, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 7,25 - 7,31 (m, 3 H), 7,39 (d, J=8,13 Hz, 1 H), 7,47 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=3,25 Hz, 1 H), 12,04 (d, J=27,76 Hz, 2 H); MS (ESI) m/z 890 $(M+H)^+$.



Ejemplo 177

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2S,5S)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-

metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}-1-[6-(piperidin-1-il)piridin-3-il]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 177A

5-((2S,5S)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)piridina

Se procesó (1R,4R)-1,4-bis(4-cloro-3-nitrofenil)butan-1,4-diol (preparado utilizando (S)-(+)-alfa,alfa-difenil-2-pirrolidinmetanol y el método del Ejemplo 109C) (0,60 g, 1,5 mmol) usando el método descrito en el Ejemplo 182A para dar el compuesto del título (0,41 g, 50%).

Ejemplo 177B

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-nitro-4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 177A (0,20 g, 0,369 mmol) se combinó con el producto del Ejemplo 116C (0,30 g, 1,11 mmol), carbonato de cesio (0,336 g, 1,03 mmol), Xantphos (38 mg, 0,066 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (20,3 mg, 0,022 mmol). Se agregó 1,4-dioxano anhidro (3,7 ml), y la mezcla se burbujeó con N_2 gaseoso durante 15 min. La mezcla resultante se agitó en un tubo sellado a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó ($NaSO_4$), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash dos veces (gel de sílice, MeOH 0-10%/CH_2Cl_2) dio el compuesto del título (235 mg, 60%).

Ejemplo 177C

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)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

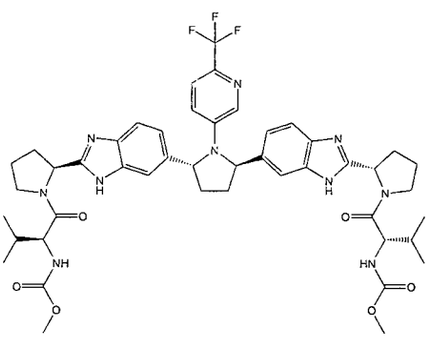
A una solución del producto del Ejemplo 177B (237mg, 0,234 mmol) en etanol (1,2 ml) y tetrahidrofurano (1,2 ml) se agregó óxido de platino(IV) (13,29 mg, 0,059 mmol). La mezcla se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se filtró sobre celite, lavando con metanol y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash (gel de sílice, MeOH 0-10%/CH_2Cl_2) dio el compuesto del título (186 mg, 84%).

Ejemplo 177D

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2S,5S)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}-1-[6-(piperidin-1-il)piridin-3-il]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

A una solución del producto del Ejemplo 177C (113 mg, 0,119 mmol) en tolueno

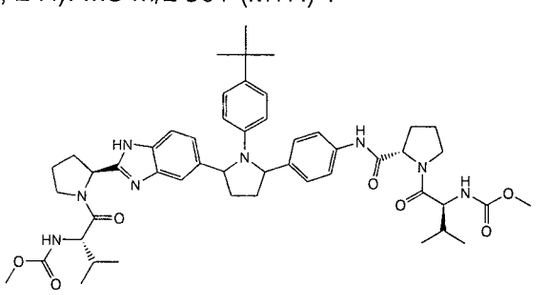
(1,2 ml) se agregó ácido acético (34 µL, 0,593 mmol) y filtros moleculares de 3A. La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC en fase reversa (C18) usando un gradiente de solvente de 10-90% CH_3CN en agua (TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto deseado se juntaron y se concentró al vacío, y el residuo se particionó entre $NaHCO_3$ acuoso saturado, y CH_2Cl_2. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (9 mg, 8%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,78 - 0,85 (m, 7 H), 0,87 (dd, *J*=6,7, 3,0 Hz, 6 H), 1,23 (s, 1 H), 1,43 (s, 6 H), 1,72 (s, 2 H), 1,97 (s, 5 H), 2,18 (s, 3 H), 3,09 (s, 4 H), 3,30 (s, 2 H), 3,53 (d, *J*=1,5 Hz, 6 H), 3,81 (s, 4 H), 4,07 (s, 2 H), 5,13 (s, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 6,48 (d, *J*=4,4 Hz, 1 H), 6,59 - 6,64 (m, 1 H), 7,05 (s, 2 H), 7,22 (s, 1 H), 7,25 - 7,34 (m, 4 H), 7,37 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 12,06 (s, 2 H); MS (ESI) m/z 916 $(M+H)^+$.



Ejemplo 178

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

El Ejemplo 109C y 5-amino-2-(trifluorometil)piridina se procesaron utilizando en forma consecutiva los métodos de los Ejemplos 182A, 177B, 177C, y 177D para dar el compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,79 - 0,89 (m, 15 H), 1,61 (s, 4 H), 1,97 (s, 6 H), 2,19 (s, 5 H), 3,50 - 3,58 (m, 7 H), 3,82 (s, 4 H), 3,99 - 4,10 (m, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 6,89 - 6,98 (m, 2 H), 7,19 (s, 1 H), 7,26 - 7,34 (m, 4 H), 7,36 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 11,94 (d, *J*=12,9 Hz, 2 H). MS m/z 901 $(M+H)^+$.



Ejemplo 179

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

y

N-(metoxicarbonil)-L-valil-*N*-{4-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*tert*-butilfenil)-5-(2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1*H*-bencimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]fenil}-L-prolinamida

Ejemplo 179A

1-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-(4-nitrofenil)butan-1,4-diona

A una mezcla de cloruro de cinc (39,1 g, 287 mmol) en benceno (215 ml) se agregó dietilamina (22,24 ml, 215 mmol) y 2-metilpropan-2-ol (20,57 ml, 215 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2h, y se agregaron 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanona (35,0 g, 143 mmol) y 1-(4-cloro-3-nitrofenil)etanona (42,9 g, 215 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó H_2SO_4 ac. 5% (50 ml) y se agitó enérgicamente para inducir la precipitación. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó en forma sucesiva con benceno, agua, metanol, y CH_2Cl_2. El sólido se secó al vacío para dar el compuesto del título.

Ejemplo 179B

1-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-(4-nitrofenil)butan-1,4-diol

A una solución del producto del Ejemplo 179A (10,0 g, 27,6 mmol) en EtOH (220 ml) se agregó borhidruro de sodio (2,190 g, 57,9 mmol) en varias porciones durante 1 h. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se filtró a través de celite, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl ac. 1N. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (9,29 g, 92%)

Ejemplo 179C

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

A una solución de producto del Ejemplo 179B (9,29 g, 25,3 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (200 ml) a 0 °C se agregó trietilamina (10,53 ml, 76 mmol), y luego se agregó por goteo cloruro de metansulfonilo (4,93 ml, 63,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h, y luego se concentró al vacío. El sólido resultante se disolvió en DMF anhidro (70 ml), se agregó 4-tert-butilanilina (40,4 ml, 253 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se volcó en HCl acuoso 1N helado (500 ml) para dar un precipitado amarillo. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó para dar el compuesto del título (13,2 g).

Ejemplo 179D

4-(1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-nitrofenil)pirrolidin-2-il)-N-(4-metoxibencil)-2-nitroanilina

El producto del Ejemplo 179C (13,2 g, 27,5 mmol) y 4-metoxibencilamina (18 ml, 139 mmol) se combinaron y se agitó a 145 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó CH_2Cl_2. El precipitado resultante se retiró por filtración, y el material filtrado se lavó en forma sucesiva con HCl acuoso 1N y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de solvente de 0-25% de EtOAc en hexano para dar el compuesto del título (5,0 g, 31%).

Ejemplo 179E

4-(5-(4-aminofenil)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2-il)-N1-(4-metoxibencil)bencen-1,2-diamina

A una solución del producto del Ejemplo 179D (2,74 g, 4,72 mmol) en EtOH (25 ml) y THF (25 ml) se agregó óxido de platino(IV) (0,5 g, 2,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo 1 atm de H_2 durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite, se lavó con metanol, y el material filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de solvente de 0-45% de EtOAc en hexano para dar el compuesto del título (1,74 g, 71%).

Ejemplo 179F

(2S)- 2-(4-(5-(3-((S)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-(4-metoxibencilamino)fenil)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2-il)fenilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

A una mezcla del producto del Ejemplo 179E (1,74 g, 3,33 mmol), ácido (S)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (1,793 g, 8,33 mmol) y HATU (3,17 g, 8,33 mmol) en DMSO (33 ml) se agregó base de Hunig (1,746 ml, 10,00 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se particionó entre H_2O y CH_2Cl_2. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de solvente de 0-25% de EtOAc en hexano para dar el compuesto del título (2,1 g, 69%).

Ejemplo 179G

(2S)- 2-(4-(5-(4-amino-3-((S)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxamido)fenil)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2-il)fenilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución del producto del Ejemplo 179F (1,06 g, 1,16 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) y H_2O (2 ml) se agregó 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (0,316 g, 1,393 mmol) en varias porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se

filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de solvente de 0-25% de EtOAc en hexano para dar el compuesto del título (0,53 g, 57%).

Ejemplo 179H

(2S)- 2-(4-(5-(2-((S)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2-il)fenilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

Una solución de producto del Ejemplo 179G (0,526 g, 0,662 mmol) en ácido acético (4,73 ml, 83 mmol) se agitó a 65 °C durante 1 h. La mezcla resultante se particionó entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de solvente de 0-2,5% de MeOH en CH_2Cl_2 para dar el compuesto del título (0,23 g, 45%).

Ejemplo 179I

(S)-N-(4-((2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirrolidin-2-il)fenil)pirrolidin-2-carboxamida

y

(S)-N-(4-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirrolidin-2-il)fenil)pirrolidin-2-carboxamida

A una solución del producto del Ejemplo 179H (0,302 g, 0,389 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se agregó TFA (2,5 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se concentró al vacío, y el producto crudo se purificó mediante HPLC en fase reversa (C18) usando un gradiente de solvente de 10-100% de acetonitrilo en H_2O (TFA al 0,1%). El isómero trans-pirrolidina eluyó antes que el isómero cis-pirrolidina. Las fracciones que contenían el isómero trans se concentraron al vacío, y el residuo se particionó entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (83 mg, 37%).

Ejemplo 179J

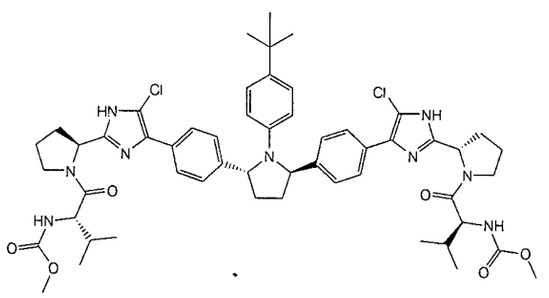
N-(metoxicarbonil)-L-valil-N-{4-[(2*S*,5*S*)1-(4-tert-butilfenil)-5-(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]fenil}-L-prolinamida

y

N-(metoxicarbonil)-L-valil-*N*-{4-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*tert*-butilfenil)-5-(2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1*H*-bencimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]fenil}-L-prolinamida

A una mezcla del producto del Ejemplo 179I (83 mg, 0,144 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (63 mg, 0,361 mmol), y HATU (0,137 g, 0,361 mmol) en DMSO (1,5 ml) se agregó base de Hunig (0,101 ml, 0,578 mmol), y la mezcla

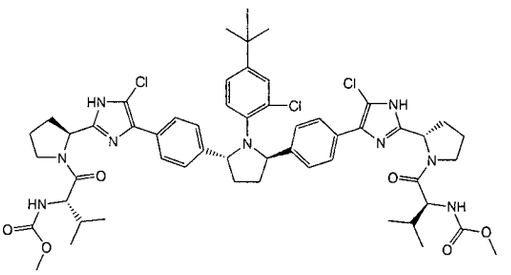
resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se particionó entre CH_2Cl_2 y H_2O. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de solvente de 0-3,5% de MeOH en CH_2Cl_2 para dar los compuestos del título (80 mg, 60%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,74 - 0,99 (m, 12 H), 1,09 (s, 9 H), 1,59 - 1,73 (m, 2 H), 1,81 - 2,05 (m, 6 H), 2,07 - 2,24 (m, 2 H), 3,50 - 3,56 (m, 6 H), 3,58 - 3,67 (m, 1 H), 3,76 - 3,85 (m, 2 H), 3,99 - 4,10 (m, 2 H), 4,43 (dd, *J*=8,0, 4,9 Hz, 1 H), 5,08 - 5,16 (m, 1 H), 5,16 - 5,25 (m, 1 H), 5,26 - 5,37 (m, 1 H), 6,21 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H), 6,88 - 6,97 (m, 2,5 H), 7,00 - 7,08 (m, 1 H), 7,11 - 7,20 (m, *J*=5,7 Hz, 2,5 H), 7,21 - 7,34 (m, 2 H), 7,37 (dd, *J*=8,2, 2,0 Hz, 0,5 H), 7,45 (d, *J*=8,3 Hz, 0,5 H), 7,50 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 9,98 (s, 1 H), 12,01 (m, 1 H); MS m/z 891,6 $(M+H)^+$.



Ejemplo 180

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

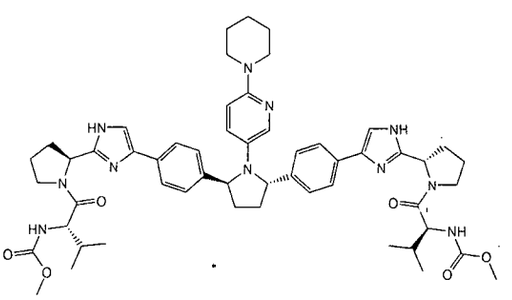
A una solución del producto del Ejemplo 43 (114 mg, 0,121 mmol) en CH_2Cl_2 (1,2 ml) se agregó N-clorosuccinimida (54 mg, 0,41 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 9 h. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se sometió a HPLC en fase reversa (C18) usando un gradiente de solvente de 40%-100% de acetonitrilo en agua (TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto deseado se juntaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una placa de TLC preparativa, eluyendo con 3% MeOH en CH_2Cl_2 para dar el compuesto del título (3,5 mg, 3%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,80 - 0,92 (m, 12 H), 1,11 (s, 9 H), 1,72 (d, *J*=5,0 Hz, 2 H), 1,87 - 2,04 (m, 6 H), 2,05 - 2,23 (m, 2 H), 3,53 (s, 6 H), 3,72 - 3,82 (m, 2 H), 4,04 (t, *J*=8,4 Hz, 2 H), 4,98 (dd, *J*=6,8, 3,5 Hz, 2 H), 5,29 (dd, *J*=3,5, 2,5 Hz, 2 H), 6,23 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H), 6,96 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H), 7,27 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H), 7,32 (d, *J*=8,2 Hz, 4 H), 7,61 (d, *J*=8,1 Hz, 4 H), 12,41 (s, 2 H); MS m/z 1009,1 $(M+H)^+$.



Ejemplo 181

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

El producto del Ejemplo 43 (114 mg, 0,121 mmol) se sometió al procedimiento descrito en el Ejemplo 180 para dar el compuesto del título (4,7 mg, 4%). 1H RMN (Sal TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,78 - 0,89 (m, 12 H), 1,05 (s, 9 H), 1,85 - 1,97 (m, 10 H), 2,04 - 2,18 (m, 4 H), 3,52 (s, 6 H), 3,69 - 3,81 (m, 4 H), 4,03 (t, *J*=8,3 Hz, 2 H), 4,95 (dd, *J*=7,0, 4,0 Hz, 2 H), 5,53 (d, *J*=7,5 Hz, 2 H), 6,91 - 6,95 (m, 1 H), 6,96 - 7,02 (m, 2 H), 7,26 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H), 7,30 - 7,41 (m, 4 H), 7,49 (d, *J*=7,6 Hz, 4 H), 12,34 (s, 2 H); MS m/z 1045,1 $(M+H)^+$.



Ejemplo 182 [(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-[6-(piperidin-1-il)piridin-3-il]pirrolidin-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 182A

5-((2S,5S)-2,5-bis(4-bromofenil)pirrolidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)piridina

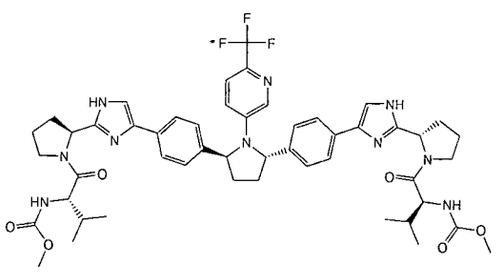
A una suspensión del producto del Ejemplo 69A (0,50 g, 1,25 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (12 ml) a 0 °C se agregó Et_3N (0,52 ml, 3,75 mmol), seguido por cloruro de metansulfonilo (0,243 ml, 3,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 90 min y luego se evaporó a sequedad. El sólido se disolvió en DMF anhidro (10 ml), y se agregó Ejemplo 144C (1108 mg, 6,25 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante la noche, y se particionó entre HCl aq 0,2 N y EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante

cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de solvente de EtOAc y hexano para dar el compuesto del título (107 mg, 16%).

Ejemplo 182B

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-[6-(piperidin-1-il)piridin-3-il]pirrolidin-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 182A se sometió a los procedimientos descritos en los Ejemplos 42D, 42E, 42F, y 42G para dar el compuesto del título. 1H RMN (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,80 - 0,94 (m, 12 H), 1,24 (s, 4 H), 1,44 (s, 6 H), 1,89 - 2,04 (m, 6 H), 2,07 - 2,20 (m, 4 H), 3,12 (s, 4 H), 3,53 (s, 6 H), 3,77 (d, *J*=6,7 Hz, 2 H), 4,05 (t, *J*=8,4 Hz, 2 H), 5,06 (dd, *J*=6,7, 3,0 Hz, 2 H), 5,19 (d, *J*=6,4 Hz, 2 H), 6,45 - 6,53 (m, 1 H), 6,56 - 6,63 (m, 1 H), 7,15 (d, *J*=8,2 Hz, 4 H), 7,21 - 7,32 (m, 4 H), 7,38 (d, *J*=1,8 Hz, 2 H), 7,62 (d, *J*=8,0 Hz, 4 H), 11,69 (s, 2 H); MS m/z = 968,8 $(M+H)^+$.



Ejemplo 183

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirrolidin-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 183A

5-((2S,5S)-2,5-bis(4-bromofenil)pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)piridina

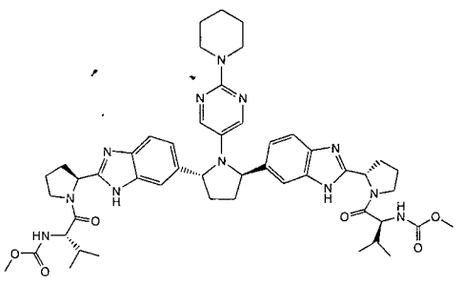
El producto del Ejemplo 69A (1,0 g, 2,5 mmol) se sometió al procedimiento descrito en el Ejemplo 182A, utilizando 6-(trifluorometil)piridin-3-amina en lugar del Ejemplo 144C, para dar el compuesto del título (0,13 g, 10%).

Ejemplo 183B

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirrolidin-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 183A se sometió a los procedimientos descritos en los Ejemplos 42D, 42E, 42F, y 42G para dar el compuesto del título. 1H RMN (Sal TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,75 - 0,91 (m, 12 H), 1,84 (d, *J*=5,6 Hz, 2 H), 1,96 - 2,10 (m, 6 H), 2,11 - 2,20 (m, *J*=10,8, 5,5 Hz, 2 H), 3,54 (s, 6 H), 3,76 - 3,91 (m, 4 H), 4,10 (t, *J*=7,9

Hz, 2 H), 5,11 (t, *J*=6,8 Hz, 2 H), 5,56 (d, *J*=5,1 Hz, 2 H), 6,74 (dd, *J*=8,8, 2,5 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H), 7,41 (d, *J*=7,8 Hz, 4 H), 7,44 - 7,48 (m, *J*=8,8 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J*=8,2 Hz, 4 H), 7,76 (d, *J*=2,5 Hz, 1 H), 7,97 (s, 2 H), 14,50 (s, 2 H); MS m/z 953,6 $(M+H)^+$.



Ejemplo 184

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}-1-[2-(piperidin-1-il)pirimidin-5-il]pirrolidin-2-il}-1H-bencimdazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 184A

2-(piperidin-1-il)pirimidin-5-amina

A una suspensión de 2-cloro-5-nitropirimidina (1,5 g, 9,40 mmol) en EtOH (15 ml) se agregó piperidina (2,79 ml, 28,2 mmol), y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 h. La mezcla fría se concentró al vacío, y el residuo se particionó entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido (1,65 g, 84%). El sólido se colocó en una botella de presión de acero inoxidable de 250 ml y se disolvió en THF (20 ml). Se agregó Ni Raney 2800 suspendido en agua (1,650 g, 28,1 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo gas H_2 a una presión de 30 psi. La mezcla se filtró a través de una membrana de nylon y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1,4 g, 99%).

Ejemplo 184B

5-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)pirimidina

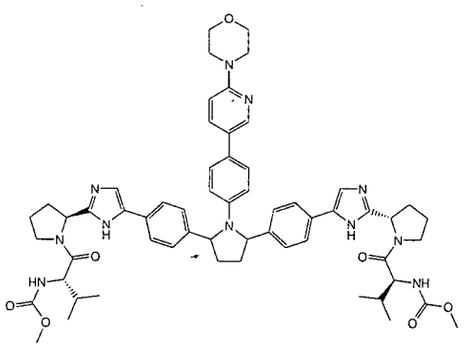
El producto del Ejemplo 109C (1,09 g, 2,72 mmol) se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 182A, utilizando Ejemplo 184A en lugar del Ejemplo 144C, para dar el compuesto del título (0,59 g, 40%).

Ejemplo 184C

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}-1-[2-(piperidin-1-il)pirimidin-5-il]pirrolidin-2-il}-1H-bencimdazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 184B se sometió a los procedimientos descritos en los

Ejemplos 177B, 177C, y 177D para dar el compuesto del título. 1H RMN (Sal TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,71 - 0,91 (m, 12 H), 1,24 (s, 2 H), 1,32 - 1,41 (m, 4 H), 1,44 - 1,52 (m, 2 H), 1,82 (d, *J*=5,1 Hz, 2 H), 1,92 - 2,26 (m, 12 H), 3,86 (s, 6 H), 4,12 (t, *J*=8,0 Hz, 2 H), 5,20 (dd, *J*=8,0, 5,2 Hz, 2 H), 5,54 (d, *J*=6,2 Hz, 2 H), 7,33 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 7,40 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H), 7,51 (s, 2 H), 7,57 - 7,61 (m, 2 H), 7,72 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H); MS m/z 917,5 $(M+H)^+$.



Ejemplo 185

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{4-[(2*S*,5*S*)-5-(4-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-imidazol-5-il}fenil)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2-il]fenil}-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

y

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{4-[(2*R*,5*R*)-5-(4-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-imidazol-5-il}fenil)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2-il]fenil}-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 185A

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

El producto del Ejemplo 42B (1,39 g, 2,499 mmol) en DMF (6,25 ml) se trató con 4-yodoanilina (Aldrich, 4,38 g, 19,99 mmol), se calentó a 40-50 °C durante dos horas, se enfrió y se diluyó con EtOAc. La capa de EtOAc se lavó 3 X 50 ml con HCl 1 M, con agua, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en un cartucho de sílice ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-20% en hexano dio el compuesto del título como una espuma color tostado como una mezcla de estereoisómeros (0,96 g, 66 %). MS (ESI) m/z 584 $(M+H)^+$.

Ejemplo 185B

4-(5-(4-(2,5-bis(4-bromofenil)pirrolidin-1-il)fenil)piridin-2-il)morfolina

El producto del Ejemplo 185A (0,1 g, 0,171 mmol), 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)morfolina (0,050 g, 0,171 mmol), fosfato de potasio (0,028 ml,

0,343 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (1,570 mg, 1,715 µmol) y 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfadamantano (1,504 mg, 5,14 µmol) se combinaron en THF (1,2 ml) / agua (0,4 ml). La mezcla se burbujeó con nitrógeno durante 15 minutos, se diluyó con EtOAc, se lavó con bicarbonato de sodio 1M, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en un cartucho de sílice Isco de 12 g eluyendo con 20-70 % de EtOAc en hexano dio el compuesto del título como un polvo color crema (91 mg, 86%). %). MS (ESI) m/z 620 $(M+H)^+$.

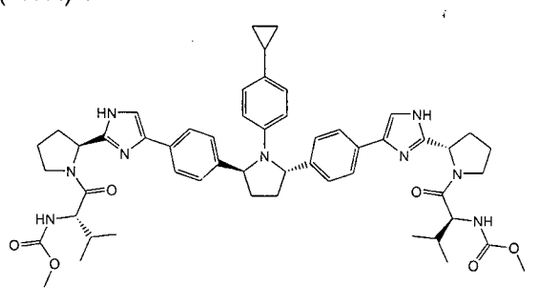
Ejemplo 185C

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{4-[(2*S*,5*S*)-5-(4-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-imidazol-5-il}fenil)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2-il]fenil}-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

y

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{4-[(2*R*,5*R*)-5-(4-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-imidazol-5-il}fenil)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2-il]fenil}-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 185B se procesó como se describe en el Ejemplo 42D, 42E, 42F, y 42G para dar los compuestos del título. ^{1}H RMN (base libre) (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,77 - 0,94 (m, 12 H) 1,71 - 2,47 (m, 16 H) 3,36 - 3,42 (m, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,63 - 3,71 (m, 4 H) 3,74 - 3,84 (m, 3 H) 4,00 - 4,08 (m, 1 H) 4,79 (d, J=4,23 Hz, 1 H) 5,02 - 5,11 (m, 2 H) 5,24 - 5,32 (m, 1 H) 6,37 (d, J=8,89 Hz, 1 H) 6,49 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 6,79 (dd, J=14,91, 8,95 Hz, 1 H) 7,12 - 7,78 (m, 15 H) 8,23 - 8,31 (m, 1 H) 11,64 - 12,11 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 1046 $(M+H)^+$.

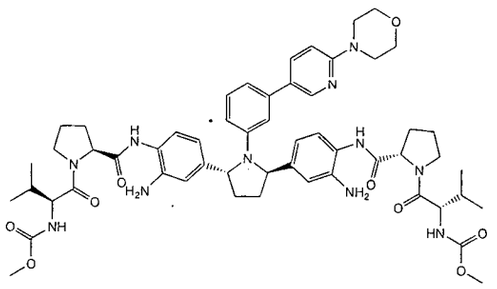


Ejemplo 186

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

El producto del Ejemplo 95B se purificó mediante cromatografía quiral en una columna Chiralpak IB eluyendo con una mezcla de hexano/THF/metanol (85/10/5). El

compuesto del título fue el segundo de los 2 diaestereoisómeros en eluir. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,35 - 0,42 (m, 2 H) 0,65 - 0,73 (m, 2 H) 0,80 - 0,92 (m, 12 H) 1,58 - 1,65 (m, 1 H) 1,67 - 1,71 (m, 2 H) 1,87 - 2,02 (m, 6 H) 2,07 - 2,17 (m, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,70 - 3,85 (m, 4 H) 4,05 (t, J=8,35 Hz, 2 H) 5,06 (dd, J=6,72, 2,82 Hz, 2 H) 5,16 - 5,25 (m, 2 H) 6,19 (d, J=8,67 Hz,, 2 H) 6,64 (d, J=8,57 Hz, 2 H) 7,09 - 7,32 (m, 6 H) 7,36 - 7,69 (m, 6 H) 11,60 - 12,09 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 924,6 (M+H).



Ejemplo 187

([(2R,5R)-1-{3-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}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

Ejemplo 187A

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

El mesilato del Ejemplo 109C (4,17 g, 7,48 mmol) en DMF (15 ml) se trató con 3-yodoanilina (Aldrich, 7,2 ml, 59,8 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y se diluyó con EtOAc. La capa de EtOAc se lavó 3 X 50 ml con HCl 1 M, con agua, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en un cartucho de sílice Isco de 300 g eluyendo con 10-30% de EtOAc en hexano dio el compuesto del título como una espuma color amarillo intenso (2,6 g, 60 %). MS (ESI) m/z 584 $(M+H)^+$.

Ejemplo 187B

4-(5-(3-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)fenil)piridin-2-il)morfolina

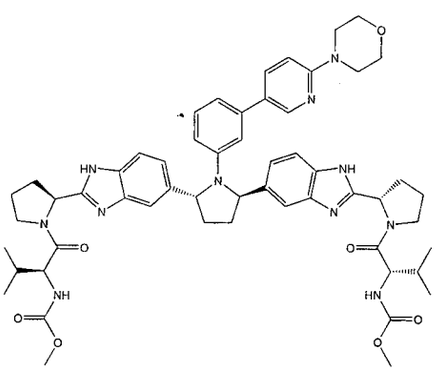
El producto del Ejemplo 187A (1,4 g, 2,396 mmol), 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)morfolina (0,695 g, 2,396 mmol), fosfato de potasio (1,017 g, 4,79 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,022 g, 0,024 mmol) y 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfadamantano (0,021 g, 0,072 mmol) se combinaron en THF (18 ml) / agua (6 ml). La mezcla se burbujeó con nitrógeno durante 15 minutos, se agitó durante 6 horas se diluyó con EtOAc, se lavó con bicarbonato de sodio 1M, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en un cartucho de sílice Isco de 120 g eluyendo con 20-60 % EtOAc en hexano dio el compuesto del título como un vidrio color amarillo (1,1 g, 74%). MS (ESI)

m/z 620 $(M+H)^+$.

Ejemplo 187C

([(2R,5R)-1-{3-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}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

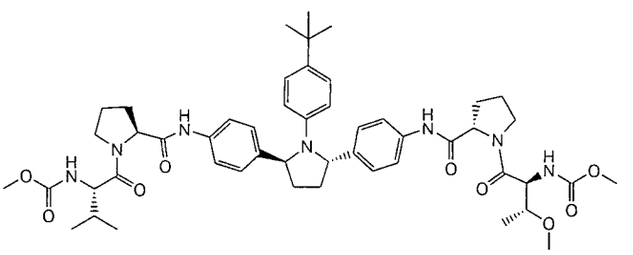
El producto del Ejemplo 187B (0,5 g, 0,806 mmol), se procesó usando los métodos en los Ejemplos 165C y 165D para dar el compuesto del título (400 mg, 45% en dos pasos). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,89 (dd, J=11,82, 6,61 Hz, 12 H) 1,35 - 2,22 (m, 14 H) 3,36 - 3,46 (m, 8 H) 3,52 (s, 6 H) 3,56 - 3,86 (m, 4 H) 3,97 - 4,43 (m, 4 H) 4,85 (s, 4 H) 5,09 (s, 2 H) 6,25 (d, J=7,26 Hz, 1 H) 6,42 - 6,51 (m, 3 H) 6,58 (s, 2 H) 6,66 (d, J=7,59 Hz, 1 H) 6,81 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 6,95 - 7,02 (m, 3 H) 7,36 (d, J=8,35 Hz, 2 H) 7,51 (dd, J=8,73, 2,33 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=2,06 Hz, 1 H) 9,23 (s, 2 H). MS (ESI) m/z 1031 $(M+H)^+$.



Ejemplo 188

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-{3-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 187C (0,4 g, 0,388 mmol) se trató con ácido acético (0,089 ml, 1,553 mmol) en tolueno (7,77 ml) a 50 °C durante 4 horas, se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con bicarbonato de sodio 10%, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en un cartucho de sílice Isco Gold de 12 g eluyendo con 1-6% de MeOH en diclorometano dio el compuesto del título (183 mg, 45%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,71 - 0,90 (m, 12 H) 1,62 - 2,28 (m, 14 H) 3,37 - 3,43 (m, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,64 - 3,68 (m, 4 H) 3,80 (s, 4 H) 4,05 (t, J=8,35 Hz, 2 H) 5,08 - 5,19 (m, 2 H) 5,48 (s, 2 H) 6,29 (d, J=8,02 Hz, 1 H) 6,54 - 6,64 (m, 2 H) 6,76 (d, J=8,89 Hz, 1 H) 6,93 (d, J=4,66 Hz, 1 H) 7,11 (d, J=8,13 Hz, 2 H) 7,23 - 7,30 (m, 3 H) 7,34 - 7,40 (m, 2 H) 7,46 (s, 2 H) 8,05 (s, 1 H) 12,01 (s, 2 H). MS (ESI) m/z 995 $(M+H)^+$.



Ejemplo 189

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

Ejemplo 189A

(S)- 2-(4-((2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-carboxamido)fenil)pirrolidin-2-il)fenilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

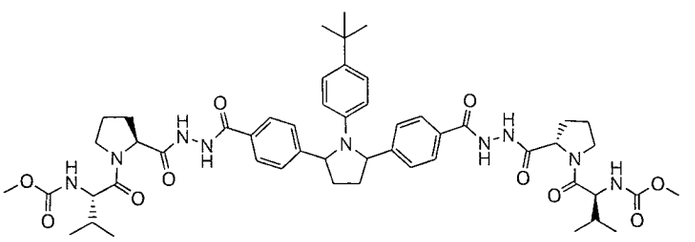
A una solución del producto del Ejemplo 213 (33 mg, 0,052 mmol) en DMSO anhidro (0,5 ml) se agregó ácido (S)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (13,3 mg, 0,062 mmol), HATU (23,5 mg, 0,062 mmol) y base de Hunig (18 µL, 0,10 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 min y luego se particionó entre H_2O y EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de solvente de MeOH 0-10% en CH_2Cl_2 para dar el compuesto del título (33 mg, 76%).

Ejemplo 189B

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

Una solución del producto del Ejemplo 189A (30 mg, 0,036 mmol) en una mezcla 1:1 de CH_2Cl_2:TFA (0,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se particionó entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido. El sólido se sometió al procedimiento descrito en el Ejemplo 189A (27 mg), utilizando ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico en lugar de ácido (S)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico, para dar el compuesto del título (17 mg, 52%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,85 - 0,97 (m, 6 H), 1,08 - 1,19 (m, 12 H), 1,60 - 1,66 (m, 2 H), 1,80 - 2,05 (m, 8 H), 2,08 - 2,20 (m, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 3,42 - 3,50 (m, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 3,53 (s, 3 H), 3,58 - 3,72 (m, 2 H), 3,76 - 3,87 (m, 2

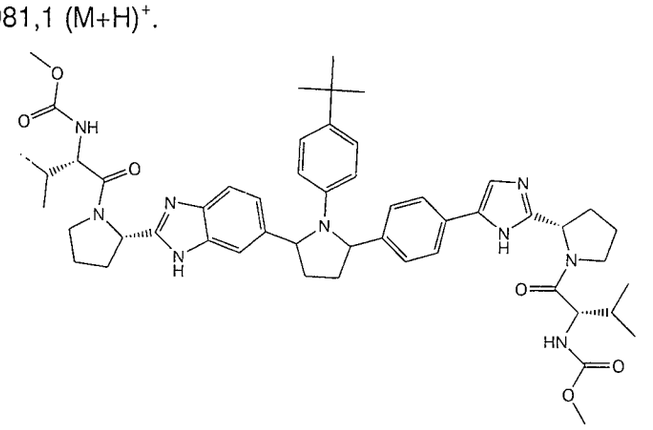
H), 3,98 - 4,06 (m, 1 H), 4,26 (t, *J*=7,81 Hz, 1 H), 4,38 - 4,46 (m, 2 H), 5,15 (d, *J*=6,40 Hz, 2 H), 6,17 (d, *J*=8,78 Hz, 2 H), 6,94 (d, *J*=8,89 Hz, 2 H), 7,13 (d, *J*=8,24 Hz, 4 H), 7,32 (t, *J*=8,84 Hz, 2 H), 7,49 (dd, *J*=8,57, 2,06 Hz, 4 H), 9,96 (d, *J*=15,51 Hz, 2 H). MS (ESI) m/z 910,6 $(M+H)^+$.



Ejemplo 190

([1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbonilhidrazin-2,1-diilcarbonil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato) de dimetilo

A una solución del producto del Ejemplo 171B (50 mg, 0,106 mmol) y el producto del Ejemplo 37B (72 mg, 0,27 mmol) en DMSO anhidro (1 ml) se agregó HATU (100 mg, 0,27 mmol) y base de Hunig (56 µL, 0,32 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 min, y luego se particionó entre H_2O y EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de solvente de MeOH 0-10% en CH_2Cl_2 para dar el compuesto del título (68 mg, 65%) como una mezcla de estereoisómeros cis y trans. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,81 - 0,98 (m, 12 H), 1,08 - 1,17 (m, 9 H), 1,64 - 1,77 (m, 2 H), 1,78 - 2,06 (m, 8 H), 2,07 - 2,22 (m, 2 H), 3,50 - 3,55 (m, 6 H), 3,58 - 3,69 (m, 2 H), 3,70 - 3,83 (m, 2 H), 3,96 - 4,08 (m, 2 H), 4,38 - 4,49 (m, *J*=8,13 Hz, 2 H), 4,76 - 4,87 (m, 0,7 H), 5,28 - 5,40 (m, 1,3 H), 6,14 - 6,33 (m, 2 H), 6,92 - 7,08 (m, 2 H), 7,27 - 7,38 (m, *J*=8,02 Hz, 5 H), 7,62 (d, *J*=8,35 Hz, 1 H), 7,79 - 7,96 (m, 4 H), 9,87 - 9,98 (m, 2 H), 10,31 - 10,44 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 981,1 $(M+H)^+$.



Ejemplo 191

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

y

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 191A

1-(4-bromofenil)-4-(4-cloro-3-nitrofenil)butan-1,4-diona

Se trató cloruro de cinc (2,73 g, 20 mmol) con benceno anhidro (10 ml) seguido por dietilamina (1,55 ml, 15 mmol) y tert-butanol (1,4 ml, 15 mmol) y la lechada resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,75 hr hasta haberse disuelto todo el sólido. A la suspensión turbia se agregó 4'-cloro-3'-nitroacetofenona seguido por 2,4'-dibromoacetofenona y la suspensión color amarillo claro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 68 horas. La lechada blanca espesa resultante se trató con 25 ml de ácido sulfúrico acuoso 5% con agitación y la lechada resultante se filtró. El sólido se lavó con agua (50 ml), MeOH (50 ml) y CH_2Cl_2 (50 ml), luego se secó al vacío a temperatura ambiente durante 1 hr y a 55ºC durante 5 hr. dando el compuesto del título como un sólido blanco, 3,4 g, 86%.

Ejemplo 191B

1-(4-bromofenil)-4-(4-cloro-3-nitrofenil)butan-1,4-diol

El producto del Ejemplo 191A (4,62 g, 11,65 mmol) se mezcló con EtOH (100 ml) y la lechada resultante se trató en porciones durante un período de cinco minutos con $NaBH_4$ sólido (0,97 g, 25,6 mmol). La suspensión espumosa resultante se agitó y se calentó a reflujo durante 1 hr. La reacción resultó completa según LC-MS. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar un residuo oleoso. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se aplicó a una columna de gel de sílice de 80 g. La columna se eluyó con un gradiente de hexano/acetona, 90/10 a 20/80 a lo largo de 32 minutos. Las fracciones que contenían producto se juntaron y se concentró al vacío dando el compuesto del título como un sólido blanco, 3,14 g, 67%.

Ejemplo 191C

dimetansulfonato de 1-(4-bromofenil)-4-(4-cloro-3-nitrofenil)butan-1,4-diilo

El producto del Ejemplo 191B (3,14 g, 7,84 mmol) se disolvió en 70 ml de CH_2Cl_2 y se enfrió en un baño de hielo-acetona hasta -10 ºC. Se agregó trietilamina (3,82 ml, 27,4 mmol) por goteo a la solución fría, y luego se agregó por goteo cloruro de metansulfonilo

(1,53 ml, 19,59 mmol) en 20 ml de CH_2Cl_2 a lo largo de 10 minutos. La solución transparente resultante se agitó en frío durante 90 min. La reacción resultó completa según el análisis por LC-MS y el solvente se eliminó al vacío dando un sólido amarillo claro como el compuesto del título, (4,36 g, 100%), que se usó directamente en la siguiente reacción.

Ejemplo 191D

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

El sólido amarillo claro, obtenido en el Ejemplo 191C (4,36 g, 7,84 mmol) se trató con DMF (15 ml) y luego se agregó por goteo 4-tert-butilanilina (12,47 ml, 78 mmol), luego se colocó en un baño de aceite a 52 °C y se agitó durante un total de 12 hr. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo oleoso. La mezcla se diluyó con 100 ml de EtOAc y se lavó con 50 ml de HCl 0,5 M. La capa acuosa volvió a extraerse con 100 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ al 10%, NaCl al 10%, se secó sobre Na_2SO_4 (s) anhidro, se filtró y el solvente se eliminó al vacío dando un aceite rojizo. El aceite se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml) y se aplicó a una columna de gel de sílice de 80 g. La columna se eluyó con un gradiente de hexano/Acetona, 90/10 a 30/70 a lo largo de 32 minutos. El compuesto del título se aisló como una mezcla 1:1 de isómeros cis y trans de pirrolidina, 3,13 g, 75%.

Ejemplo 191E

4-(5-(4-bromofenil)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-nitroanilina

El producto del Ejemplo 191D (1,1 g, 2,14 mmol) se trató con 2,4-dimetoxibencilamina (3,22 ml, 21,41 mmol) y la lechada resultante se calentó a 140 °C (baño de aceite) durante 1 hr. La mezcla de reacción roja homogénea resultante se concentró al vacío dando un aceite color rojo. El aceite se diluyó con 30 ml de CH_2Cl_2, se filtró el sólido y se aplicó el material filtrado a una columna de gel de sílice de 120 g. La columna se eluyó con CH_2Cl_2 a lo largo de un período de 25 min. Las fracciones se juntaron y se concentró al vacío dando el compuesto del título como un sólido espumoso anaranjado como una mezcla de estereoisómeros (1,18 g).

Ejemplo 191F

4-(5-(4-bromofenil)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2-il)-N1-(2,4-dimetoxibencil)bencen-1,2-diamina

El producto del Ejemplo 191E (1,18 g, 1,831 mmol) se disolvió en una mezcla de THF(10 ml):EtOH(10 ml):EtOAc (10 ml), se trató con PtO_2 (42 mg) y se evacuó durante 10 minutos, y luego se introdujo H_2 (g) a través de un globo. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Al día siguiente, la mezcla de reacción se filtró y el solvente se eliminó al vacío dando un sólido espumoso color verde oscuro. El sólido

disuelto en 10 ml de CH_2Cl_2 se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g y se eluyó con un gradiente de hexano/EtOAc; 90/10 a 30/70 a lo largo de 20 minutos. El compuesto del título se aisló como un sólido espumoso blanco como una mezcla de isómeros 0,54 g, 48%.

Ejemplo 191G

(2S)-1-((2S)-2-(5-(5-(4-bromofenil)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2-il)-2-(2,4-dimetoxibencilamino)fenilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

Se disolvieron ácido (S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-carboxílico (0,339g, 1,245 mmol) y HOBt (0,191 g, 1,245 mmol) en DMF (4 ml) enfriado en un baño de hielo y se trató con EDAC (0,245 g, 1,245 mmol) y N-Metilmorfolina (NMM) (0,55 ml, 4,98 mmol). La solución resultante se agitó durante 5 minutos en el baño de hielo, se trató por goteo con el producto del Ejemplo 191F en DMF (4 ml) y la mezcla oscura resultante se agitó en el baño de hielo durante 1 hr y luego a temperatura ambiente durante 18 hr. Al día siguiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ al 10% y NaCl al 10%, se secó sobre Na_2SO_4 (s) anhidro, se filtró y el solvente se eliminó al vacío dando un residuo oleoso como el compuesto del título como una mezcla de isómeros (0,65 g). ESI+ (m/z): 868,2.

Ejemplo 191H

(2S)-1-((2S)-2-(2-amino-5-(5-(4-bromofenil)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2-il)fenilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

El producto del Ejemplo 191G (0,65 g, 0,748 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml) y luego se agregó ácido trifluoroacético concentrado (2 ml, 26 mmol)) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. El solvente se eliminó al vacío y el residuo volvió a evaporarse dos veces desde CH_2Cl_2 y una vez desde tolueno. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) se lavó con $NaHCO_3$ al 10%, se secó sobre Na_2SO_4 (s) anhidro, se filtró y el solvente se eliminó al vacío dando un material espumoso color marrón como el compuesto del título como una mezcla de isómeros (0,5 g).

Ejemplo 191I

(2S)-1-((2S)-2-(6-(5-(4-bromofenil)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

El producto del Ejemplo 191H (0,5 g, 0,696 mmol) se trató con ácido acético (5 ml, 87 mmol) y se calentó en un baño de aceite a 75 °C durante 70 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío dando un residuo oleoso. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) se lavó con $NaHCO_3$ al 10% (20 ml) y NaCl al 10% (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 (s) anhidro, se filtró y el solvente se eliminó al

vacío dando un sólido espumoso color marrón. El residuo se disolvió en 10 ml de CH_2Cl_2 y se aplicó a una columna de 12g de gel de sílice. La columna se eluyó con un gradiente de CH_2Cl_2/MeOH, 99/1 a 95/5 a lo largo de 15 minutos y el producto se aisló como un sólido color tostado como una mezcla de isómeros (0,31g). ESI(m/z)+: 702,3.

Ejemplo 191J

(2S)-1-((2S)-2-(6-(1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

El producto del Ejemplo 191I (0,31g, 0,442 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,34 g, 1,327 mmol) y acetato de potasio (0,17 g, 1,77 mmol) se combinaron y se disolvió en tolueno (5 ml), se agregó complejo 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio(II) diclorometano (32 mg, 0,044 mmol) y la mezcla de reacción se burbujeó con N_2 durante 5 minutos, se selló y se colocó en un baño de aceite a 95°C durante 2 hr. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (100 ml) se lavó con agua (20 ml) y NaCl al 10% (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 (s) anhidro, se filtró y el solvente se eliminó al vacío dando un aceite marrón. El aceite se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml), se aplicó a una columna de 12g de gel de sílice y la columna se eluyó con un gradiente de hexano:EtOAc, 50:50 a 0:100 a lo largo de 18 minutos. El compuesto del título se aisló como un sólido blanco como una mezcla de isómeros (0,23 g).

Ejemplo 191K

(2S)- 2-(5-(4-(1-(4-tert-butilfenil)-5-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirrolidin-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

El producto del Ejemplo 191J (0,23g, 0,308 mmol) y el producto del Ejemplo 26D (0,195g, 0,615 mmol) se combinaron en un tubo para microondas de 20 ml y se disolvió en tolueno (1,5 ml)/etanol(1,5 ml) . A esta solución se agregó carbonato de sodio acuoso 1M (0,92 ml, 0,92 mmol) seguido por complejo 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocenodicloro paladio(II) diclorometano (23 mg, 0,036 mmol) y la mezcla resultante se burbujeó con N_2 durante 10 minutos, se selló y se calentó a 100°C durante 2 hr. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (50 ml). La fase acuosa de carbonato se separó y la capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y NaCl al 10% (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 (s) anhidro, se filtró y el solvente se eliminó al vacío dando un sólido espumoso. El sólido se disolvió en 10 ml de CH_2Cl_2 y se aplicó a una columna de 12g de gel de sílice. La columna se eluyó con un gradiente de CH_2Cl_2/MeOH, 99/1 a 95/5 a lo largo de 20 minutos. El compuesto del título se obtuvo como un sólido color tostado como una mezcla de isómeros (0,11g).

Ejemplo 191L

cloruro de (2S)-2-(5-(4-(1-(4-tert-butilfenil)-5-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirrolidin-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidinio

El producto del Ejemplo 191K (0,11 g, 0,28 mmol) se disolvió en dioxano (2 ml), luego se agregó HCl 4N/dioxano (1 ml). El sólido resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El solvente se eliminó al vacío dando un sólido color tostado como el compuesto del título como una mezcla de isómeros (0,092g) que se almacenó bajo vacío durante la noche.

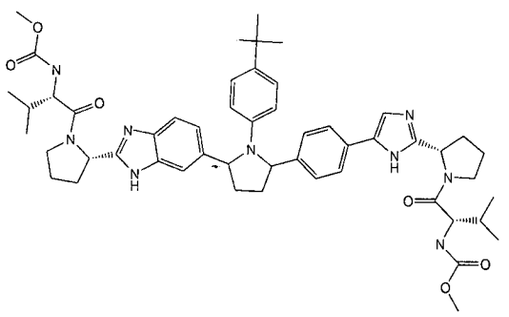
Ejemplo 191M

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

y

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 191L (0,092g, 0,116 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,020 g, 0,116 mmol) y HOBt (000,018g, 0,116 mmol) se combinaron en un balón de 25 ml y se disolvió en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se colocó en un baño de hielo y se trató con EDAC (0,022g, 0,116 mmol) y N-metilmorfolina (0,12 ml, 1,091 mmol. La mezcla de reacción color amarillo claro se agitó en el baño de hielo durante 1 hr, luego se agitó a temperatura ambiente durante 9 hr. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) se lavó con agua (20 ml) y NaCl al 10% (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 (s) anhidro, se filtró y el solvente se eliminó al vacío dando un residuo oleoso. El residuo se disolvió en 5 ml de CH_2Cl_2 y se aplicó a una columna de 12g de gel de sílice. La columna se eluyó con un gradiente de CH_2Cl_2/MeOH, 99/1 a 95/5 a lo largo de 22 minutos. El compuesto del título se aisló de la primera fracción en eluir de la columna como un sólido blanco que consistía en una mezcla de isómeros trans de pirrolidina, 21 mg, 19%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,71 - 0,95 (m, 12 H) 1,11 (s, 9 H) 1,99 (m, 6 H) 2,13 (m, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,81 (m, 4 H) 4,04 (m, 4 H) 5,06 (m, 2 H) 5,11 - 5,15 (m, 1 H) 5,18 - 5,26 (m, 1 H) 5,32 (m, 1 H) 6,25 (m, 2 H) 6,86 - 6,96 (m, 1 H) 7,05 (m, 2 H) 7,33 (m, 6 H) 7,61 (m, 2 H) 11,53 (s, 1 H) 11,68 (s, 1 H) 12,00 (m, 2 H); ESI+: 914,5.



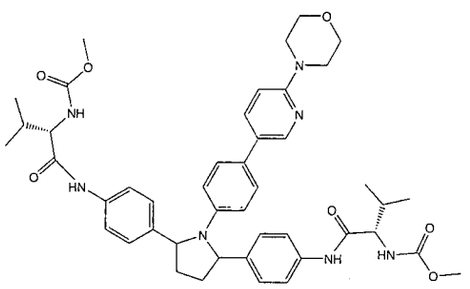
Ejemplo 192

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{4-[(2*R*,5*S*)-1-(4-*tert*-butilfenil)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]fenil}-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

y

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{4-[(2*S*,5*R*)-1-(4-*tert*-butilfenil)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]fenil}-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

El compuesto del título se aisló de la última fracción en eluir de la columna descrita en el Ejemplo 191M como un sólido blanco como una mezcla de isómeros cis de pirrolidina, 18 mg, 17%. ^{1}H RMN (base libre) (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 0,71 - 0,95 (m, 12 H) 1,11 (s, 9 H) 1,99 (m, 6 H) 2,13 (m, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,81 (m, 4 H) 4,04 (m, 4 H) 4,72 (m, 1H), 4,83 (m, 1 H) 5,11 - 5,15 (m, 1 H) 5,18 - 5,26 (m, 1 H) 5,32 (m, 1 H) 6,25 (m, 2 H) 6,86 - 6,96 (m, 1 H) 7,05 (m, 2 H) 7,33 (m, 6 H) 7,61 (m, 2 H) 11,53 (s, 1 H) 11,68 (s, 1 H) 12,00 (m, 2 H); ESI+: 914,5.



Ejemplo 193

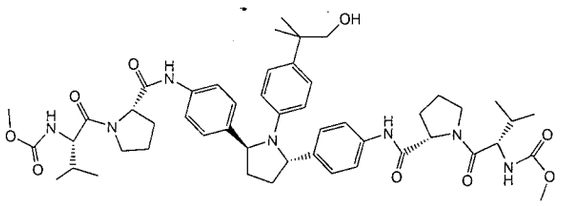
([(2*S*,5*S*)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilimino[(2*S*)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

y

([(2*R*,5*R*)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilimino[(2*S*)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

El Ejemplo 86A y 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)morfolina se procesaron utilizando en forma consecutiva los métodos de los Ejemplos

99A, 99B, y 1F (utilizando ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (38,2mg, 0,218mmol) en lugar de ácido (S)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico). La purificación por HPLC en fase reversa (C_{18}) dio el compuesto del título, un sólido blanco, como una mezcla 1:1 de diastereómeros trans (40,4mg, 50,6% de rendimiento). 1H RMN (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,89 (d, *J*=6,72 Hz, 12 H) 1,67 (d, *J*=5,64 Hz, 2 H) 1,92 - 2,04 (m, 2 H) 3,37 - 3,41 (m, 4 H) 3,53 (d, *J*=2,06 Hz, 6 H) 3,67 (d, *J*=5,10 Hz, 4 H) 3,94 (t, *J*=8,08 Hz, 2 H) 5,25 (s, 2 H) 6,33 (d, *J*=8,67 Hz, 2 H) 6,78 (d, *J*=8,89 Hz, 1 H) 7,14 - 7,23 (m, 6 H) 7,32 (d, *J*=8,67 Hz, 2 H) 7,54 (d, *J*=7,92 Hz, 4 H) 7,66 (dd, *J*=8,84, 2,55 Hz, 1 H) 8,26 (d, *J*=2,49 Hz, 1 H) 10,01 (s, 2 H). MS ESI(+) m/z @ 806,5 (M+H)+.



Ejemplo 194

({(2S,5S)-1-[4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato) de dimetilo

Ejemplo 194A

2-metil-2-(4-nitrofenil)propanoato de etilo

En un recipiente Morton de 500mL equipado para agitación mecánica se agregó a temperatura ambiente bajo nitrógeno 2-(4-nitrofenil)acetato de etilo (10,0g, 55,2mmol), dimetilformamida anhidra (200mL) 18-crown-6 (2,189g, 8,28mmol) y yoduro de metilo (23,13mL, 370mmol). El recipiente se enfrió en un baño de hielo y se agregó hidruro de sodio como dispersión en aceite mineral al 60% (7,73g, 193mmol) en porciones de manera de mantener la temperatura interna menor o igual a +10°C. La adición requirió 53 minutos. Una vez completa la adición la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El enfriamiento consecutivo en un baño de hielo se siguió con la adición por goteo de agua (200mL) con agitación vigorosa. La mezcla se particionó entre agua (1200mL) y éter etílico (200mL). La fase acuosa se extrajo con éter etílico (3x200mL cada uno) y los materiales orgánicos combinados se lavaron agua (3x150mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título con rendimiento casi cuantitativo suficientemente puro para utilizarse como se aisló.

Ejemplo 194B

2-metil-2-(4-nitrofenil)propan-1-ol

A una solución del producto del Ejemplo 194A (12,32g, 55,2mmol) en THF anhidro (300mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se agregó por goteo mediante cánulos BH_3 1M en THF (200mL) a lo largo de 10,5 minutos. Una vez completa la adición el recipiente se equipó con un condensador y la mezcla se calentó bajo nitrógeno a reflujo en un baño de aceite durante diez horas antes de enfriarse a temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante la adición cautelosa por goteo de metanol (60mL).La mezcla resultante se concentró para dar un aceite el cual luego se disolvió en acetato de etilo (150mL) y se trató con HCl 1N y se dejó agitar a temperatura ambiente durante una hora. La fase orgánica resultante se lavó con salmuera (4x50mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se colocó en tolueno (25mL) y volvió a concentrarse. El sólido aceitoso se suspendió en hexano (50mL) y se recogió mediante filtración al vacío. La almohadilla se lavó con hexano (50mL) y luego se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (9,55g, 89% de rendimiento) como un sólido anaranjado claro. MS (DCI+) m/z @ 213,1 $(M+NH_4)+$.

Ejemplo 194C

2-(4-aminofenil)-2-metilpropan-1-ol

El producto del Ejemplo 194B (0,321g, 1,644mmol) se disolvió en una mezcla de THF (10mL) y etanol (2mL). A esto se agregó óxido de platino(IV) (0,030g, 0,131mmol). El recipiente se tapó con un septo y el contenido se desgasificó al vacío tres veces. Se introdujo hidrógeno a través de un globo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se agregaron otros 38,2mg (0,167mmol) de catalizador en dos alícuotas antes de que el análisis por cromatografía indicara que se había consumido el material de partida. Luego de agitar durante la noche bajo hidrógeno la mezcla se filtró a través de un tapón de arena / celite y luego se enjuagó con acetato de etilo. El material filtrado se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice modificado con amina eluyendo con acetato de etilo – hexano comenzando en 8% y llegando a 66% acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,3645g, 68% de rendimiento) como un aceite traslúcido. MS (DCI+) m/z @ 183,1 $(M+NH_4)+$.

Ejemplo 194D

2-(4-((2S,5S)-2,5-bis(4-nitrofenil)pirrolidin-1-il)fenil)-2-metilpropan-1-ol

El producto del Ejemplo 194C (0,595g, 3,60mmol) se combinó en DMF (3mL) con (1R,4R)-dimetansulfonato de 1,4-Bis(4-nitrofenil)butan-1,4-diilo (0,259g, 0,530mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 37C, luego se calentó durante la noche bajo nitrógeno en un baño de aceite a 50°C. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo (50mL) y agua (50mL). La fase orgánica se lavó con agua (3x25mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un aceite. La cromatografía sobre gel de

sílice eluyendo con acetato de etilo – hexano dio el compuesto del título (0,0835g, 34,1% de rendimiento) como un semisólido anaranjado.

Ejemplo 194E

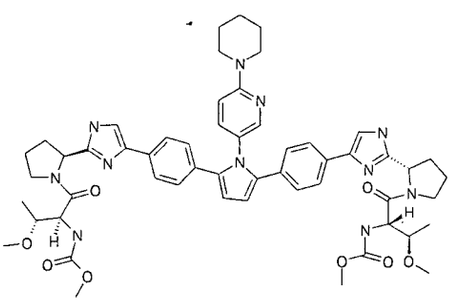
2-(4-((2S,5S)-2,5-bis(4-aminofenil)pirrolidin-1-il)fenil)-2-metilpropan-1-ol

El producto del Ejemplo 194D (83,5mg, 0,181mmol) se hizo reaccionar como se describe en el Ejemplo 99B para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo como un sólido amarillo claro. MS (DCI+) m/z @ 402,3 (M+H)+.

Ejemplo 194F

({(2S,5S)-1-[4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato) de dimetilo

El producto del Ejemplo 194E (73,0mg, 0,181mmol) se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 37B (104,0mg, 0,380mmol) como se describe en el Ejemplo 37F. El compuesto del título se aisló después de la purificación por HPLC en fase reversa (C18) como un sólido blanco opaco (97,4mg, 59% de rendimiento). 1H RMN (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,79 - 0,96 (m, 12 H) 1,03 (s, 6 H) 1,61 (s, 2 H) 1,76 - 2,04 (m, 8 H) 2,04 - 2,17 (m, 2 H) 3,20 (dd, *J*=5,42, 1,84 Hz, 2 H) 3,51 (s, 6 H) 3,60 (dd, 2 H) 3,78 (s, 2 H) 4,01 (t, *J*=8,46 Hz, 2 H) 4,35 - 4,49 (m, 3 H) 5,14 (s, 2 H) 6,16 (d, *J*=8,78 Hz, 2 H) 6,89 (d, *J*=8,78 Hz, 2 H) 7,12 (d, *J*=8,57 Hz, 4 H) 7,29 (d, *J*=8,35 Hz, 2 H) 7,48 (d, *J*=8,46 Hz, 4 H) 9,97 (s, 2 H). MS ESI(+), m/z @ 910,7 (M+H)+.

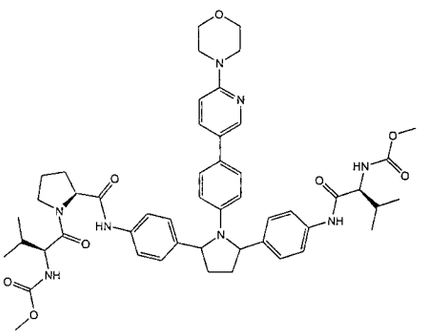


Ejemplo 195

[(1*S*,2*R*)-2-metoxi-1-({(2*S*)-2-[4-(4-{5-[4-(2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-*O*-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il}-1*H*-imidazol-4-il)fenil]-1-(6-piperidin-1-ilpiridin-3-il)-1*H*-pirrol-2-il}fenil)-1*H*-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}carbonil)propil]carbamato de metilo

El compuesto del título se preparó usando los métodos del Ejemplo 144E utilizando ácido (2S,3S)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico en lugar de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico para dar el compuesto del título (280 mg, 37% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ 12,12 – 11,70 (m, 2H), 7,85 – 7,76 (m, 1H), 7,63 – 7,49 (m, 4H), 7,49 – 7,39 (m, 2H), 7,34 – 7,03 (m, 7H), 6,77 – 6,69 (m, 1H),

6,54 – 6,41 (m, 2H), 5,08 – 4,99 (m, 2H), 4,27 (t, *J* = 7,6, 2H), 3,86 – 3,75 (m, 4H), 3,54 (s, 6H), 3,50 – 3,43 (m, 4H), 3,17 (s, 6H), 2,19 – 1,88 (m, 10H), 1,61 – 1,44 (m, 6H), 1,12 – 0,99 (m, 6H). MS (ESI; M+H) m/z = 997.

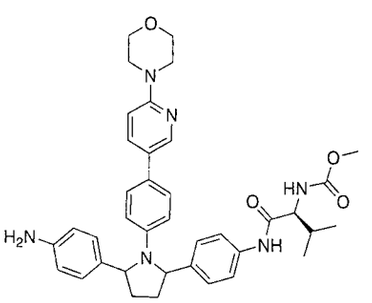


Ejemplo 196

N-(metoxicarbonil)-L-valil-*N*-{4-[(2*S*,5*S*)-5-(4-{[*N*-(metoxicarbonil)-L-valil]amino}fenil)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2-il]fenil}-L-prolinamida

y

N-(metoxicarbonil)-L-valil-*N*-{4-[(2*R*,5*R*)-5-(4-{[*N*-(metoxicarbonil)-L-valil]amino}fenil)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2-il]fenil}-L-prolinamida



Ejemplo 196A

(2S)-1-(4-(5-(4-aminofenil)-1-(4-(6-morfolinopiridin-3-il)fenil)pirrolidin-2-il)fenilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

En un balón de 5 ml secado al horno purgado con nitrógeno, se disolvió 4,4'-(1-(4-(6-morfolinopiridin-3-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)dianilina (30 mg, 0,061 mmol; preparada a partir del Ejemplo 86A y 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)morfolina usando los métodos de los Ejemplos 99A y 99B), y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (11,22 mg, 0,064 mmol) en DMSO anhidro (1 ml), se agregó HATU (26,3 mg, 0,067 mmol) y diisopropiletilamina (0,021 ml, 0,122 mmol), y se agitó la solución amarilla a 25 °C durante 30 min. Se diluyó la reacción con MeOH (1 ml) y se purificó mediante RP-C_{18} HPLC (Waters Prep LC, 40mm Module con cartucho Nova Pak HR C_{18} 6µm 40x100mm Prep Pak) eluyendo con un gradiente de 30 min de 95:5 TFA al 0,1% en H_2O/AcCN a 25:75 TFA al 0,1% en H_2O/AcCN, luego 10 min a 100%

AcCN a 20 ml/min. Las fracciones puras se concentraron por evaporación por rotación (baño de agua 35º) hasta un pequeño volumen, se particionó entre 20% iPrOH/$CHCl_3$ (50 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (15 ml), se separaron las fases, se secó el extracto orgánico sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró por evaporación por rotación para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (14,6 mg, 37%) como una mezcla de estereoisómeros. MS (ESI+) m/z 649 $(M+H)^+$, 707 $(M+AcCN+NH_4)^+$, 1297 $(2M+H)^+$.

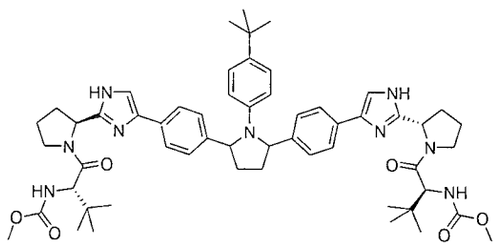
Ejemplo 196B

N-(metoxicarbonil)-L-valil-*N*-{4-[(2*S*,5*S*)-5-(4-{[*N*-(metoxicarbonil)-L-valil]amino}fenil)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2-il]fenil}-L-prolinamida

y

N-(metoxicarbonil)-L-valil-*N*-{4-[(2*R*,5*R*)-5-(4-{[*N*-(metoxicarbonil)-L-valil]amino}fenil)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2-il]fenil}-L-prolinamida

En un balón de 5 ml purgado con nitrógeno, se disolvió el producto del Ejemplo 196A (14 mg, 0,022 mmol) en DMSO anhidro (1 ml), se agregó el producto del Ejemplo 37B (6,46 mg, 0,024 mmol), HATU (9,30 mg, 0,024 mmol), y diisopropiletilamina (7,54 µL, 0,043 mmol). Se agitó a 25 °C durante 1 hr, se diluyó la reacción con MeOH (1 ml) y se purificó mediante HPLC RP-C_{18} (Waters Prep LC, 40mm Module con cartucho Nova Pak HR C_{18} 6µm 40x100mm Prep Pak) eluyendo con un gradiente de 30 min de 95:5 TFA al 0,1% en H_2O/AcCN a 25:75 TFA al 0,1% en H_2O/AcCN, luego 10 min a 100% AcCN a 20 ml/min. Las fracciones puras se concentraron por evaporación por rotación (baño de agua 35ºC) hasta casi sequedad, el residuo se recogió con 1:5 v/v CH_2Cl_2/hexanos y se evaporó (3 veces), y el residuo se secó al vacío para dar un sólido amarillo (11mg). La sal TFA se disolvió en 20% iPrOH/$CHCl_3$ (30 ml), se lavó abundantemente con $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 ml), se extrajo la fase acuosa con 20% iPrOH/$CHCl_3$ (20 ml), se secaron los extractos orgánicos combinados sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró por evaporación por rotación para dar los compuestos del título como sólidos blancos (7 mg, 35%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,83 - 0,96 (m, 12 H), 1,60 - 1,71 (m, 2 H), 1,81 - 2,21 (m, 7 H), 3,36 - 3,43 (m, 4 H), 3,49 - 3,56 (m, 6 H), 3,58 - 3,65 (m, 1 H), 3,65 - 3,70 (m, 4 H), 3,75 - 3,85 (m, 1 H), 3,94 (t, *J*=8,08 Hz, 1 H), 4,02 (t, *J*=8,19 Hz, 1 H), 4,42 (dd, *J*=7,86, 4,93 Hz, 1 H), 5,24 (d, *J*=5,31 Hz, 2 H), 6,32 (d, *J*=8,35 Hz, 2 H), 6,78 (d, *J*=9,00 Hz, 1 H), 7,13 - 7,19 (m, 4 H), 7,21 (d, *J*=8,78 Hz, 2 H), 7,26 - 7,35 (m, 2 H), 7,48 - 7,56 (m, 4 H), 7,66 (dd, *J*=7,86, 1,14 Hz, 1 H), 8,25 (d, *J*=2,17 Hz, 1 H), 10,00 (d, *J*=3,47 Hz, 2 H); MS (ESI+) m/z 903 $(M+H)^+$.



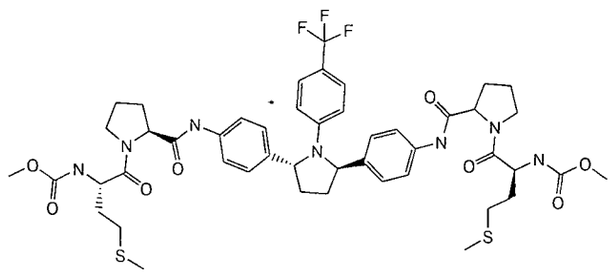
Ejemplo 197

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

y

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

El producto del Ejemplo 42F (0,228 g, 0,364 mmol) se procesó como en el Ejemplo 1H para dar 0,035 g (10%) del compuesto del título como un sólido como una mezcla de isómeros trans. 1H RMN (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,91 (d, J=7,59 Hz, 18 H) 1,08 (s, 9 H) 1,63 - 1,73 (m, 2 H) 1,83 - 2,24 (m, 12 H) 3,54 (s, 6 H) 3,70 - 3,80 (m, 2 H) 4,21 (d, J=7,92 Hz, 2 H) 5,06 (dd, J=6,99, 3,52 Hz, 2 H) 5,15 - 5,25 (m, 2 H) 6,21 (d, J=8,67 Hz, 2 H) 6,92 (dd, J=8,73, 2,44 Hz, 2 H) 7,05 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 7,14 (dd, J=8,24, 3,47 Hz, 4 H) 7,37 (s, 2 H) 7,61 (d, J=8,02 Hz, 4 H) 11,69 (s, 2 H); MS ESI+ m/z 968,8 (M+H)+.



Ejemplo 198

[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(4-{(2*R*,5*R*)-5-{4-[({1-[(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-4-(metilsulfanil)butanoil]pirrolidin-2-il}carbonil)amino]fenil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)carbamoil]pirrolidin-1-il}-4-(metilsulfanil)-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 198A

ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-4-(metiltio)butanoico

A una solución de ácido (S)-2-amino-4-(metiltio)butanoico (1,0 g, 6,7 mmol) en dioxano a 0 °C se agregó NaOH (11,06 g, 22,12 mmol) y luego se agregó por goteo cloroformato de metilo (1,04 ml, 13,4 mmol) y la solución se calentó a temperatura

ambiente con agitación durante 2 h. La solución se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título (1,3 g, 6,27 mmol, 94%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,95-2,07 (m, 1H) 2,07-2,13 (m, 3H) 2,14-2,28 (m, 1H) 2,59 (t, J=7,4 Hz, 2H) 3,71 (s, 3H) 4,52 (br s, 1H) 5,33 (br s, 1H).

Ejemplo 198B

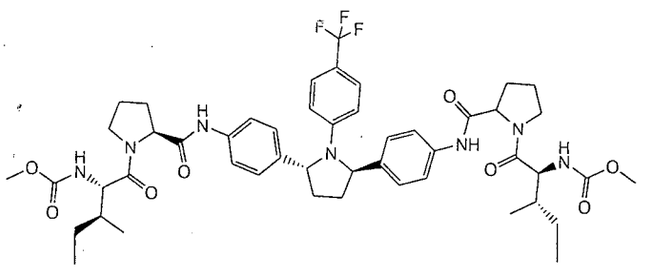
(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen)dipirrolidin-2-carboxamida

El Ejemplo 38A y 4-trifluorometilanilina se procesaron usando los métodos de los Ejemplos 34A, 34B, 34C, y 34D para dar el compuesto del título.

Ejemplo 198C

[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(4-{(2*R*,5*R*)-5-{4-[({1-[(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-4-(metilsulfanil)butanoil]pirrolidin-2-il}carbonil)amino]fenil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)carbamoil]pirrolidin-1-il}-4-(metilsulfanil)-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

El Ejemplo 198B y el Ejemplo 198A se procesaron usando el método del Ejemplo 1H para dar el compuesto del título el cual se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 10-80% EtOAc/CH_2Cl_2 (29 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,78 (d, J=6,1 Hz, 2H) 1,83-2,00 (m, 6H) 2,02 (s, 6H) 2,04-2,26 (m, 4H) 2,43-2,61 (m, 8H) 3,47-3,83 (m, 4H) 3,69 (s, 6H) 4,75 (dd, J=8,0, 2,0 Hz, 4H) 5,15 (d, J=6,7 Hz, 2H) 5,43 (d, 2H) 6,32 (d, J=8,7 Hz, 2H) 7,09 (d, J=8,5 Hz, 4H) 7,18 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,42 (d, J=8,6 Hz, 4H) 9,05 (s, 2H). MS (ESI) m/z 971 $(M+H)^+$.



Ejemplo 199

[(2*S*,3*S*)-1-{(2*S*)-2-[(4-{(2*R*,5*R*)-5-(4-{[(1-{(2*S*,3*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil}pirrolidin-2-il)carbonil]amino}fenil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)carbamoil]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxopentan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 199A

ácido (2S,3S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilpentanoico

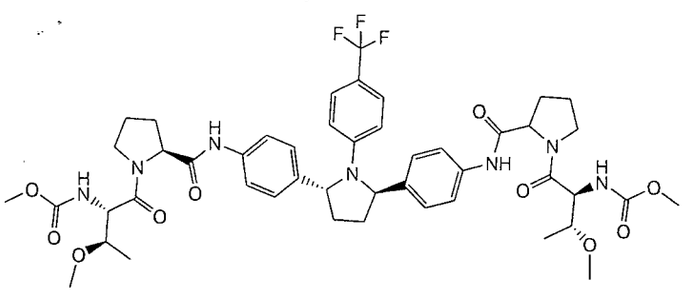
A una solución de ácido (2S,3S)-2-amino-3-metilpentanoico (1,0 g, 7,62 mmol) en dioxano (10 ml) a 0 °C se agregó NaOH (12,58 g, 25,2 mmol) y luego se agregó por goteo cloroformato de metilo (1,18 ml, 15,25 mmol). La solución se calentó a temperatura

ambiente con agitación durante 2 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título (1,4 g, 7,4 mmol, 97%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,27-1,39 (m, 1H) 1,38-1,53 (m, 2H) 1,58-1,72 (m, 3H) 1,82-1,94 (m, 2H) 2,04 (d, J=3,8 Hz, 2H) 3,70 (s, 3H) 4,94 (br s, 1H).

Ejemplo 199B

[(2*S*,3*S*)-1-{(2*S*)-2-[(4-{(2*R*,5*R*)-5-(4-{[(1-{(2*S*,3*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil}pirrolidin-2-il)carbonil]amino}fenil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)carbamoil]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxopentan-2-il]carbamato de metilo

A una solución del Ejemplo 198B (60 mg, 0,101 mmol) en DMSO (0,5 ml) se agregó el Ejemplo 199A (48 mg, 0,254 mmol), seguido por HATU (96 mg, 0,254 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,089 ml, 0,507 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se eliminó el solvente al vacío para dar un producto crudo el cual se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 10-80% EtOAc/CH_2Cl_2 para dar el compuesto del título (11 mg, 0,012 mmol, 12%). ^{1}H RMN (400 Hz, $CDCl_3$) δ ppm 0,78-1,00 (m, 12H) 1,69-1,81 (m, 4H) 1,81-1,94 (m, 2H) 1,99-2,10 (m, 2H) 2,09-2,24 (m, 2H) 2,50 (br s, 2H) 2,53-2,61 (m, 2H) 3,63 (br s, 2H) 3,68 (s, 6H) 3,75-3,87 (m, 2H) 4,34 (t, J=8,5 Hz, 2H) 4,79 (d, J=6,3 Hz, 2H) 5,14 (d, J=6,6 Hz, 2H) 5,28 (d, J=9,3 Hz, 2H) 6,32 (d, J=8,7 Hz, 2H) 7,08 (d, J=8,4 Hz, 4H) 7,18 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,41 (d, J=8,5 Hz, 4H) 9,23 (s, 2H). MS (ESI) m/z 935 $(M+H)^+$.



Ejemplo 200

[(2*S*,3*R*)-3-metoxi-1-{(2*S*)-2-[(4-{(2*R*,5*R*)-5-(4-{[(1-{(2*S*,3*R*)-3-metoxi-2-[(metoxicarbonil)amino]butanoil}pirrolidin-2-il)carbonil]amino}fenil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)carbamoil]pirrolidin-1-il}-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 200A

ácido *(2S,3R)*-3-Metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico

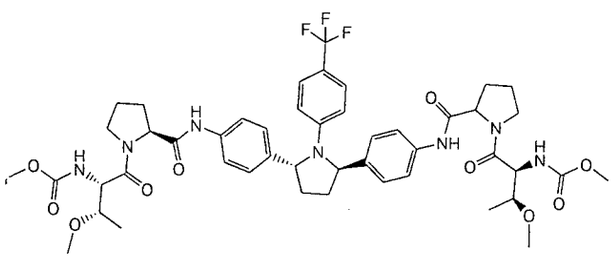
Una solución de O-metil-L-treonina (1,01 g, 7,59 mmol) en solución saturada de bicarbonato (93 ml) se trató por goteo con cloroformato de metilo (900 µL, 1,10 g, 11,61

mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se extrajo con éter metílico t-butílico y se enfrió a 0 °C. La mezcla se ajustó a pH 1-2 mediante la adición de solución concentrada de ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x) y los extractos combinados se extrajeron con solución saturada de cloruro de sodio y se secó (Na_2SO_4). La solución se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1,31 g, 90%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,44 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 4,39 (dd, *J* = 8,7, 2,3 Hz, 1 H), 4,00 (dd, *J* = 6,2, 2,4 Hz, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 1,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H). MS (+ESI) *m/z* (abundancia relativa) 192 (60, M+H), 209 (100, M+NH4).

Ejemplo 200B

[(2*S*,3*R*)-3-metoxi-1-{(2*S*)-2-[(4-{(2*R*,5*R*)-5-(4-{[(1-{(2*S*,3*R*)-3-metoxi-2-[(metoxicarbonil)amino]butanoil}pirrolidin-2-il)carbonil]amino}fenil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)carbamoil]pirrolidin-1-il}-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

El Ejemplo 198B (60 mg, 0,101 mmol) y el Ejemplo 200A (48,5 mg, 0,254 mmol) se procesaron de la misma manera que en el Ejemplo 199B para dar el compuesto del título (10,5 mg, 0,011 mmol, 11%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,19 (s, 3H) 1,21 (s, 3H) 1,78 (d, J=6,1 Hz, 2H) 1,94-2,16 (m, 6H) 2,40-2,57 (m, 4H) 3,36 (s, 6H) 3,66-3,84 (m, 6H) 3,69 (s, 6H) 4,64-4,72 (m, 2H) 4,81 (d, J=8,1 Hz, 2H) 5,14 (d, J=6,7 Hz, 2H) 5,64 (d, J=7,9 Hz, 2H) 6,31 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,08 (d, J=8,6 Hz, 4H) 7,18 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,43(d, J=8,6 Hz, 4H) 8,85 (s, 2H). MS (ESI) m/z 939 $(M+H)^+$.



Ejemplo 201

[(2*S*,3*S*)-3-metoxi-1-{(2*S*)-2-[(4-{(2*R*,5*R*)-5-(4-{[(1-{(2*S*,3*S*)-3-metoxi-2-[(metoxicarbonil)amino]butanoil}pirrolidin-2-il)carbonil]amino}fenil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)carbamoil]pirrolidin-1-il}-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 201A

ácido *(2S,3S)*-3-Metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico

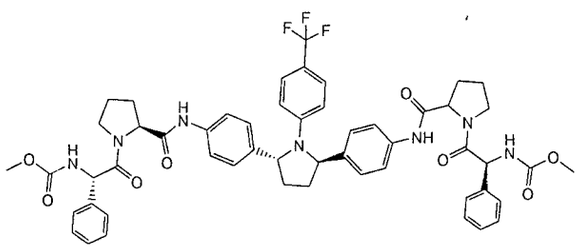
Una solución de alo-O-metil-L-treonina (519 mg, 3,90 mmol) en solución saturada de bicarbonato de sodio (47,6 ml) se trató por goteo con cloroformato de metilo (453 µL,

553 mg, 5,85 mmol) seguido por agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se extrajo con éter y la fase acuosa se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH 2-3 mediante la adición de solución concentrada de ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con solución saturada de cloruro de sodio y se secó (Na_2SO_4). La concentración al vacío dio el compuesto del título (640 mg, 86%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,48 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 4,52 (d, *J* = 4,7 Hz, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H), 1,25 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H).

Ejemplo 201B

[(2*S*,3*S*)-3-metoxi-1-{(2*S*)-2-[(4-{(2*R*,5*R*)-5-(4-{[(1-{(2*S*,3*S*)-3-metoxi-2-[(metoxicarbonil)amino]butanoil}pirrolidin-2-il)carbonil]amino}fenil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)carbamoil]pirrolidin-1-il}-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

El Ejemplo 198B (40 mg, 0,068 mmol) y el Ejemplo 201A (32,3 mg, 0,169 mmol) se procesaron de la misma manera que en el Ejemplo 199B para dar el compuesto del título (22 mg, 0,023 mmol, 35%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,24 (s, 3H) 1,25 (s, 3H) 1,78 (d, J=6,2 Hz, 2H) 1,87-1,99 (m, 2H) 1,99-2,16 (m, 4H) 2,45-2,58 (m, 4H) 3,20 (s, 6H) 3,46-3,56 (m, 2H) 3,65-3,83 (m, 6H) 3,69 (s, 6H) 4,51-4,59 (m, 2H) 4,78 (d, J=6,7 Hz, 2H) 5,14 (d, J=6,7 Hz, 2H) 5,39 (d, J=9,3 Hz, 2H) 6,30 (d, J=8,7 Hz, 2H) 7,08 (d, J=8,5 Hz, 4H) 7,16 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,40 (d, J=8,5 Hz, 4H) 8,94 (s, 2H). MS (ESI) m/z 939 $(M+H)^+$.



Ejemplo 202

[(1*S*)-2-{(2*S*)-2-[(4-{(2*R*,5*R*)-5-(4-{[(1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil}pirrolidin-2-il)carbonil]amino}fenil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)carbamoil]pirrolidin-1-il}-2-oxo-1-feniletil]carbamato de metilo

Ejemplo 202A

ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético

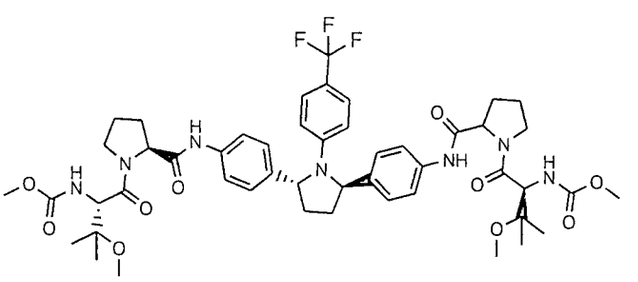
A una solución de ácido (S)-2-amino-2-fenilacético (0,5 g, 3,31 mmol) en dioxano a 0 °C se agregó NaOH (5,46 g, 10,92 mmol) y luego se agregó por goteo cloroformato de metilo (0,51 ml, 6,62 mmol) y la solución se calentó a temperatura ambiente con agitación durante 1 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se

filtró y se eliminó el solvente al vacío para dar el compuesto del título (0,35 g, 1,673 mmol, 51%).

Ejemplo 202B

[(1*S*)-2-{(2*S*)-2-[(4-{(2*R*,5*R*)-5-(4-{[(1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil}pirrolidin-2-il)carbonil]amino}fenil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)carbamoil]pirrolidin-1-il}-2-oxo-1-feniletil]carbamato de metilo

El Ejemplo 198B (40 mg, 0,068 mmol) y el Ejemplo 202A (35 mg, 0,169 mmol) se procesaron de la misma manera que en el Ejemplo 199B para dar el compuesto del título (7,5 mg, 7,7 µmol, 11%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,76-2,05 (m, 8H) 2,43-2,58 (m, 4H) 3,18-3,29 (m, 2H) 3,57-3,65 (m, 2H) 3,67 (s, 6H) 4,82-4,86 (m, 2H) 5,18 (d, J=6,9 Hz, 2H) 5,48 (d, J=7,7 Hz, 2H) 5,99 (d, J=7,7 Hz, 2H) 6,35 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,11 (d, J=8,5 Hz, 4H) 7,21 (d, J=8,7 Hz, 2H) 7,27-7,32 (m, 4H) 7,32-7,43 (m, 10H) 8,92 (s, 2H). MS (ESI) m/z 975 $(M+H)^+$.



Ejemplo 203

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

Ejemplo 203A

ácido *(S)*-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-3-metilbutanoico

Una solución de ácido *(S)*-2-amino-3-hidroxi-3-metilbutanoico (252 mg, 1,89 mmol) en solución saturada de bicarbonato de sodio (6,3 ml) y tetrahidrofurano (6,3 ml) se trató con dicarbonato de di-tert-butilo (764 mg, 3,50 mmol) seguido por agitación a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se concentró al vacío para eliminar el tetrahidrofurano y la mezcla se extrajo con hexanos. La fase acuosa se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH 3 mediante la adición de solución 1 M de ácido cítrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4). La concentración al vacío dio un sólido gomoso, que contenía otras impurezas además del producto deseado. Este material se disolvió en acetato de etilo y la mezcla se filtró a través de un filtro Millipore para eliminar el material no disuelto. El material filtrado se concentró al vacío y después de dejarse en reposo a temperatura ambiente durante una semana, eventualmente

solidificó para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 4,08 (s, 1 H), 1,45 (s, 9 H), 1,29 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H). MS (-ESI) *m/z* (abundancia relativa) 232 (100, M-H).

Ejemplo 203B

ácido (S)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-metoxi-3-metilbutanoico

A una solución del Ejemplo 203A (363 mg, 1,56 mmol) en THF (7 ml) a 0 °C se agregó NaH (373 mg, 9,34 mmol) y la agitación se continuó durante 15 min. Se agregó yodometano (0,78 ml, 12,45 mmol) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La solución se detuvo con H_2O, se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se eliminó para dar el compuesto del título (165 mg, 0,67 mmol, 43%). MS (ESI) m/z 248 $(M+H)^+$.

Ejemplo 203C

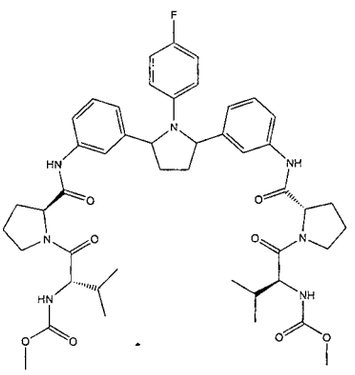
ácido (S)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico

A una solución del Ejemplo 203B (163 mg, 0,66 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se agregó ácido trifluoroacético (2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se suspendió en $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos se combinaron, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en dioxano (1 ml) y se agregó NaOH 1 M (1,1 ml, 2,175 mmol) seguido por la adición por goteo de cloroformato de metilo (0,102 ml, 1,3 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título (96 mg, 0,468 mmol, 71%).

Ejemplo 203D

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

El Ejemplo 198B (80,7 mg, 0,136 mmol) y el Ejemplo 203C (70 mg, 0,341 mmol) se procesaron de la misma manera que en el Ejemplo 199B para dar el compuesto del título (62 mg, 0,064 mmol, 47%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,25 (s, 3H) 1,33 (s, 3H) 1,39 (s, 2H) 1,74-1,82 (m,2H) 1,89 (s, 2H) 1,93-2,16 (m, 5H) 2,38-2,59 (m, 4H) 3,16-3,27 (m, 2H) 3,24 (s, 3H) 3,43-3,56 (m, 2H) 3,69 (s, 3H) 3,71-3,78 (m, 2H) 3,80 (s, 3H) 3,84-3,94 (m, 1H) 4,61 (s, 1H) 4,70-4,81 (m, 2H) 5,15 (d, J=6,3 Hz, 2H) 5,58 (s, 1H) 6,32 (d, J=8,7 Hz, 2H) 7,05-7,13 (m, 4H) 7,19 (d, J=8,7 Hz, 2H) 7,33-7,50 (m, 4H) 8,71 (s, 1H) 8,92 (s, 1H). MS (ESI) m/z 967 $(M+H)^+$.



Ejemplo 204

([(2*S*,5*S*)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-3,1-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

y

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

Ejemplo 204A

(2S,2'S)- 2,2'-(3,3'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(3,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

y

(2S,2'S)- 2,2'-(3,3'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(3,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

La fracción en éter de la preparación del Ejemplo 55F se concentró y se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, diclorometano/EtOAc) para dar el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros trans (0,20 g, 10%). MS (ESI) *m/z* 742 $(M+H)^+$.

Ejemplo 204B

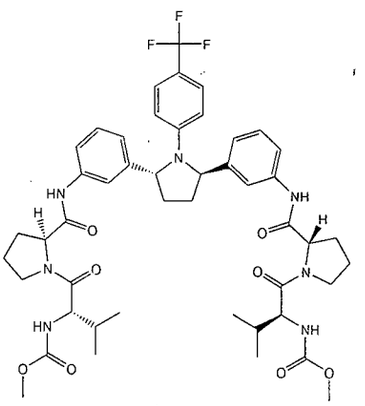
([(2*S*,5*S*)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-3,1-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

y

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

El producto del Ejemplo 204A se procesó usando el método descrito en los Ejemplos 19D y 19E (se utilizó ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico) para dar los compuestos del título (60,5 mg, 22%). ^{1}H RMN (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ 0,99 - 0,81 (m, 12H), 1,67 (dd, J = 3,4, 5,0, 3H), 2,06 - 1,79 (m, 8H), 2,20 - 2,06 (m, 5H), 3,52 (d, J = 2,3, 6H), 3,63 (q, J = 7,1, 1H), 3,88 - 3,75 (m, 1H), 4,08 - 3,96 (m, 2H), 4,41 (dt, J = 12,8, 25,2, 2H), 5,11 (d, J = 28,1, 2H), 6,24 (dd, J = 6,0, 10,9, 2H), 6,80 (td, J =

4,2, 8,9, 2H), 6,88 (dd, J = 5,5, 6,4, 2H), 7,22 (ddd, J = 5,3, 10,4, 20,8, 2H), 7,32 (d, J = 8,3, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,57 (d, J = 7,8, 2H), 10,00 (d, J = 7,8, 2H). MS (ESI) *m/z* 856 $(M+H)^+$.



Ejemplo 205

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

Ejemplo 205A

(1S,4S)-1,4-bis(3-nitrofenil)butan-1,4-diol

El producto del Ejemplo 55A se procesó usando el método descrito en el Ejemplo 33 para dar el compuesto del título (1,74 g, 84%). MS (DCI) *m/z* 350 $(M+NH_4)^+$.

Ejemplo 205B

(2R,5R)-2,5-bis(3-nitrofenil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina

El producto del Ejemplo 205A y 4-aminobenzotrifluoruro se procesaron usando el método descrito en los Ejemplos 55C y 55D para dar el compuesto del título (0,27 g, 19%). MS (ESI) *m/z* 858 $(M+H)^+$.

Ejemplo 205C

3,3'-((2R,5R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2,5-diil)dianilina

El producto del Ejemplo 205B se procesó usando el método descrito en el Ejemplo 55E. El compuesto del título se aisló mediante cromatografía flash (gel de sílice, metanol/diclorometano). MS (ESI) *m/z* 398 $(M+H)^+$, 396 $(M-H)^+$.

Ejemplo 205D

(2S,2'S)- 2,2'-(3,3'-((2R,5R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(3,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

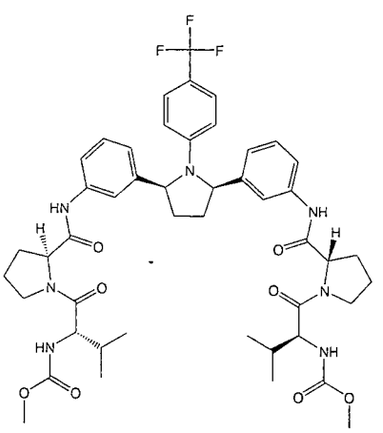
El producto del Ejemplo 205C se procesó usando el método descrito en el Ejemplo 19C reemplazando DMF por diclorometano para dar el compuesto del título (0,36 g, 77%).

MS (ESI) *m/z* 792 ($M+H^+$).

Ejemplo 205E

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

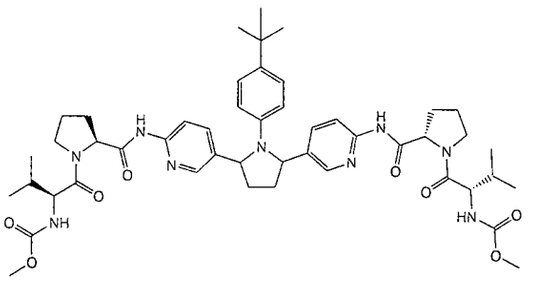
El producto del Ejemplo 205D se procesó usando el método descrito en los Ejemplos 19D y 19E (se utilizó ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico y se reemplazó HATU por HOBt y EDC) para dar el compuesto del título (13,5 mg, 3%). ^1H RMN (Sal TFA) (400 MHz, METANOL-D4) δ 1,08 – 0,89 (m, 12H), 1,88 – 1,73 (m, 2H), 2,32 – 1,93 (m, 10H), 2,62 (t, *J* = 6,9, 2H), 3,64 (s, 6H), 3,77 – 3,67 (m, 2H), 4,00 – 3,90 (m, 2H), 4,20 (d, *J* = 8,0, 2H), 4,56 – 4,45 (m, 2H), 5,26 (d, *J* = 6,5, 2H), 6,42 (d, *J* = 8,8, 2H), 6,98 (d, *J* = 7,6, 2H), 7,17 (d, *J* = 7,4, 2H), 7,27 (t, *J* = 7,8, 2H), 7,52 – 7,37 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 906 $(M+H)^+$, 904 $(M-H)^+$.



Ejemplo 206

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

El producto por ejemplo 206 se aisló de la purificación del Ejemplo 205E (12,5 mg, 3%). ^1H RMN (Sal TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ 0,90 (dt, *J* = 6,2, 10,3, 12H), 2,23 – 1,73 (m, 12H), 2,47 – 2,39 (m, 6H), 3,52 (d, *J* = 3,3, 4H), 3,89 – 3,73 (m, 2H), 4,03 (t, *J* = 8,4, 2H), 4,44 (dd, *J* = 4,9, 7,8, 2H), 4,83 (t, *J* = 5,5, 2H), 6,50 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,36 – 7,15 (m, 6H), 7,39 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,73 – 7,57 (m, 4H), 10,04 (d, *J* = 10,0, 2H). MS (ESI) *m/z* 906 $(M+H)^+$, 904 $(M-H)^+$.



Ejemplo 207

([(2*S*,5*S*)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{piridin-5,2-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

y

([(2*R*,5*R*)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{piridin-5,2-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 207A

1,4-bis(6-cloropiridin-3-il)butan-1,4-diona

Se combinaron cloruro de cinc (3,04 g, 22,82 mmol), alcohol tert-butílico (1,576 ml, 16,71 mmol) y dietilamina (1,731 ml, 16,71 mmol) en benceno (12 ml). La lechada resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas hasta disolverse los sólidos. A esta suspensión se agregó 1-(6-cloropiridin-3-il)etanona (2,60 g, 16,71 mmol; referencia: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,* 1998, 8, 3087-3092), seguida por 2-bromo-1-(6-cloropiridin-3-il)etanona (2,61 g, 11,14 mmol; referencia: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,* 1998, 8, 3087-3092). La solución amarilla transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 88 horas. La mezcla de reacción espesa se trató con H_2SO_4 al 5% (10 ml), se agitó durante 30 minutos, se filtró y se secó para dar el compuesto del título (2,91g, 85%) como un sólido.

Ejemplo 207B

1,4-bis(6-cloropiridin-3-il)butan-1,4-diol

El producto del Ejemplo 207A (2,90 g, 9,38 mmol) y borhidruro de sodio (0,745g, 19,70 mmol) se combinaron en etanol (94 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. El solvente se evaporó y el residuo se particionó entre acetato de etilo y HCl 1M. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (2,62 g, 89%).

Ejemplo 207C

dimetansulfonato de 1,4-bis(6-cloropiridin-3-il)butan-1,4-diilo

El producto del Ejemplo 207B (2,23 g, 7,12 mmol) y trietilamina (2,98 ml, 21,36 mmol) se combinaron en diclorometano (50 ml). La mezcla se enfrió a -20 °C y se agregó cloruro de metansulfonilo (1,383 ml, 17,80 mmol). La mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó para dar el producto del título (aprox. 3,34 g) que se usó directamente para la siguiente reacción.

Ejemplo 207D

5,5'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-cloropiridina)

El producto del Ejemplo 207C (3,34 g, 7,12 mmol) y 4-tert-butilanilina (6,38 g, 42,7 mmol) se combinaron en DMF (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo y HCl 1M. 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/hexano (5% a 30%) para dar el compuesto del título (2,95 g, 97%) como un sólido amarillo como una mezcla de estereoisómeros.

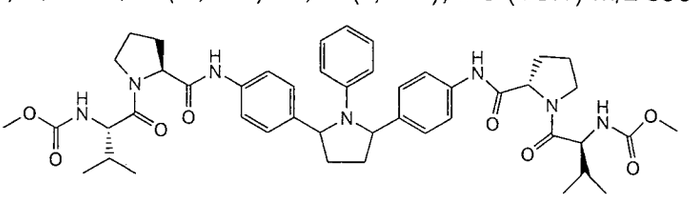
Ejemplo 207E

([(2*S*,5*S*)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{piridin-5,2-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

y

([(2*R*,5*R*)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{piridin-5,2-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 207D (0,171 g, 0,40 mmol), el producto del Ejemplo 116C (0,326 g, 1,200 mmol), carbonato de cesio (0,365 g, 1,120 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,022 g, 0,024 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0,042 g, 0,072 mmol) se combinaron en dioxano (4 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 15 minutos y se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se 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 metanol/diclorometano (1% a 4%) para dar el compuesto del título (5 mg, 1%) como una mezcla de diastereómeros trans. 1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,88 (t, J=6,41 Hz, 6 H) 0,92 (t, J=7,32 Hz, 6 H) 1,12 (s, 9 H) 1,68 - 1,75 (m, 2 H) 1,81 - 1,99 (m, 8 H) 2,07 - 2,18 (m, 2 H) 2,50 - 2,53 (m, 2 H) 3,52 (s, 6 H) 3,57 - 3,64 (m, 2 H) 3,78 - 3,86 (m, 2 H) 3,98 - 4,03 (m, 2 H) 4,55 - 4,63 (m, 2 H) 5,27 (d, J=6,26 Hz, 2 H) 6,18 - 6,27 (m, 2 H) 6,99 (dd, J=8,77, 1,60 Hz, 2 H) 7,28 - 7,37 (m, 2 H) 7,59 (dd, J=8,62, 2,06 Hz, 2 H) 7,96 (d, J=8,39 Hz, 2 H) 8,12 - 8,20 (m, 2 H) 10,53 (s, 2 H); MS (ESI+) m/z 896,6 (M+H)+.



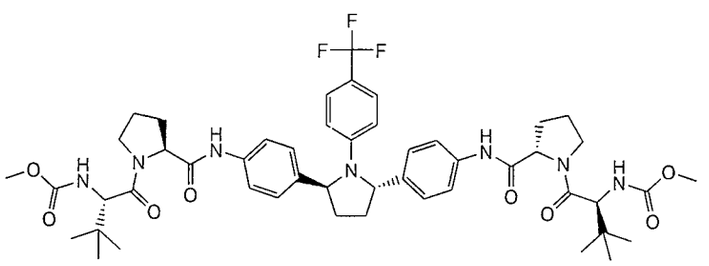
Ejemplo 208

([(2S,5S)-1-fenilpirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

y

([(2R,5R)-1-fenilpirrolidin-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

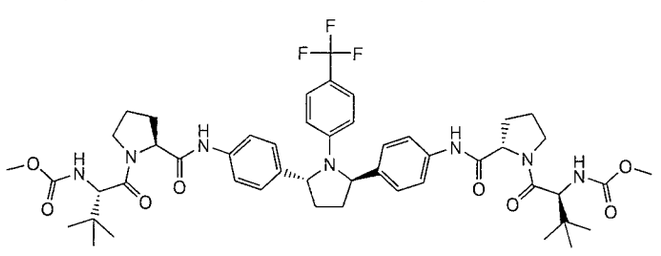
El compuesto del título se aisló del Ejemplo 85C como producto adicional. 1H RMN (Sal TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,83 - 0,88 (m, 6 H), 0,88 - 0,94 (m, 6 H), 1,60 - 1,65 (m, 2 H), 1,79 - 2,02 (m, 8 H), 2,06 - 2,18 (m, 2 H), 3,51 (s, 6 H), 3,55 - 3,64 (m, 2 H), 3,75 - 3,83 (m, 2 H), 4,01 (t, *J*=8,3 Hz, 2 H), 4,38 - 4,43 (m, 2 H), 5,16 (d, *J*=6,4 Hz, 2 H), 6,23 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 6,39 (t, *J*=7,3 Hz, 1 H), 6,90 (t, *J*=7,9 Hz, 2 H), 7,09 - 7,14 (m, 4 H), 7,25 - 7,31 (m, 2 H), 7,45 - 7,50 (m, 4 H), 9,97 (s, 2 H); MS m/z 838,4 $(M+H)^+$.



Ejemplo 209

({(2S,5S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

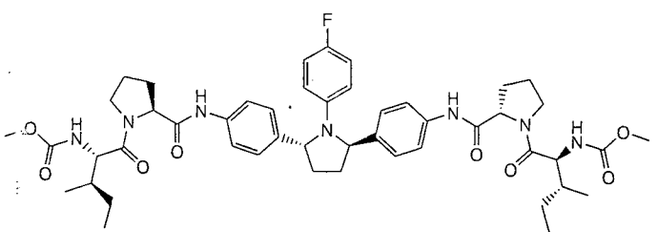
El producto del Ejemplo 23C se separó mediante cromatografía quiral en una columna semipreparativa Chiralpak AD-H eluyendo con 40% 2-PrOH:EtOH (1:1) / 60% hexanos. El compuesto del título fue el primero de 2 componentes en eluir. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,97 (s, 18 H), 1,61 - 1,73 (m, 2 H), 1,75 - 1,93 (m, 4 H), 1,94 - 2,06 (m, 2 H), 2,08 - 2,21 (m, 2 H), 3,54 (s, 6 H), 3,57 - 3,70 (m, 2 H), 3,70 - 3,83 (m, 2 H), 4,21 (d, *J*=8,89 Hz, 2 H), 4,38 - 4,48 (m, 2 H), 5,27 (d, *J*=6,51 Hz, 2 H), 6,37 (d, *J*=8,78 Hz, 2 H), 7,08 (d, *J*=8,89 Hz, 2 H), 7,15 (d, *J*=8,57 Hz, 4 H), 7,25 (d, *J*=8,89 Hz, 2 H), 7,52 (d, *J*=8,57 Hz, 4 H), 10,02 (s, 2 H); MS (ESI) m/z 951,6 $(M+H)^+$.



Ejemplo 210

({(2R,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

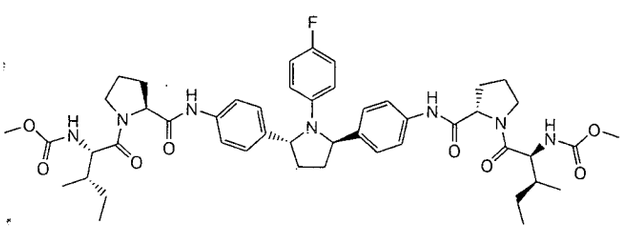
El producto del Ejemplo 23C se separó mediante cromatografía quiral en una columna semipreparativa Chiralpak AD-H eluyendo con 40% 2-PrOH:EtOH (1:1) / 60% hexanos. El compuesto del título fue el segundo de 2 componentes en eluir. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,96 (s, 18 H), 1,64 - 1,75 (m, 2 H), 1,76 - 1,93 (m, 4 H), 1,94 - 2,06 (m, 2 H), 2,07 - 2,21 (m, 2 H), 3,54 (s, 6 H), 3,58 - 3,70 (m, 2 H), 3,70 - 3,86 (m, 2 H), 4,20 (d, *J*=8,89 Hz, 2 H), 4,38 - 4,47 (m, 2 H), 5,28 (d, *J*=6,18 Hz, 2 H), 6,36 (d, *J*=8,89 Hz, 2 H), 7,07 (d, *J*=8,89 Hz, 2 H), 7,14 (d, *J*=8,57 Hz, 4 H), 7,25 (d, *J*=8,78 Hz, 2 H), 7,52 (d, *J*=8,57 Hz, 4 H), 10,03 (s, 2 H); MS (ESI) m/z 951,4 $(M+H)^+$.



Ejemplo 211

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

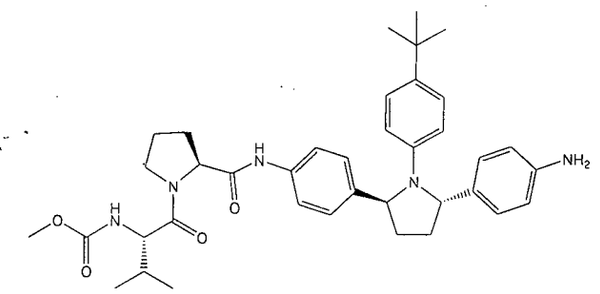
El producto del Ejemplo 25 se separó mediante cromatografía quiral en una columna semipreparativa Chiralpak AD-H eluyendo con 50% 2-PrOH:EtOH (1:1) / hexanos al 50%. El compuesto del título fue el segundo de 2 componentes en eluir. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,76 - 0,92 (m, 12 H), 1,05 - 1,19 (m, 2 H), 1,37 - 1,54 (m, 2 H), 1,57 - 1,70 (m, 2 H), 1,69 - 1,96 (m, 6 H), 1,94 - 2,07 (m, 2 H), 2,07 - 2,22 (m, 2 H), 3,53 (s, 6 H), 3,55 - 3,64 (m, 2 H), 3,69 - 3,83 (m, 2 H), 4,17 - 4,28 (m, 2 H), 4,42 (dd, *J*=7,81, 5,20 Hz, 2 H), 5,16 (d, *J*=6,29 Hz, 2 H), 6,20 (dd, *J*=9,22, 4,45 Hz, 2 H), 6,77 (t, *J*=8,95 Hz, 2 H), 7,13 (d, *J*=8,46 Hz, 4 H), 7,49 (d, *J*=8,46 Hz, 2 H), 9,97 (s, 2 H); MS (ESI) m/z 884,4 $(M+H)^+$.



Ejemplo 212

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

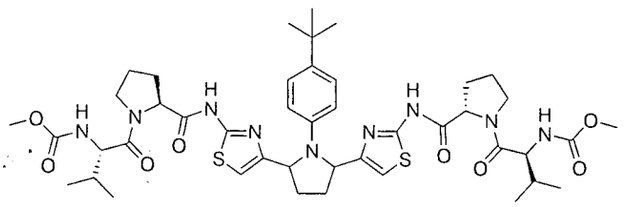
El producto del Ejemplo 24 se separó mediante cromatografía quiral en una columna semipreparativa Chiralpak AD-H eluyendo con 50% 2-PrOH:EtOH (1:1) / hexanos al 50%. El compuesto del título fue el segundo de 2 componentes en eluir. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,80 (t, *J*=7,37 Hz, 6 H), 0,88 (d, *J*=6,72 Hz, 6 H), 1,02 - 1,18 (m, 2 H), 1,41 - 1,59 (m, 2 H), 1,59 - 1,75 (m, 4 H), 1,80 - 1,95 (m, 4 H), 1,95 - 2,06 (m, 2 H), 2,08 - 2,23 (m, 2 H), 3,52 (s, 6 H), 3,56 - 3,67 (m, 2 H), 3,74 - 3,89 (m, 2 H), 4,07 (t, *J*=8,95 Hz, 2 H), 4,39 - 4,47 (m, 2 H), 5,16 (d, *J*=6,18 Hz, 2 H), 6,20 (dd, *J*=9,22, 4,45 Hz, 2 H), 6,78 (t, *J*=8,95 Hz, 2 H), 7,13 (d, *J*=8,46 Hz, 4 H), 7,35 (d, *J*=8,46 Hz, 2 H), 7,50 (d, *J*=8,57 Hz, 4 H), 9,99 (s, 2 H); MS (ESI) m/z 884,4 $(M+H)^+$.



Ejemplo 213

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

A una solución del producto del Ejemplo 37B (17,7 mg, 0,065 mmol) y el producto del Ejemplo 37E (50 mg, 0,130 mmol) en DMSO anhidro (1,3 ml) se agregó HATU (27,1 mg, 0,071 mmol) y base de Hunig (0,015 ml, 0,084 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y luego se particionó entre H_2O (5 ml) y EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4. El agente de secado se retiró por filtración, y el solvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de solvente de 0-5% MeOH en CH_2Cl_2 para dar el compuesto del título (20 mg, 24%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,88 (d, *J*=6,72 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,72 Hz, 3 H), 1,11 (s, 9 H), 1,52 - 1,66 (m, 2 H), 1,79 - 2,06 (m, 4 H), 2,06 - 2,20 (m, 1 H), 2,34 - 2,47 (m, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 3,56 - 3,67 (m, 1 H), 3,74 - 3,87 (m, 1 H), 4,02 (t, *J*=8,51 Hz, 1 H), 4,42 (dd, *J*=8,08, 4,83 Hz, 1 H), 4,83 - 4,94 (m, 2 H), 5,02 (d, *J*=7,16 Hz, 0,5 H), 5,08 (d, *J*=7,59 Hz, 0,5 H), 6,18 (d, *J*=8,78 Hz, 2 H), 6,48 (d, *J*=8,35 Hz, 2 H), 6,84 (d, *J*=8,35 Hz, 2 H), 6,93 (d, *J*=8,89 Hz, 2 H), 7,11 (d, *J*=8,57 Hz, 2 H), 7,31 (d, *J*=8,35 Hz, 1 H), 7,48 (d, *J*=8,57 Hz, 2 H), 9,97 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 640,3 $(M+H)^+$.



Ejemplo 214

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(tiazol-4,2-diil)bis(azandiil)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'-((2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(tiazol-4,2-diil)bis(azandiil)bis(oxometilen))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

Ejemplo 214A

1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-dicarboxilato de dietilo

Una solución de meso-2,5-dibromoadipato de dietilo (2,0 g, 5,55 mmol) y 4-tert-butilanilina (3,32 g, 22,22 mmol) en dimetoxietano (12 ml) se agitó a reflujo durante 10 h. La mezcla fría se particionó entre EtOAc (100 ml) y HCl aq 1N (2x100 ml), y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4. El agente de secado se retiró por filtración, y el solvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de solvente de EtOAc al 0-20% en hexanos para dar el compuesto del título como un aceite (1,95 g, cuant.). El análisis por 1H RMN indicó una mezcla 3:2 de isómeros cis: trans de pirrolidina.

Ejemplo 214B

ácido 1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-dicarboxílico

A una solución del producto del Ejemplo 214A (1,95 g, 5,61 mmol) en MeOH (50 ml) se agregó una solución de NaOH (0,95 g, 23,8 mmol) en H_2O (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío para dar aproximadamente 10 ml y se volcó en HCl 1N (50 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4. El agente de secado se retiró por filtración, y el solvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido anaranjado claro (1,42 g, 87%) como una mezcla de estereoisómeros.

Ejemplo 214C

ácido trans-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-dicarboxílico

El producto del Ejemplo 214B se sometió a cromatografía en columna sobre gel de

sílice C18 usando un gradiente de solvente de 10-60% acetonitrilo en H_2O (TFA al 0,1%). El compuesto del título fue el primero de 2 componentes principales en eluir.

Ejemplo 214D

1,1'-(trans-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-diazoetanona)

A una solución del producto del Ejemplo 214C (0,963 g, 3,31 mmol) en CH_2Cl_2 seco (20 ml) a 0 °C se agregó cloruro de oxalilo (1,157 ml, 13,22 mmol), seguido por 2-3 gotas de DMF, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min hasta no observarse más burbujeo. La mezcla fría se concentró mediante evaporación con N_2 seco, y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 seco (10 ml). A la solución a 0 °C se agregó una solución de diazometano en Et_2O (~0,6 M, 20 ml) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1h. La mezcla se concentró al vacío, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de solvente de EtOAc al 0-100% en hexanos para dar el compuesto del título (0,54 g, 48%).

Ejemplo 214E

4,4'-(trans-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)ditiazol-2-amina

Una solución del producto del Ejemplo 214D (0,50 g, 1,47 mmol) en Et_2O (10 ml) se trató por goteo con bromuro de hidrógeno ac. 48% (0,500 ml, 4,42 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó agua (1 ml), y la mezcla se extrajo con Et_2O (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOH (15 ml). A la solución resultante se agregó tiourea (0,45 g, 5,89 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró hasta aproximadamente 1 ml. Se agregó agua (10 ml), y el pH se neutralizó utilizando $NaHCO_3$ acuoso saturado. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título (0,455 g, 77%).

Ejemplo 214F

(2S,2'S)- 2,2'-(4,4'-(trans-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(tiazol-4,2-diil)bis(azandiil)bis(oxometilen))dipirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

Una mezcla del producto del Ejemplo 214E (0,2 g, 0,501 mmol), ácido (S)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (0,431 g, 2,002 mmol), y clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (1,151 g, 6,01 mmol) en DMF (4 ml) y piridina (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se particionó entre HCl acuoso 1N y EtOAc (3x), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4. El agente de secado se retiró por filtración, y el solvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de solvente de EtOAc al 0-100% en hexanos para dar el

compuesto del título (0,28 g, 71%) como una mezcla de diastereómeros trans.

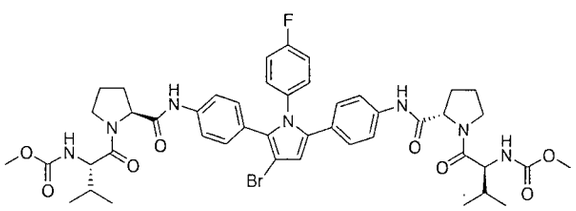
Ejemplo 214G

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(tiazol-4,2-diil)bis(azandiil)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'-((2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(tiazol-4,2-diil)bis(azandiil)bis(oxometilen))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

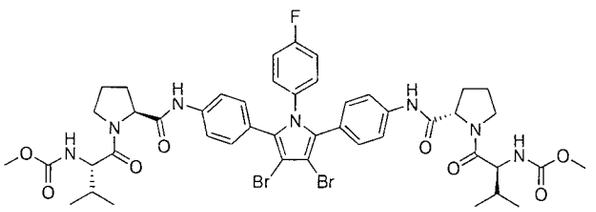
Una solución del producto del Ejemplo 214F se agitó en HCl 2N en dioxano (0,4 ml) durante 1 h y luego se concentró al vacío. El residuo se sometió al procedimiento descrito en el Ejemplo 10 para dar el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros trans. 1H RMN (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,80 - 0,97 (m, 14 H), 1,12 - 1,16 (m, 9 H), 1,69 - 2,06 (m, 8 H), 2,08 - 2,22 (m, 2 H), 3,51 - 3,57 (m, 6 H), 3,57 - 3,68 (m, 2 H), 3,77 - 3,91 (m, 2 H), 3,95 - 4,06 (m, 2 H), 4,47 - 4,59 (m, *J*=7,16 Hz, 1 H), 5,08 - 5,17 (m, 2 H), 6,31 (t, *J*=8,24 Hz, 2 H), 6,70 (d, *J*=21,04 Hz, 2 H), 7,02 (dd, *J*=8,67, 6,40 Hz, 2 H), 7,35 (d, *J*=8,35 Hz, 2 H), 12,24 (s, 2 H).



Ejemplo 215

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

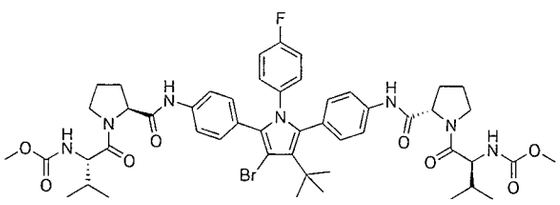
A una suspensión del producto del Ejemplo 51 (455 mg, 0,534 mmol) en CH_2Cl_2 (2,7 ml) se agregó una mezcla de 1-bromopirrolidin-2,5-diona (95 mg, 0,534 mmol) en CH_2Cl_2 (2,7 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró bajo presión reducida y se trituró con éter dietílico para dar una mezcla de compuestos que se sometió a purificación por HPLC en fase reversa eluyendo con un gradiente de 60-100% MeOH en acetato de amonio 10mM para dar el compuesto del título (84 mg, 17% de rendimiento). ^{1}H RMN (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ 10,06 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,30 (d, *J* = 7,7, 2H), 7,15 – 7,03 (m, 6H), 6,98 (d, *J* = 8,7, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,45 – 4,33 (m, 2H), 4,01 (t, *J* = 7,7, 2H), 3,85 – 3,73 (m, 2H), 3,66 – 3,54 (m, 2H), 3,51 (s, 6H), 2,20 – 2,05 (m, 2H), 2,03 – 1,77 (m, 8H), 0,97 – 0,79 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 933.



Ejemplo 216

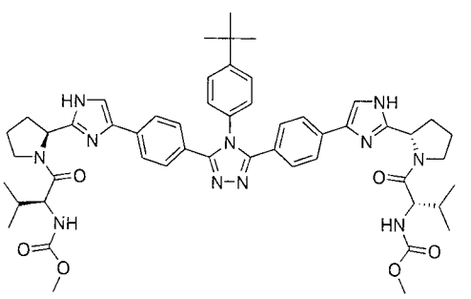
([3,4-dibromo-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirrol-2,5-diil]bis{bencen-4,1-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

El compuesto del título se obtuvo como producto adicional en el Ejemplo 215. La mezcla de productos se sometió a purificación por HPLC en fase reversa eluyendo con un gradiente de 60-100% MeOH en acetato de amonio 10mM para dar el compuesto del título (125 mg, 23% de rendimiento). ^{1}H RMN (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ 10,08 (bs, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,7, 4H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,13 – 7,01 (m, 8H), 4,43 – 4,35 (m, 2H), 4,01 (t, *J* = 8,4, 2H), 3,84 – 3,74 (m, 2H), 3,65 – 3,55 (m, 2H), 3,51 (s, 6H), 2,21 – 2,05 (m, 2H), 2,05 – 1,78 (m, 8H), 0,91 (d, *J* = 6,7, 6H), 0,86 (d, *J* = 6,6, 6H). MS (ESI; M+H) m/z = 1011.



Ejemplo 217

El compuesto del título se obtuvo como subproducto en el Ejemplo 215. La mezcla de productos se sometió a purificación por HPLC en fase reversa eluyendo con un gradiente de 60-100% MeOH en acetato de amonio 10mM para dar el compuesto del título (61 mg, 12% de rendimiento). ^{1}H RMN (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ 10,00 (s, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,9, 2H), 7,29 (d, *J* = 6,6, 2H), 7,14 (d, *J* = 7,3, 1H), 7,11 – 7,05 (m, 3H), 7,01 – 6,93 (m, 2H), 6,89 (t, *J* = 8,7, 2H), 4,37 (dd, *J* = 4,9, 7,4, 2H), 4,00 (t, *J* = 8,4, 2H), 3,84 – 3,74 (m, 2H), 3,64 – 3,55 (m, 2H), 3,51 (s, 6H), 2,19 – 2,05 (m, 2H), 2,03 – 1,78 (m, 8H), 1,23 (s, 9H), 0,91 (dd, *J* = 2,1, 6,6, 6H), 0,86 (d, *J* = 6,4, 6H). MS (ESI; M+H) m/z = 989.



Ejemplo 218

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

Ejemplo 218A

4-bromo-N'-(4-bromobenzoil)benzoilhidrazida

Se disolvieron cantidades equimolares de 4-bromobenzohidrazida (1,097 g, 5 mmol) y cloruro de 4-bromobenzoilo (1,120 g, 5 mmol) en piridina anhidra (25 ml) bajo nitrógeno y se calentó a reflujo (baño de aceite 135 °C) durante 6 hr. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se volcó la mezcla sobre EtOH absoluto (100 ml), y se enfrió en un congelador durante la noche para dar cristales blancos. Se recogieron los sólidos mediante filtración al vacío, se lavó con EtOH absoluto (2 x 5 ml), y se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (953 mg, 48%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 7,75 (d, *J*=8,57 Hz, 4 H), 7,86 (d, *J*=8,46 Hz, 4 H), 10,63 (s, 2 H); MS (ESI-) m/z 395/397/399 $(M-H)^-$ con dos bromos.

Ejemplo 218B

3,5-bis(4-bromofenil)-4-(4-*tert*-butilfenil)-4*H*-1,2,4-triazol

En un balón de 10 ml secado al horno, equipado con un septo y purgado con nitrógeno, se disolvió 4-tert-butilanilina (450 mg, 3,01 mmol) en 1,2-diclorobenceno anhidro (1,5 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Una solución de oxicloruro de fósforo (0,047 ml, 0,502 mmol) en 1,2-diclorobenceno anhidro (0,5 ml) se agregó lentamente por goteo desde una jeringa. Al completarse la adición, se eliminó el baño de frío y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr para formar la fosforiltriamida *in situ* (la reacción se fue tornando turbia). Luego se agregó el producto del Ejemplo 218A (200 mg, 0,502 mmol), se reemplazó el septo con un condensador de reflujo, y se calentó en un baño de aceite a 200 °C durante 4 hr. La solución color marrón claro se enfrió a temperatura ambiente, luego se colocó en un congelador durante 3 días y se recogió un sólido blanco opaco (20 mg, subproducto 4-bromo-N-(4-tert-butilfenil)benzamida) mediante filtración al vacío. El material filtrado se trató con hexanos (~50 ml) y la solución turbia se enfrió en un congelador durante 30 min. Se recogió un sólido blanco opaco (73 mg) mediante filtración al vacío y se concentró el material filtrado por evaporación por rotación a una solución del producto en 1,2-diclorobenceno. Se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 3,8 cm x 15 cm, gradiente de CH_2Cl_2 , EtOAc al 20%/CH_2Cl_2, y 30% EtOAc/CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título como un sólido liviano blanco (154 mg, 60%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,36 (s, 9 H), 7,06 (d, *J*=8,46 Hz, 2 H), 7,29 (d, *J*=8,57 Hz, 4 H), 7,43 (d, *J*=8,57 Hz, 4 H), 7,46 (d, *J*=8,57 Hz, 2 H); MS (ESI+) m/z 510/512/514 $(M+H)^+$ con dos

bromos.

Ejemplo 218C

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

Se cargó un balón de 25 ml secado al horno, purgado con nitrógeno, con el producto del Ejemplo 218B (144,2 mg, 0,282 mmol), bis(pinacalato)diboro (215 mg, 0,846 mmol), acetato de potasio (90 mg, 0,917 mmol), y dioxano anhidro (1,5 ml). Se burbujeó la mezcla con nitrógeno durante 30 min, se agregó complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio(II) diclorometano (23,03 mg, 0,028 mmol), volvió a burbujearse con nitrógeno durante 5 min, volvió a colocarse un septo con un tapón de vidrio, y se calentó en un baño de aceite (85 °C) durante 2 hr. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se filtró al vacío a través de un lecho pequeño de Celite 545, se lavó el catalizador con CH_2Cl_2, y se concentró el material filtrado mediante evaporación por rotación a un aceite marrón oscuro. Se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, columna Alltech Extract-Clean de 10g, 1:1 EtOAc/CH_2Cl_2) para dar un sólido color beige oscuro (230 mg). Volvió a purificarse mediante cromatografía flash (gel de sílice, columna Alltech Extract-Clean de 10g, 3% MeOH/CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título como un sólido beige (171 mg, 100%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,27 (s, 9 H), 1,33 (s, 24 H), 7,06 (d, *J*=8,46 Hz, 2 H), 7,38 - 7,47 (m, 6 H), 7,71 (d, *J*=7,92 Hz, 4 H); MS (ESI+) m/z 606 $(M+H)^+$, 1211 $(2M+H)^+$.

Ejemplo 218D

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

Se cargó un tubo para microondas purgado con nitrógeno (tamaño M, 5 ml) con el producto del Ejemplo 218C (171 mg, 0,282 mmol), el producto del Ejemplo 26D (223 mg, 0,706 mmol), y una mezcla de EtOH absoluto (1,5 ml) y tolueno (1,5 ml), luego se agregó carbonato de sodio acuoso 1M (0,706 ml, 0,706 mmol) y se burbujeó la mezcla con nitrógeno durante 20 min. Se agregó complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio(II) diclorometano (23,07 mg, 0,028 mmol), se roció nuevamente con nitrógeno durante 5 min, se selló el tubo con un tapón alabeado de aluminio, y se calentó en un reactor de microondas (Personal Chemistry Emrys Creator) con agitación a 100 °C durante 1 hr. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se diluyó en EtOAc (75 ml), se lavó con H_2O (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación por rotación a un sólido amarillo (330 mg). Se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 3,8 cm x 15 cm, gradiente de 4%, 6%, 8%, y MeOH al 10%/CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título como

un sólido amarillo claro (135 mg, 58%). MS (ESI+) m/z 824 $(M+H)^+$.

Ejemplo 218E

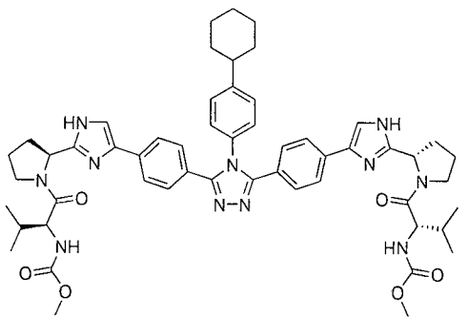
4-(4-*tert*-butilfenil)-3,5-bis(4-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il)fenil)-4*H*-1,2,4-triazol

Se disolvió el producto del Ejemplo 218D (131,5 mg, 0,160 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (2 ml) bajo nitrógeno, se agregó ácido trifluoroacético (1 ml, 12,85 mmol), y se agitó a 25 °C durante 30 min. Se eliminó el solvente por evaporación por rotación, se recogió el residuo en 20% iPrOH/$CHCl_3$ (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 ml), se extrajo la fase acuosa con 20% iPrOH/$CHCl_3$ (2 x 25 ml), se secaron los extractos orgánicos combinados sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró por evaporación por rotación. Se recogió el residuo en 1:5 v/v CH_2Cl_2/hexanos y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido color tostado claro (114 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,30 (s, 9 H), 1,66 - 1,94 (m, 6 H), 1,98 - 2,12 (m, 2 H), 2,80 - 3,07 (m, 4 H), 3,70 - 3,86 (m, 1 H), 4,12 - 4,22 (m, 2 H), 4,34 (d, *J*=4,01 Hz, 1 H), 7,34 (t, *J*=8,08 Hz, 6 H), 7,47 - 7,57 (m, 4 H), 7,68 (d, *J*=8,35 Hz, 4 H), 11,90 (s, 2 H); MS (ESI+) 624 $(M+H)^+$; (ESI-) m/z 622 $(M-H)^-$.

Ejemplo 218F

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

En un balón de 5 ml secado al horno purgado con nitrógeno, se disolvió el producto del Ejemplo 218E (50 mg, 0,080 mmol) en DMF anhidro (1 ml), y se enfrió a 0 °C. Se agregó en forma consecutiva ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (29,5 mg, 0,168 mmol), HOBt hidrato (27,6 mg, 0,180 mmol), EDAC (35,3 mg, 0,180 mmol), y N-metilmorfolina (0,035 ml, 0,321 mmol). Se agitó la solución a 25 °C durante 15 hr. Se diluyó la reacción en EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (25 ml), H_2O (3 x 25 ml), y salmuera (25 ml), se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación por rotación a un sólido blanco opaco (72 mg). Se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, columna Alltech Extract-Clean de 10g, gradiente de 6% a 8% MeOH/CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (49 mg, 65%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,82 (d, *J*=6,72 Hz, 6 H), 0,86 (d, *J*=6,72 Hz, 6 H), 1,29 (s, 9 H), 1,79 - 2,01 (m, 5 H), 2,03 - 2,22 (m, 4 H), 3,53 (s, 6 H), 3,70 - 3,86 (m, 4 H), 4,04 (t, *J*=8,35 Hz, 2 H), 5,04 (dd, *J*=6,67, 3,20 Hz, 2 H), 7,23 - 7,43 (m, 8 H), 7,48 - 7,60 (m, 4 H), 7,61 - 7,73 (m, 4 H), 11,77 - 12,21 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 939 $(M+H)^+$.



Ejemplo 219

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

Ejemplo 219A

3,5-bis(4-bromofenil)-4-(4-ciclohexilfenil)-4*H*-1,2,4-triazol

En un balón de 10 ml secado al horno, equipado con un septo y purgado con nitrógeno, se disolvió 4-ciclohexilanilina (545 mg; 3,01 mmol) en 1,2-diclorobenceno anhidro (1,5 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Una solución de oxicloruro de fósforo (78 mg, 0,502 mmol) en 1,2-diclorobenceno anhidro (0,5 ml) se agregó lentamente por goteo desde una jeringa. La reacción se tornó un gel sólido imposible de agitar; se eliminó el baño de enfriamiento, se agregó más 1,2-diclorobenceno (0,5 ml), se sonicó la mezcla, y se agitó la suspensión espesa a temperatura ambiente durante 1 hr para formar la fosforiltriamida *in situ*. Se agregó el producto del Ejemplo 218A (200 mg, 0,502 mmol), volvió a colocarse el septo con un condensador de reflujo, y se calentó la reacción en un baño de aceite a 200 °C durante 4 hr bajo nitrógeno. La reacción rápidamente se tornó una solución homogénea color dorado al reflujarse. Se enfrió la solución a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 3,8 cm x 15 cm, gradiente de CH_2Cl_2 a EtOAc al 20%/CH_2Cl_2 a 40% EtOAc/CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título como un sólido liviano blanco (201 mg, 74%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,19 - 1,33 (m, 1 H) 1,35 - 1,50 (m, 4 H) 1,78 (d, *J*=14,42 Hz, 1 H) 1,84 - 1,98 (m, 4 H) 2,51 - 2,65 (m, 1 H) 7,04 (d, *J*=8,35 Hz, 2 H) 7,28 (d, *J*=8,57 Hz, 6 H) 7,43 (d, *J*=8,57 Hz, 4 H); MS (ESI+) m/z 536/538540 $(M+H)^+$, 1072/1074/1076 $(2M+H)^+$ con dos bromos.

Ejemplo 219B

4-(4-ciclohexilfenil)-3,5-bis(4(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralan-2-il)fenil)-4*H*-1,2,4-triazol

Se cargó un balón de 10 ml secado al horno, purgado con nitrógeno, con el producto del Ejemplo 219A (100 mg, 0,186 mmol), bis(pinacalato)diboro (142 mg, 0,558 mmol), acetato de potasio (59,4 mg, 0,605 mmol), y dioxano anhidro (3 ml). Se burbujeó la

mezcla blanca espesa con nitrógeno durante 30 min, se agregó complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio(II) diclorometano (15,20 mg, 0,019 mmol), volvió a burbujearse con nitrógeno durante 5 min, volvió a colocarse el septo con un tapón de vidrio, y se calentó en un baño de aceite (85 °C). La reacción se tornó homogénea al calentarse y se oscureció con el tiempo hasta un color marrón rojizo. TLC (SiO2, 50% EtOAc/CH_2Cl_2). Luego de 2 hr, se enfrió a temperatura ambiente, se agregó más bis(pinacalato)diboro (71 mg, ~1,5 equiv) y acetato de potasio (30 mg, ~1,75 equiv), y se calentó durante 1 hr a 85 °C. Se enfrió la reacción color marrón a temperatura ambiente, se filtró al vacío a través de un lecho pequeño de Celite 545, se lavaron los sólidos recogidos con CH_2Cl_2, y se concentró el material filtrado mediante evaporación por rotación hasta una espuma color marrón. Se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Alltech Extract-Clean, 10g) eluyendo con 30% EtOAc/CH_2Cl_2 para dar el producto como un aceite marrón claro (190 mg). Volvió a purificarse mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Alltech Extract-Clean, 10g) eluyendo con 3% MeOH/CH_2Cl_2 para dar el compuesto del título como una espuma color beige claro (122 mg, 100%). MS (ESI+) m/z 632 $(M+H)^+$, 1263 $(2M+H)^+$.

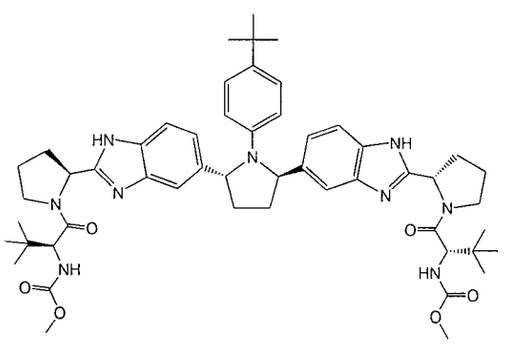
Ejemplo 219C

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

Se cargó un tubo para microondas purgado con nitrógeno (tamaño M, 5 ml) con el producto del Ejemplo 219B (118 mg, 0,187 mmol), el producto del Ejemplo 126G (174 mg, 0,467 mmol), y una mezcla de EtOH absoluto (1 ml) y tolueno (1 ml), luego se agregó carbonato de sodio acuoso 1M (0,467 ml, 0,467 mmol) y se burbujeó la mezcla con nitrógeno durante 20 min. Se agregó complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio(II) diclorometano (15,26 mg, 0,019 mmol), se roció nuevamente con nitrógeno durante 5 min, se selló el tubo con un tapón alabeado de aluminio, y se calentó en un reactor de microondas (Personal Chemistry Emrys Creator) con agitación a 100 °C durante 1 hr. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se diluyó en EtOAc (50 ml), se lavó con H_2O (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación por rotación a un sólido. Se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente en pasos 5% a 8% a MeOH al 10%/CH_2Cl_2) para dar el producto como un sólido color tostado (72 mg) que resultó tener ~85% de pureza (2 impurezas principales). Se disolvió el producto impuro en 1,5 ml de 1:1 v/v MeOH/DMSO y se purificó mediante RP-C18 HPLC (Waters Prep LC, 40mm Module con cartucho Nova Pak HR C_{18} 6µm 40x100mm Prep Pak) eluyendo con un

gradiente de 30 min de 95:5 TFA al 0,1% en H_2O/AcCN a 25:75 TFA al 0,1% en H_2O/AcCN, luego 10 min a 100% AcCN a 20 ml/min. Las fracciones puras se concentraron por evaporación por rotación (baño de agua 35ºC) hasta un pequeño volumen, se particionó entre 20% iPrOH/$CHCl_3$ (50 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (15 ml), se separaron las fases, se secó el extracto orgánico sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró por evaporación por rotación para dar el compuesto del título como un sólido blanco (34,5 mg, 19%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,83 (d, *J*=6,72 Hz, 6 H) 0,86 (d, *J*=6,72 Hz, 6 H) 1,29 - 1,47 (m, 5 H) 1,65 - 2,01 (m, 12 H) 2,04 - 2,21 (m, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,72 - 3,84 (m, 4 H) 4,04 (t, *J*=8,40 Hz, 2 H) 5,04 (dd, *J*=6,89, 3,20 Hz, 2 H) 7,23 - 7,40 (m, 10 H) 7,51 - 7,72 (m, 6 H) 11,84 (s, 2 H); MS (ESI+) m/z 965 $(M+H)^+$.

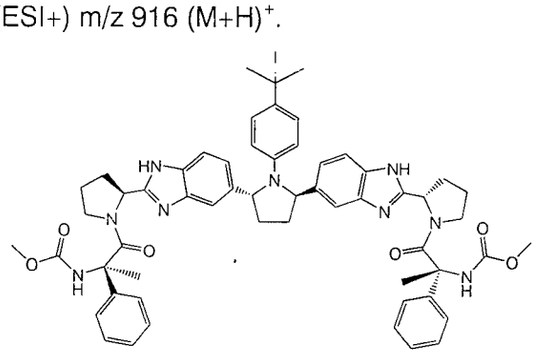
Los Ejemplos 220-308 se prepararon de manera análoga de acuerdo a los métodos y condiciones mencionados en los esquemas y ejemplos precedentes.



Ejemplo 220

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

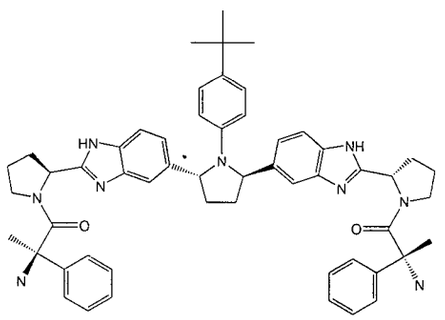
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,88 (d, *J*=13,55 Hz, 18 H), 1,07 (s, 9 H), 1,62 - 1,78 (m, 2 H), 1,91 - 2,09 (m, 4 H), 2,10 - 2,26 (m, 4 H), 2,54 - 2,62 (m, 2 H), 3,55 (s, 6 H), 3,74 - 3,90 (m, 4 H), 4,23 (dd, *J*=8,78, 4,55 Hz, 2 H), 5,09 - 5,23 (m, 2 H), 5,31 - 5,43 (m, 2 H), 6,26 (d, *J*=8,89 Hz, 2 H), 6,84 - 6,97 (m, 2 H), 7,06 (dd, *J*=8,29, 2,55 Hz, 2 H), 7,12 (t, *J*=9,43 Hz, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,38 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H) 7,45 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 12,02 (s, 2 H); MS (ESI+) m/z 916 $(M+H)^+$.



Ejemplo 221

([(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{1H-bencimidazol-5,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2R)-1-oxo-2-fenilpropan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

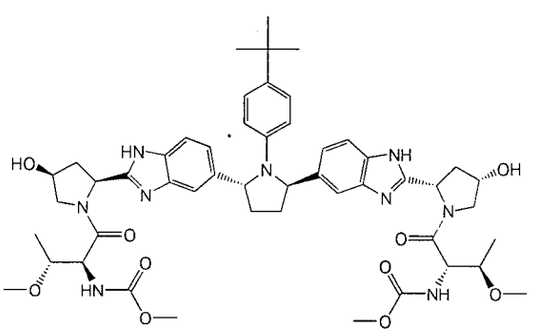
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,03 - 1,10 (m, 9 H), 1,49 - 1,58 (m, 2 H), 1,67 (d, *J*=16,70 Hz, 6 H), 1,70 - 1,95 (m, 4 H), 2,04 (s, 3 H), 2,35 - 2,43 (m, 1 H), 2,97 - 3,11 (m, 2 H), 3,22 - 3,29 (m, 1 H), 3,50 (s, 6 H), 3,61 - 3,91 (m, 1 H), 5,08 - 5,22 (m, 2 H), 5,29 - 5,49 (m, 2 H), 6,21 - 6,39 (m, 2 H), 6,84 - 6,99 (m, 2 H), 7,07 - 7,50 (m, 17 H), 7,53 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 7,61 (s, 2 H), 12,10 (dos s, 2 H); MS (ESI+) m/z 984 $(M+H)^+$.



Ejemplo 222

(2R,2'R)-1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-bencimidazol-5,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil]}bis(2-amino-2-fenilpropan-1-ona)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,10 (s, 9 H), 1,55 - 1,66 (m, 3 H), 1,68 - 1,82 (m, 4 H), 1,83 - 2,02 (m, 5 H), 1,93 (s, 6 H), 2,12 - 2,31 (m, 3 H), 2,57 (d, *J*=3,90 Hz, 2 H), 5,26 - 5,36 (m, 2 H), 5,41 - 5,57 (m, 2 H), 6,30 (d, *J*=8,78 Hz, 2 H), 6,93 (d, *J*=8,78 Hz, 2 H), 7,17 - 7,31 (m, 2 H), 7,38 (s, 2 H), 7,47 - 7,66 (m, 13 H), 8,43 (s, 6 H); MS (ESI+) m/z 868 $(M+H)^+$.

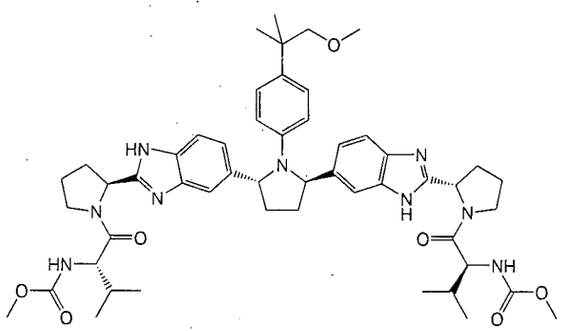


Ejemplo 223

{(2S,3R)-1-[(2S,4S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(2-{(2S,4S)-4-hidroxi-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}-4-hidroxipirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,96 (d, *J*=5,96 Hz, 6 H), 1,09 (s, 9 H), 1,74 (d, *J*=5,64 Hz, 2 H), 2,06 - 2,15 (m, 3 H), 2,96 - 3,03 (m, 1 H), 3,10 (s, 6 H), 3,55 (s, 6 H), 3,72

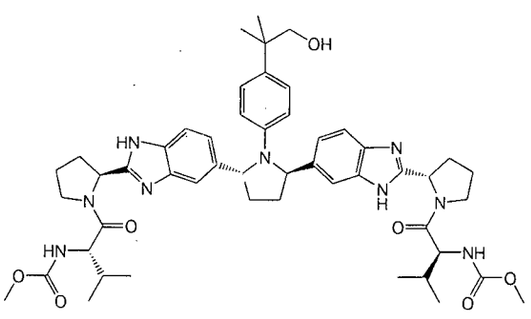
(dd, *J*=9,65, 2,39 Hz, 3 H), 3,94 (dd, *J*=10,25, 4,72 Hz, 2 H), 4,23 - 4,33 (m, 2 H), 4,38 (t, *J*=7,10 Hz, 1 H), 4,44 - 4,53 (m, 2 H), 5,26 (dd, *J*=8,46, 4,23 Hz, 2 H), 5,49 (d, *J*=5,53 Hz, 2 H), 6,25 (d, *J*=8,78 Hz, 2 H), 6,94 (d, *J*=8,78 Hz, 2 H), 7,22 (d, *J*=8,46 Hz, 2 H), 7,37 (d, *J*=7,59 Hz, 2 H), 7,46 (s, 2 H), 7,69 (d, *J*=7,92 Hz, 2 H); MS (ESI+) m/z 952 $(M+H)^+$.



Ejemplo 224

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-[4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,74 - 0,93 (m, 12 H) 1,04 (s, 6 H) 1,69 (d, J=4,34 Hz, 2 H) 1,85 - 1,94 (m, 2 H) 1,95 - 2,03 (m, 6 H) 2,13 - 2,25 (m, 2 H) 2,53 - 2,63 (m, 4 H) 3,11 (s, 3 H) 3,53 (s, 6 H) 3,81 (s, 4 H) 4,05 - 4,15 (m, 2 H) 5,09 - 5,19 (m, 2 H) 5,32 - 5,41 (m, 2 H) 6,25 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 6,87 (ddd, J=8,89, 4,77, 4,55 Hz, 2 H) 7,07 (t, J=7,37 Hz, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,25 - 7,33 (m, 3 H) 7,38 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 12,00 - 12,09 (m, 2 H); MS ESI+ 918.

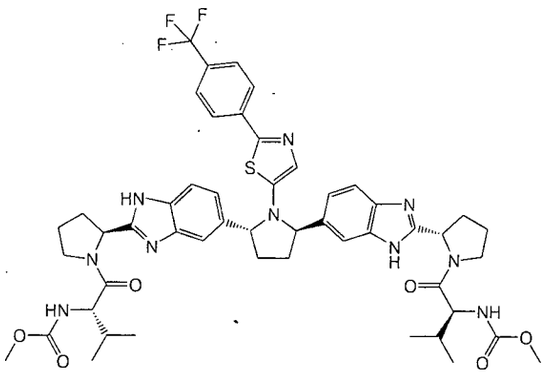


Ejemplo 225

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 0,76 - 0,91 (m, 12 H) 1,01 (d, J=2,60 Hz, 6 H) 1,64 - 1,72 (m, 2 H) 1,91 (dd, J=14,42, 6,83 Hz, 2 H) 1,95 - 2,05 (m, 4 H) 2,14 - 2,23 (m, 4 H) 2,54 - 2,60 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,76 - 3,87 (m, 4 H) 4,11 (q, J=4,77 Hz, 4 H) 4,42 (s, 1 H) 5,09 - 5,17 (m, 2 H) 5,31 - 5,40 (m, 2 H) 6,25 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 6,83 - 6,92 (m, 2 H) 7,07

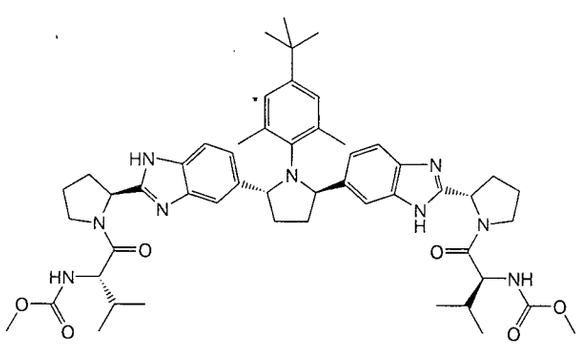
(t, J=7,21 Hz, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 3 H) 7,38 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 11,99 - 12,06 (m, 2 H); MS ESI+ m/z 904,5 (M+H)+.



Ejemplo 226

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-{2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 0,73 - 0,91 (m, 12 H) 1,79 - 1,95 (m, 4 H) 1,96 - 2,06 (m, 4 H) 2,15 - 2,27 (m, 2 H) 2,69 - 2,76 (m, 2 H) 3,43 - 3,50 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,78 - 3,88 (m, 4 H) 4,01 - 4,10 (m, 2 H) 5,11 - 5,18 (m, 2 H) 5,32 - 5,41 (m, 2 H) 6,43 (s, 1 H) 7,09 - 7,18 (m, 2 H) 7,27 (dd, J=8,24, 2,39 Hz, 2 H) 7,35 (s, 1 H) 7,41 - 7,46 (m, 2 H) 7,51 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 7,57 - 7,62 (m, 2 H) 7,64 - 7,70 (m, 2 H) 12,12 (s, 2 H); MS ESI+ m/z 983,4 (M+H)+.

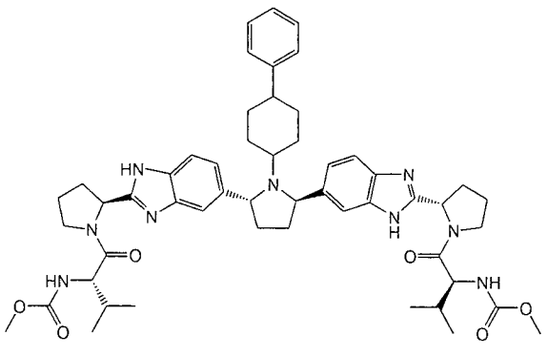


Ejemplo 227

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-tert-butil-2,6-dimetilfenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 0,77 - 0,89 (m, 12 H) 1,02 (s, 9 H) 1,84 - 2,05 (m, 10 H) 2,13 - 2,19 (m, 4 H) 2,24 - 2,30 (m, 6 H) 3,53 (s, 6 H) 3,80 (s, 4 H) 4,04 (t, J=8,08 Hz, 2 H) 5,07 - 5,14 (m, 2 H) 5,25 (s, 2 H) 6,61 (dd, J=5,10, 2,71 Hz, 2 H) 7,06 (dd, J=11,87, 8,51 Hz, 2 H) 7,20 - 7,37 (m, 6 H) 11,89 (s, 1 H) 11,99 (s, 1 H); MS ESI+ m/z

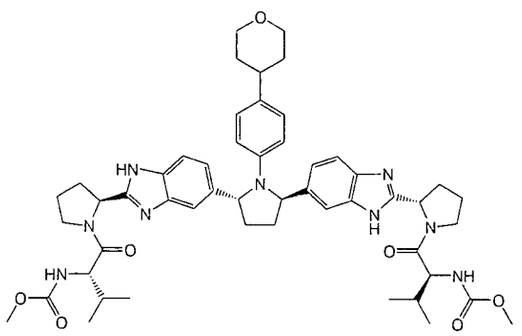
916,6 (M+H)+.



Ejemplo 228

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-(4-fenilciclohexil)pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

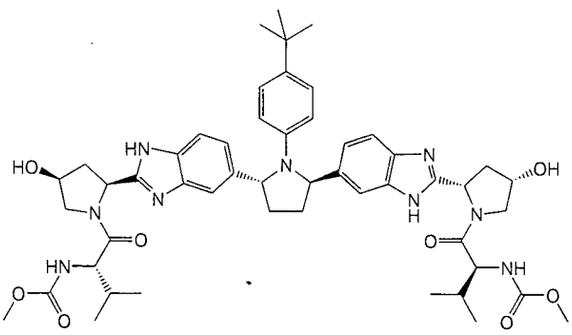
1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 0,78 - 0,93 (m, 12 H) 1,15 - 1,44 (m, 4 H) 1,46 - 1,59 (m, 2 H) 1,67 - 1,78 (m, 2 H) 1,84 - 1,96 (m, 4 H) 1,98 - 2,10 (m, 4 H) 2,14 - 2,27 (m, 4 H) 2,67 - 2,75 (m, 2 H) 3,07 - 3,21 (m, 1 H) 3,45 - 3,52 (m, 1 H) 3,54 (s, 6 H) 3,78 - 3,91 (m, 4 H) 4,03 - 4,13 (m, 2 H) 4,64 - 4,73 (m, 2 H) 5,17 (d, J=4,88 Hz, 2 H) 7,00 - 7,06 (m, 2 H) 7,09 (t, J=7,32 Hz, 2 H) 7,14 - 7,24 (m, 3 H) 7,30 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 7,38 (d, J=8,02 Hz, 1 H) 7,43 - 7,50 (m, 3 H) 12,00 (s, 2 H); MS ESLD+ m/z 914.



Ejemplo 229

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

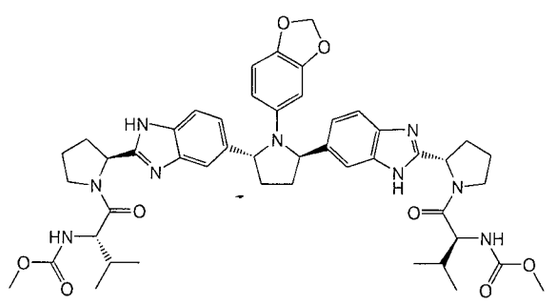
1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 0,73 - 0,94 (m, 12 H) 1,41 - 1,60 (m, 6 H) 1,65 - 1,75 (m, 2 H) 1,86 - 1,94 (m, 2 H) 1,95 - 2,05 (m, 4 H) 2,14 - 2,24 (m, 4 H) 2,37 - 2,46 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,77 - 3,86 (m, 7 H) 4,02 - 4,10 (m, 2 H) 5,09 - 5,17 (m, 2 H) 5,32 - 5,39 (m, 2 H) 6,26 (d, J=8,67 Hz, 2 H) 6,72 - 6,81 (m, 2 H) 7,06 (t, J=7,64 Hz, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,26 - 7,31 (m, 3 H) 7,37 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 7,45 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 12,00 - 12,05 (m, 2 H); MS ESLD+ m/z 917 (M+H)+.



Ejemplo 230

{(2S)-1-[(2S,4S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-{2-[(2S,4S)-4-hidroxi-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}-4-hidroxipirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

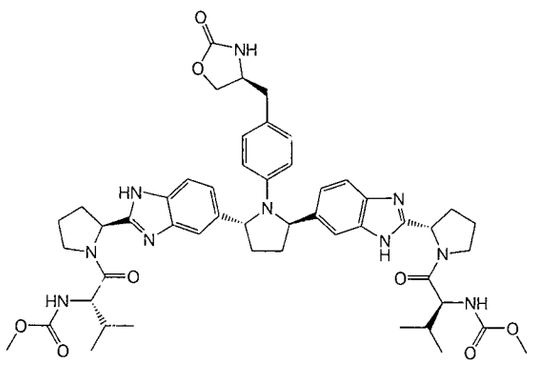
1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) d ppm 0,67 - 0,91 (m, 12 H) 1,07 (s, 9 H) 1,69 (d, J=3,97 Hz, 2 H) 1,78 - 1,89 (m, 2 H) 2,01 (d, J=13,12 Hz, 2 H) 2,37 - 2,44 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,67 (d, J=10,07 Hz, 2 H) 3,95 - 4,07 (m, 4 H) 4,38 (s, 2 H) 5,12 (s, 2 H) 5,37 (s, 2 H) 6,25 (d, J=8,54 Hz, 2 H) 6,34 (s, 2 H) 6,86 - 6,94 (m, 2 H) 7,09 (d, J=7,93 Hz, 2 H) 7,22 - 7,33 (m, 4 H) 7,39 - 7,51 (m, 2 H) 12,27 (d, J=21,05 Hz, 2 H); MS ESLD+ m/z 920.



Ejemplo 231

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

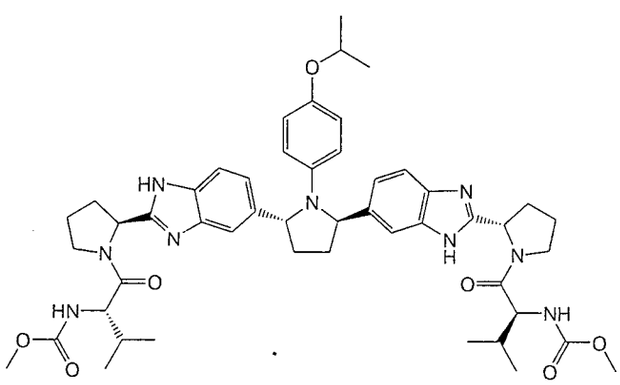
1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 0,78 - 0,91 (m, 12 H) 1,64 - 1,72 (m, 2 H) 1,86 - 2,04 (m, 6 H) 2,14 - 2,24 (m, 4 H) 3,29 (s, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 3,82 (s, 4 H) 4,05 - 4,11 (m, 2 H) 5,10 - 5,18 (m, 2 H) 5,29 - 5,36 (m, 2 H) 5,66 (d, J=2,93 Hz, 1 H) 5,70 - 5,75 (m, 2 H) 5,99 (d, J=2,28 Hz, 1 H) 6,45 - 6,51 (m, 1 H) 7,02 - 7,09 (m, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,31 (d, J=6,40 Hz, 2 H) 7,37 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 7,45 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 12,03 (s, 2 H); MS TFA+ m/z 876,8 (M+H)+.



Ejemplo 232

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-(4-{[(4S)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]metil}fenil)pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 0,77 - 0,92 (m, 12 H) 1,63 - 1,74 (m, 2 H) 1,86 - 2,04 (m, 6 H) 2,13 - 2,26 (m, 4 H) 2,55 - 2,65 (m, 2 H) 3,25 - 3,33 (m, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 3,75 - 3,87 (m, 6 H) 4,05 - 4,17 (m, 3 H) 5,09 - 5,19 (m, 2 H) 5,36 (d, J=5,10 Hz, 2 H) 6,27 (d, J=8,57 Hz, 2 H) 6,71 - 6,79 (m, 2 H) 7,05 (t, J=9,60 Hz, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,27 - 7,33 (m, 3 H) 7,37 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 7,45 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 12,03 (s, 2 H); MS ESI+ m/z 931,5 (M+H)+.

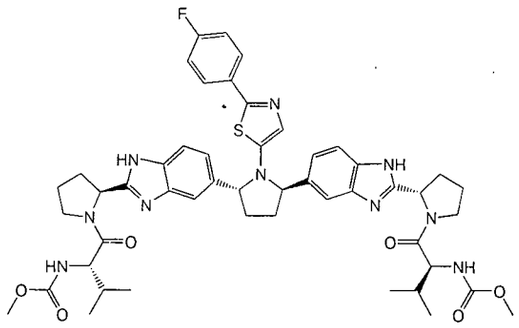


Ejemplo 233

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-[4-(propan-2-iloxi)fenil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 0,76 - 0,89 (m, 12 H) 1,07 (t, J=5,42 Hz, 6 H) 1,68 (d, J=3,47 Hz, 2 H) 1,85 - 2,05 (m, 6 H) 2,14 - 2,25 (m, 4 H) 2,58 (d, J=4,77 Hz, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,81 (s, 4 H) 4,05 (t, J=8,40 Hz, 2 H) 4,13 - 4,25 (m, 1 H) 5,08 - 5,20 (m, 2 H) 5,32 (d, J=5,31 Hz, 2 H) 6,23 (d, J=9,00 Hz, 2 H) 6,45 - 6,55 (m, 2 H) 7,05 (t, J=8,19 Hz, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,26 - 7,33 (m, 3 H) 7,37 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 12,02

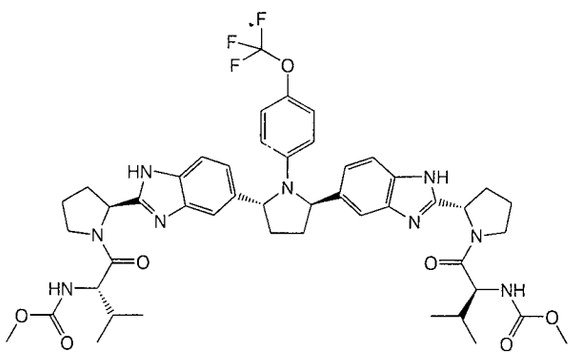
(d, J=4,55 Hz, 2 H); MS ESI+ m/z 890,4 (M+H)+.



Ejemplo 234

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

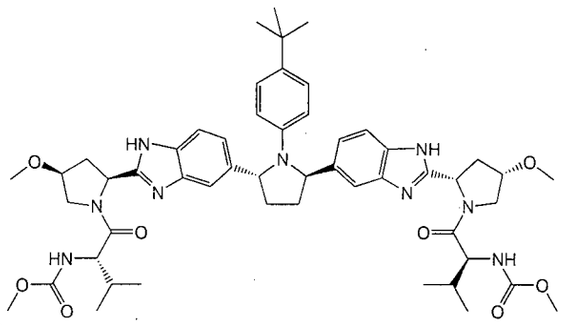
1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 0,75 - 0,85 (m, 12 H) 1,77 - 1,83 (m, 2 H) 1,87 - 1,93 (m, 2 H) 1,95 - 2,06 (m, 4 H) 2,14 - 2,25 (m, 6 H) 3,53 (s, 6 H) 3,77 - 3,86 (m, 4 H) 4,03 - 4,10 (m, 2 H) 5,12 - 5,18 (m, 2 H) 5,28 - 5,35 (m, 2 H) 7,06 - 7,16 (m, 5 H) 7,28 (dd, J=8,29, 2,01 Hz, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 7,40 - 7,45 (m, 2 H) 7,47 - 7,55 (m, 3 H) 12,10 (s, 2 H); MS ESI+ m/z 933,4 (M+H)+.



Ejemplo 235

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

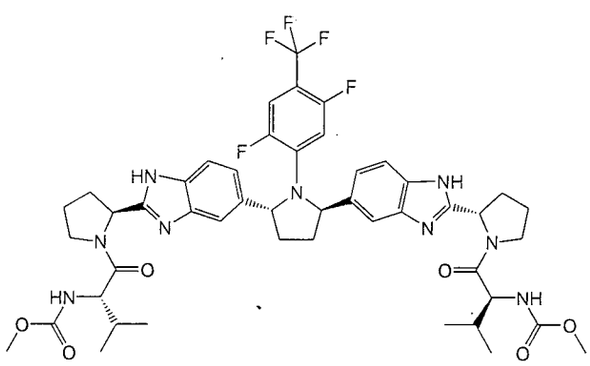
1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 0,74 - 0,87 (m, 12 H) 1,67 - 1,76 (m, 2 H) 1,86 - 1,92 (m, 2 H) 1,96 - 2,06 (m, 4 H) 2,15 - 2,23 (m, 6 H) 3,53 (s, 6 H) 3,77 - 3,88 (m, 4 H) 4,05 (t, J=8,84 Hz, 2 H) 5,12 (t, J=7,05 Hz, 2 H) 5,37 - 5,46 (m, 2 H) 6,34 (d, J=9,11 Hz, 2 H) 6,89 (q, J=7,30 Hz, 2 H) 7,02 - 7,11 (m, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,26 - 7,33 (m, 3 H) 7,39 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 12,06 (d, J=17,02 Hz, 2 H); MS ESI+ m/z 916,4 (M+H)+.



Ejemplo 236

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

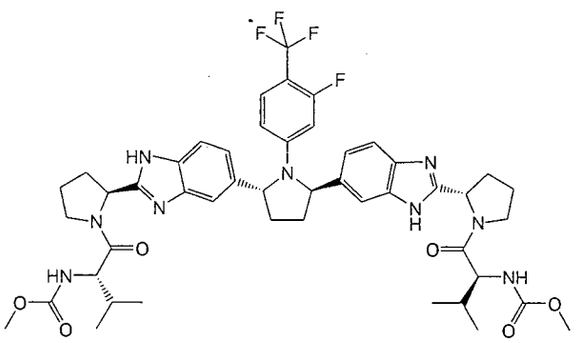
1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 0,75 - 0,88 (m, 12 H) 1,07 (s, 9 H) 1,67 - 1,76 (m, 2 H) 1,88 - 2,00 (m, 4 H) 2,06 - 2,16 (m, 2 H) 3,12 - 3,21 (m, 2 H) 3,25 (d, J=4,23 Hz, 6 H) 3,54 (s, 6 H) 3,59 - 3,69 (m, 2 H) 4,02 - 4,13 (m, 4 H) 4,16 - 4,28 (m, 2 H) 5,11 (td, J=9,38, 6,51 Hz, 2 H) 5,35 (t, J=5,37 Hz, 2 H) 6,23 - 6,28 (m, 2 H) 6,90 (d, J=8,89 Hz, 2 H) 7,06 (d, J=10,19 Hz, 2 H) 7,22 (d, J=3,25 Hz, 1 H) 7,25 - 7,32 (m, 3 H) 7,38 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 7,45 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 11,79 (d, J=18,32 Hz, 2 H); MS ESI+ m/z 948,5 (M+H)+.



Ejemplo 237

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

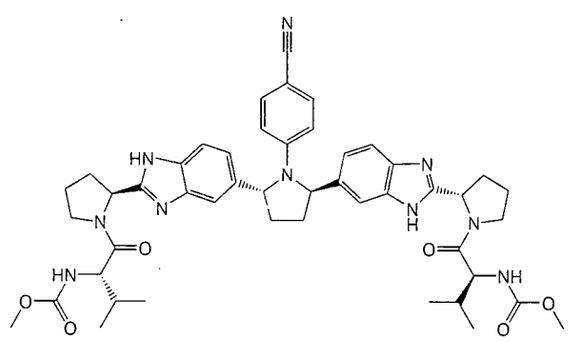
1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 0,74 - 0,90 (m, 12 H) 1,74 - 1,83 (m, 2 H) 1,86 - 1,93 (m, 2 H) 1,94 - 2,05 (m, 4 H) 2,13 - 2,25 (m, 4 H) 3,44 - 3,48 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,77 - 3,88 (m, 4 H) 4,06 (t, J=4,23 Hz, 2 H) 5,10 - 5,16 (m, 2 H) 5,63 - 5,74 (m, 2 H) 6,60 - 6,73 (m, 1 H) 7,04 - 7,20 (m, 4 H) 7,24 - 7,31 (m, 3 H) 7,38 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 12,08 (d, J=27,11 Hz, 2 H); MS ESI+ m/z 936,4 (M+H)+.



Ejemplo 238

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

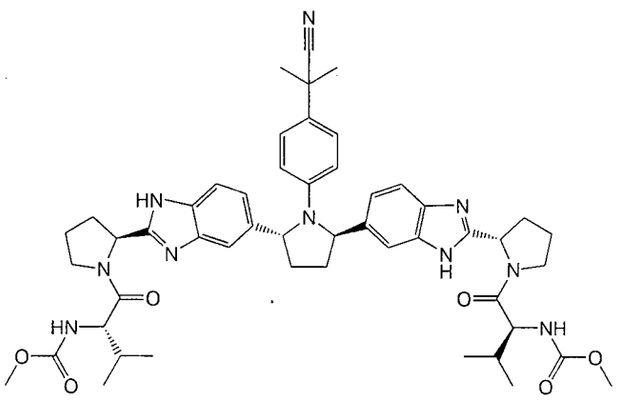
1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 0,75 - 0,90 (m, 12 H) 1,71 - 1,79 (m, 2 H) 1,87 - 1,95 (m, 2 H) 1,97 - 2,04 (m, 4 H) 2,13 - 2,25 (m, 6 H) 3,53 (s, 6 H) 3,77 - 3,86 (m, 4 H) 4,04 - 4,11 (m, 2 H) 5,11 - 5,18 (m, 2 H) 5,46 - 5,56 (m, 2 H) 6,24 (dd, J=8,24, 2,39 Hz, 2 H) 7,04 - 7,11 (m, 2 H) 7,19 - 7,25 (m, 2 H) 7,28 (dd, J=8,46, 3,69 Hz, 2 H) 7,32 (s, 1 H) 7,41 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 12,09 (dd, J=15,72, 2,17 Hz, 2 H); MS ESI+ m/z 918,4 (M+H)+.



Ejemplo 239

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-cianofenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

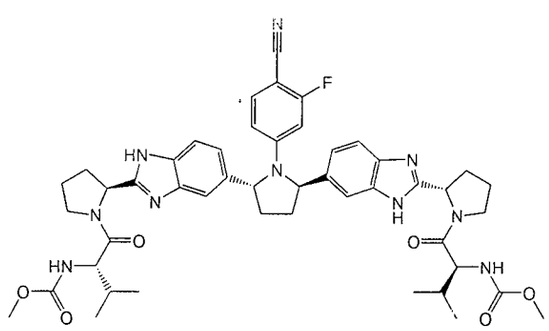
1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 0,76 - 0,90 (m, 12 H) 1,70 - 1,79 (m, 2 H) 1,90 (dd, J=12,25, 6,40 Hz, 2 H) 1,95 - 2,02 (m, 4 H) 2,15 - 2,24 (m, 6 H) 3,54 (s, 6 H) 3,78 - 3,85 (m, 4 H) 4,06 (t, J=8,29 Hz, 2 H) 5,10 - 5,16 (m, 2 H) 5,46 - 5,55 (m, 2 H) 6,42 (d, J=8,67 Hz, 2 H) 7,05 (dd, J=12,90, 8,57 Hz, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 7,25 - 7,34 (m, 5 H) 7,40 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 12,09 (s, 2 H); MS ESI+ m/z 857,4 (M+H)+.



Ejemplo 240

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(2-cianopropan-2-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

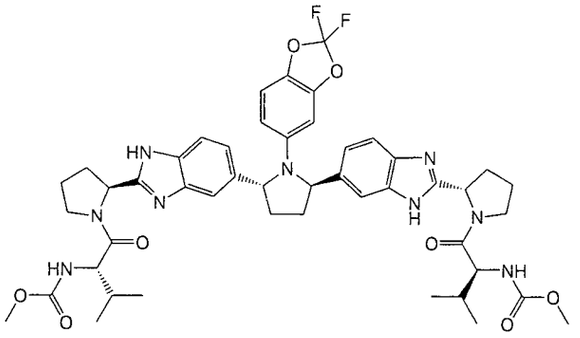
1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 0,75 - 0,91 (m, 12 H) 1,47 (s, 6 H) 1,67 - 1,76 (m, 2 H) 1,85 - 1,95 (m, 2 H) 1,96 - 2,03 (m, 4 H) 2,15 - 2,24 (m, 6 H) 3,53 (s, 6 H) 3,77 - 3,85 (m, 4 H) 4,05 (t, J=8,46 Hz, 2 H) 5,10 - 5,17 (m, 2 H) 5,37 - 5,45 (m, 2 H) 6,34 (d, J=8,89 Hz, 2 H) 6,97 - 7,04 (m, 2 H) 7,07 (t, J=8,35 Hz, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,28 (d, J=10,52 Hz, 3 H) 7,39 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 12,05 (d, J=13,01 Hz, 2 H); MS ESI+ m/z 899,4 (M+H)+.



Ejemplo 241

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-ciano-3-fluorofenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

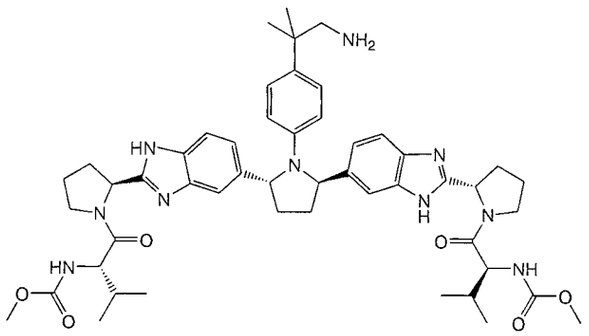
1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 0,74 - 0,92 (m, 12 H) 1,74 (t, J=9,00 Hz, 2 H) 1,87 - 1,94 (m, 2 H) 1,96 - 2,06 (m, 4 H) 2,15 - 2,25 (m, 4 H) 2,55 - 2,63 (m, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 3,82 (s, 4 H) 4,06 (t, J=8,40 Hz, 2 H) 5,14 (d, J=2,28 Hz, 2 H) 5,55 (dd, J=16,26, 6,07 Hz, 2 H) 6,18 - 6,33 (m, 2 H) 7,01 - 7,15 (m, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,25 - 7,35 (m, 4 H) 7,42 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=8,46 Hz, 1 H) 12,10 (s, 2 H); MS ESI+ m/z 875,4 (M+H)+.



Ejemplo 242

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

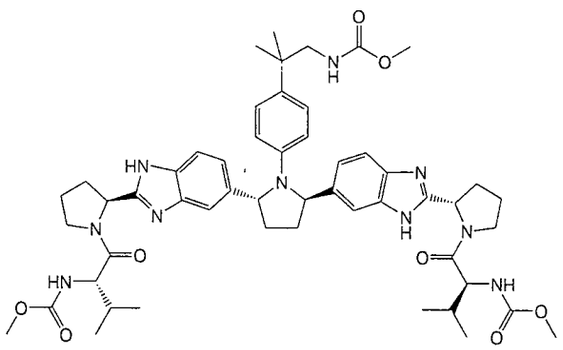
1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 0,75 - 0,91 (m, 12 H) 1,69 - 1,77 (m, 2 H) 1,91 (dd, J=14,26, 6,67 Hz, 2 H) 1,96 - 2,07 (m, 4 H) 2,14 - 2,24 (m, 4 H) 2,54 - 2,60 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,78 - 3,86 (m, 4 H) 4,06 (t, J=8,40 Hz, 2 H) 5,10 - 5,17 (m, 2 H) 5,36 - 5,44 (m, 2 H) 6,05 (dd, J=9,11, 2,17 Hz, 1 H) 6,29 (d, J=2,60 Hz, 1 H) 6,89 - 6,95 (m, 1 H) 7,06 (t, J=8,51 Hz, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 7,26 - 7,33 (m, 3 H) 7,39 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=7,59 Hz, 1 H) 12,03 - 12,09 (m, 2 H); MS ESI+ m/z 912,8 (M+H)+.



Ejemplo 243

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(1-amino-2-metilpropan-2-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 0,74 - 0,92 (m, 12 H) 1,01 (d, J=5,20 Hz, 6 H) 1,65 - 1,76 (m, 2 H) 1,86 - 1,93 (m, 2 H) 1,98 (d, J=4,01 Hz, 4 H) 2,13 - 2,25 (m, 4 H) 2,41 (s, 2 H) 2,53 - 2,61 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,81 (s, 4 H) 4,05 (t, J=8,35 Hz, 2 H) 5,08 - 5,17 (m, 2 H) 5,32 - 5,41 (m, 2 H) 6,27 (d, J=8,89 Hz, 2 H) 6,81 - 6,92 (m, 2 H) 7,07 (t, J=7,97 Hz, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,25 - 7,32 (m, 3 H) 7,38 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 12,02 (d, J=19,63 Hz, 2 H); MS ESI+ m/z 903,4 (M+H)+.

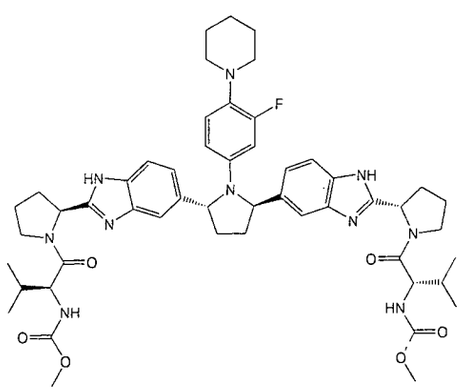


Ejemplo 244

(2-{4-[(2R,5R)-2-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-1-il]fenil}-2-metilpropil)carbamato de metilo

1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 0,75 - 0,91 (m, 12 H) 1,00 (d, J=6,07 Hz, 6 H) 1,64 - 1,75 (m, 2 H) 1,83 - 1,94 (m, 2 H) 1,96 - 2,05 (m, 4 H) 2,14 - 2,23 (m, 4 H) 2,89 - 3,00 (m, 2 H) 3,17 (d, J=5,20 Hz, 2 H) 3,42 (s, 3 H) 3,53 (s, 6 H) 3,77 - 3,87 (m, 4 H) 3,99 - 4,07 (m, 2 H) 5,08 - 5,20 (m, 2 H) 5,32 - 5,42 (m, 2 H) 6,27 (d, J=8,46 Hz, 2 H) 6,72 - 6,80 (m, 1 H) 6,83 - 6,93 (m, 2 H) 7,07 (t, J=8,62 Hz, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,26 - 7,33 (m, 3 H) 7,38 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 7,45 (d, J=8,57 Hz, 1 H) 12,03 (d, J=12,36 Hz, 2 H)

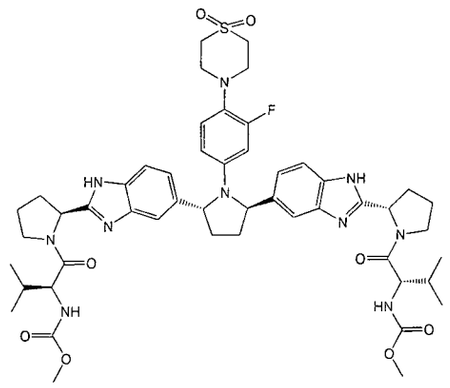
MS ESI+ m/z 961,4 (M+H)+



Ejemplo 245

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

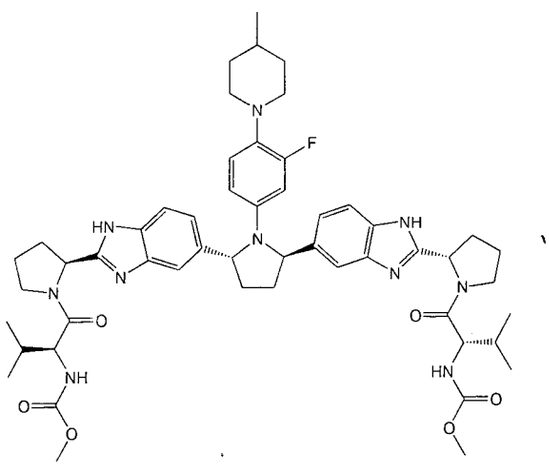
MS (ESI) m/z 934 $(M+H)^+$



Ejemplo 246

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

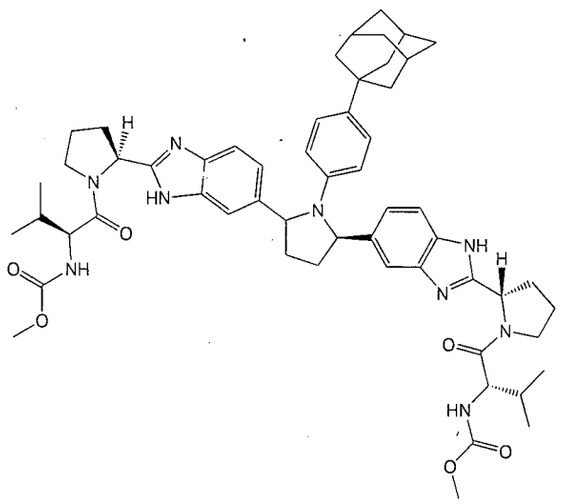
MS (ESI) m/z 984 $(M+H)^+$



Ejemplo 247

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

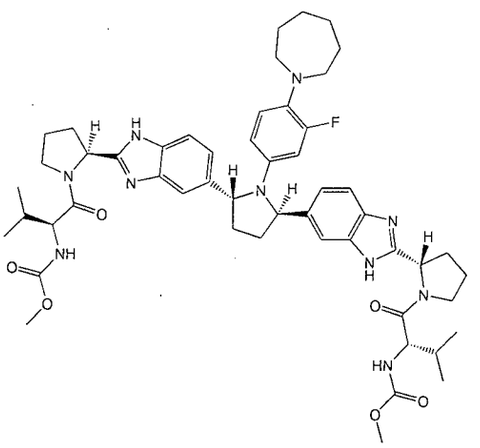
MS (ESI) m/z 948 $(M+H)^+$



Ejemplo 248

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-[4-(triciclo[3,3,1,1~3,7~]dec-1-il)fenil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

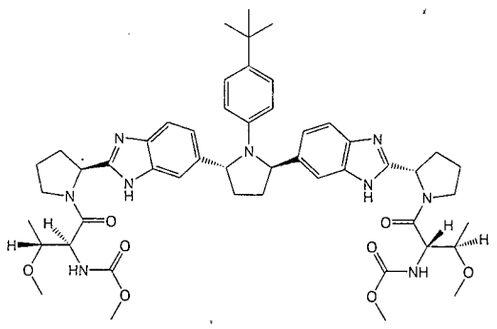
+ESI m/z (abundancia relativa) 967 (100, M+H)



Ejemplo 249

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(azepan-1-il)-3-fluorofenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

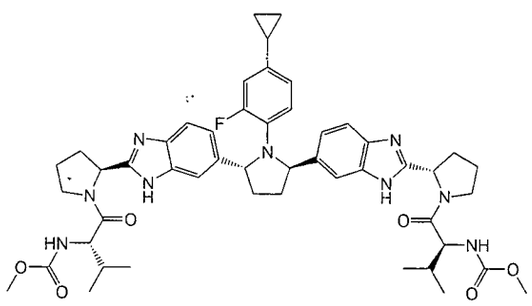
+ESI m/z (abundancia relativa) 948 (100, M+H)



Ejemplo 250

{(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*tert*-butilfenil)-5-(2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-*O*-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il}-1*H*-bencimidazol-6-il)pirrolidin-2-il]-1*H*-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

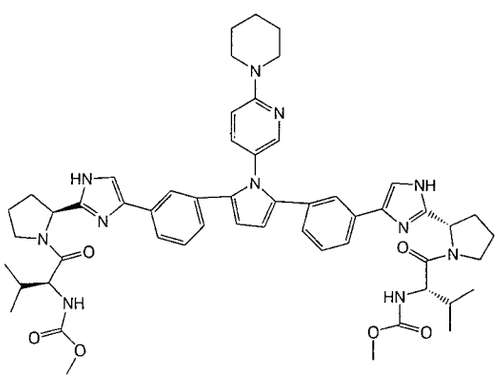
MS (ESI) *m/z* 920 $(M+H)^+$.



Ejemplo 251

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

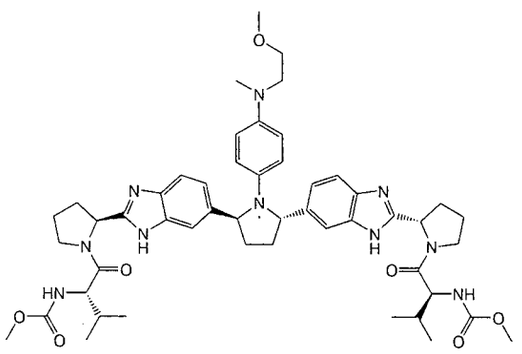
MS (ESI) *m/z* 890 $(M+H)^+$.



Ejemplo 252

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(3-{5-(3-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-[6-(piperidin-1-il)piridin-3-il]-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

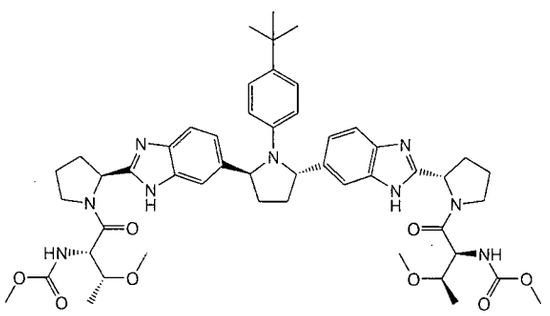
MS (ESI; M+H) m/z = 964,5.



Ejemplo 253

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2S,5S)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}-1-{4-[(2-metoxietil)(metil)amino]fenil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

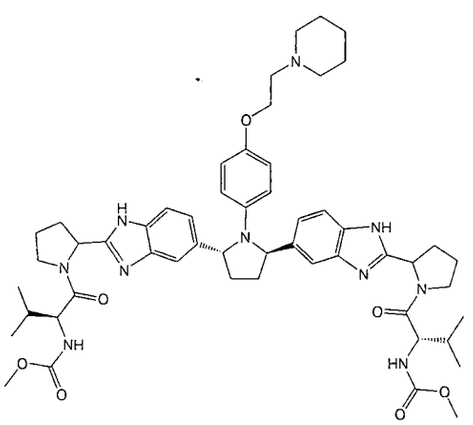
MS (ESI; M+H) m/z = 919,4



Ejemplo 254

{(2S,3R)-1-[(2S)-2-{6-[(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

MS (ESI; M+H) m/z = 920,5

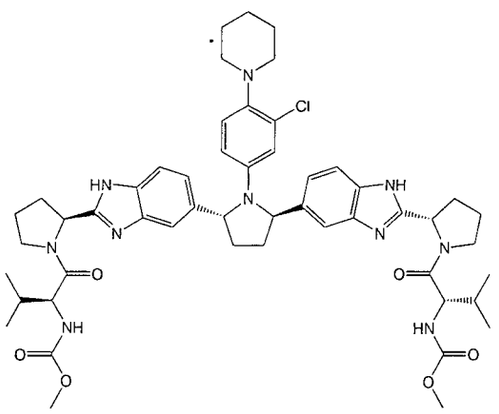


Ejemplo 255

[(2*S*)-1-(2-{5-[(2*R*,5*R*)-5-[2-(1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-

il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-1-{4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenil}pirrolidin-2-il]-1*H*-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

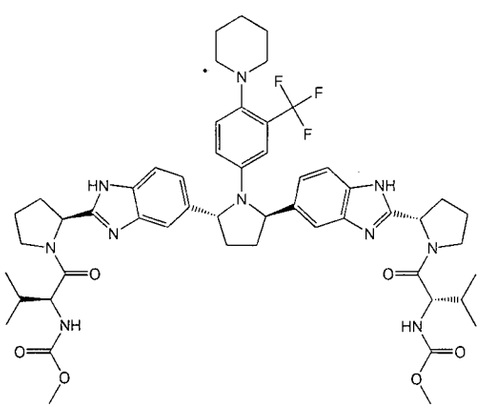
MS (ESI; M+H) m/z = 959,6



Ejemplo 256

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

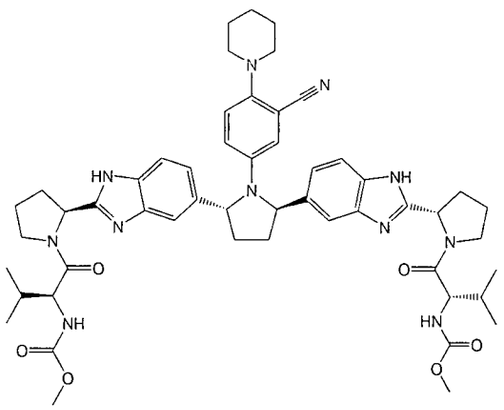
(ESI+) m/z 949,5 (M+H)+



Ejemplo 257

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

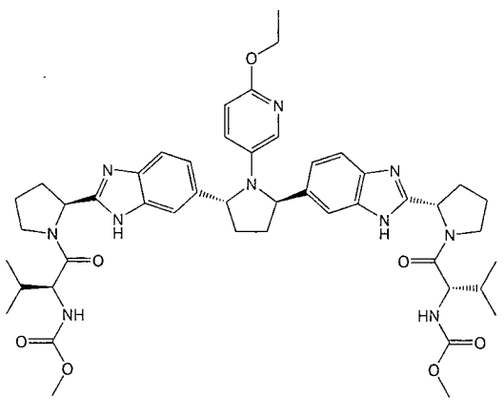
(ESI+) m/z 983,5 (M+H)+



Ejemplo 258

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

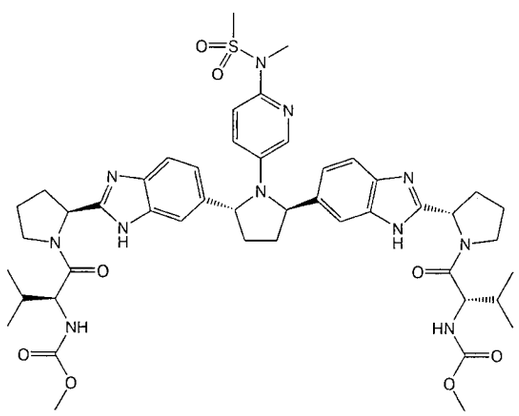
ESI+) m/z 940,4 (M+H)+



Ejemplo 259

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(6-etoxipiridin-3-il)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

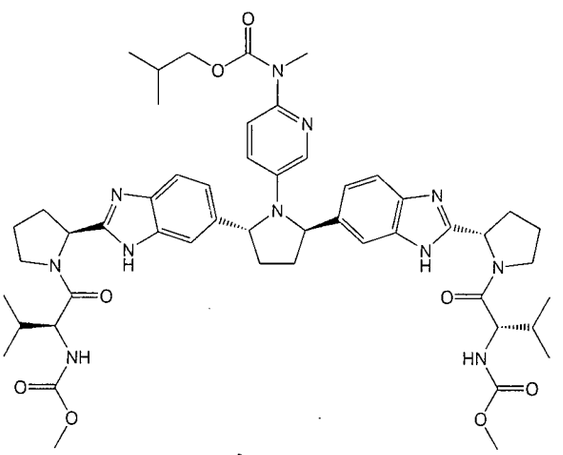
ESI+m/z 878 (M+H)+



Ejemplo 260

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}-1-{6-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

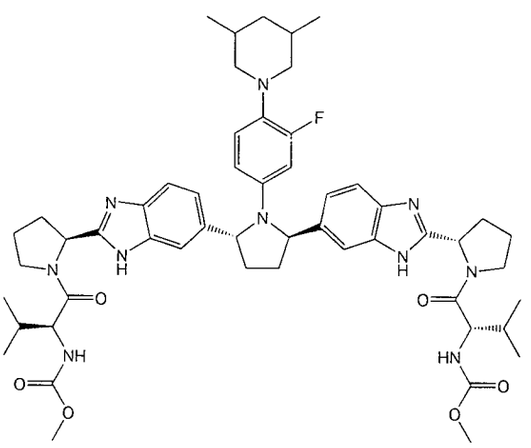
ESI+m/z 940 (M+H)+



Ejemplo 261

{5-[(2R,5R)-2,5-bis(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidin-1-il]piridin-2-il}metilcarbamato de2-metilpropilo

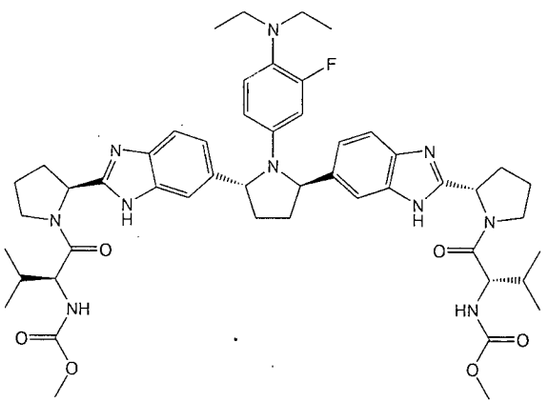
ESI+m/z 963 (M+H)+



Ejemplo 262

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-3-fluorofenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

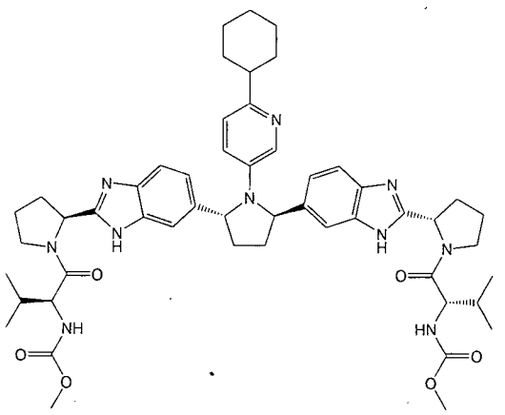
ESI+m/z 962 (M+H)+



Ejemplo 263

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(dietilamino)-3-fluorofenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

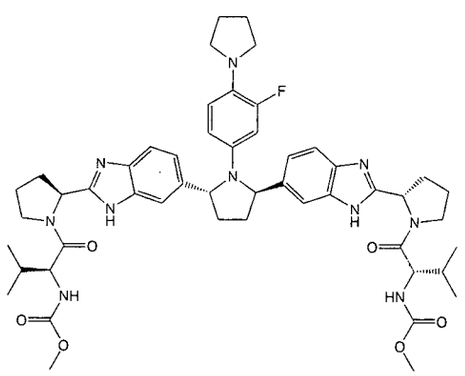
ESI+m/z 922 (M+H)+



Ejemplo 264

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(6-ciclohexilpiridin-3-il)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

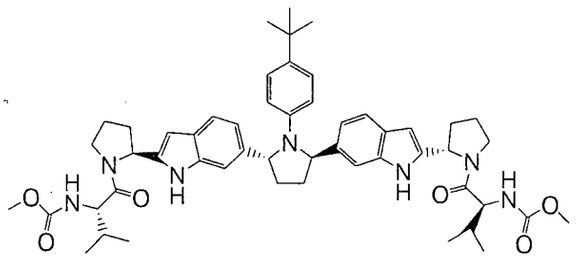
LC/MS : m/z 916,4 método TFA



Ejemplo 265

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[3-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

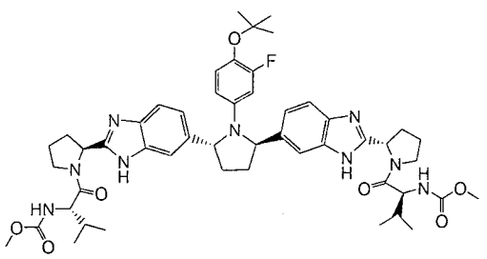
ESI+ (m/z): 919,4 (m+H)



Ejemplo 266

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*tert*-butilfenil)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-indol-6-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-indol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

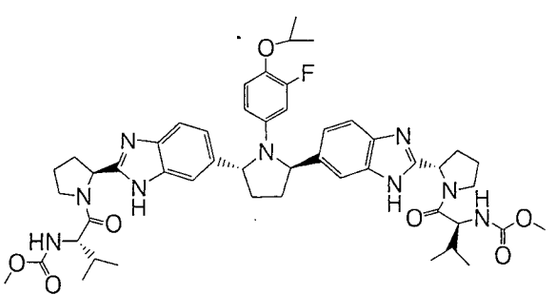
m/z= 886,5 (LC/MS)



Ejemplo 267

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-tert-butoxi-3-fluorofenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

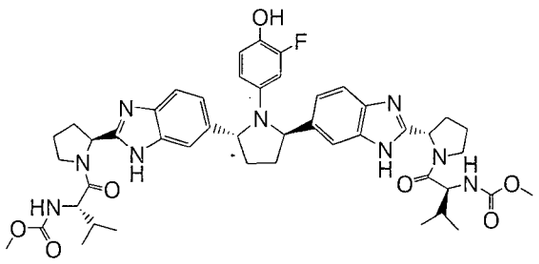
(ESI; M+H) m/z = 922,4



Ejemplo 268

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[3-fluoro-4-(propan-2-iloxi)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

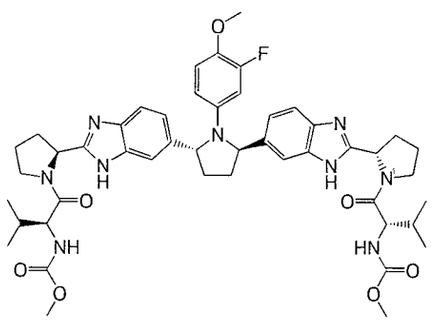
(ESI; M+H) m/z = 908,5



Ejemplo 269

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

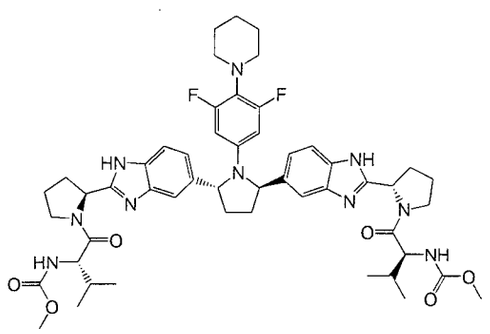
(ESI; M+H) m/z = 866,3



Ejemplo 270

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

(ESI; M+H) m/z = 880



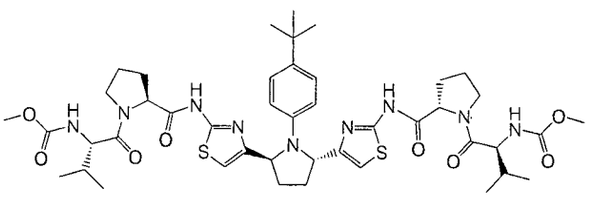
Ejemplo 271

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

(ESI; M+H) m/z = 952

1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) □ ppm 0,73 - 0,90 (m, 12 H) 1,32 - 2,28 (m, 20 H) 2,76 (s,

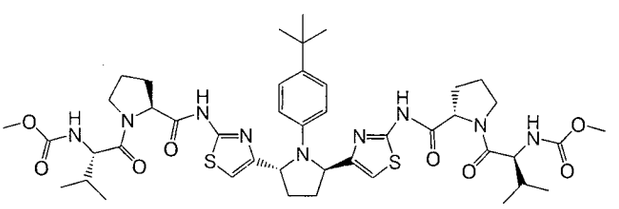
4 H) 3,54 (s, 6 H) 3,82 (s, 4 H) 3,99 - 4,12 (m, 2 H) 5,10 - 5,20 (m, 2 H) 5,36 (d, J=7,59 Hz, 2 H) 5,83 - 5,95 (m, 2 H) 7,01 - 7,14 (m, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,26 - 7,33 (m, 3 H) 7,41 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 12,01 - 12,31 (m, 2 H); MS (ESI; M+H) m/z = 951,5.



Ejemplo 272

([(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{1,3-tiazol-4,2-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

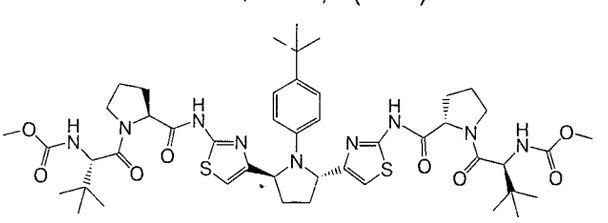
ESI m/z 908,4 (M+H)



Ejemplo 273

([(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{1,3-tiazol-4,2-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

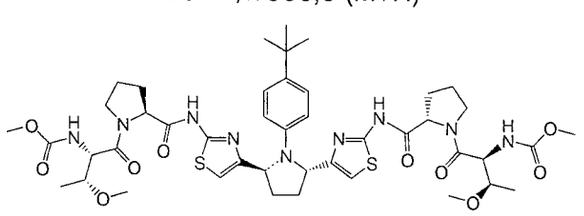
ESI m/z 908,4 (M+H)



Ejemplo 274

([(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{1,3-tiazol-4,2-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

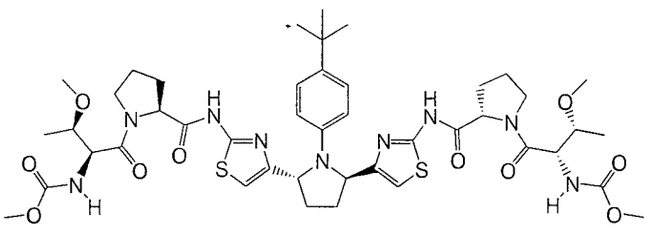
ESI m/z 936,5 (M+H)



Ejemplo 275

([(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{1,3-tiazol-4,2-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S,3R)-3-metoxi-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

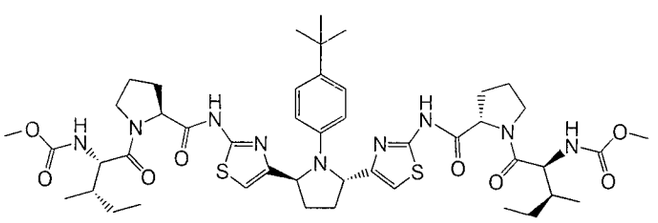
ESI m/z 940,5 (M+H)



Ejemplo 276

([(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{1,3-tiazol-4,2-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S,3R)-3-metoxi-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

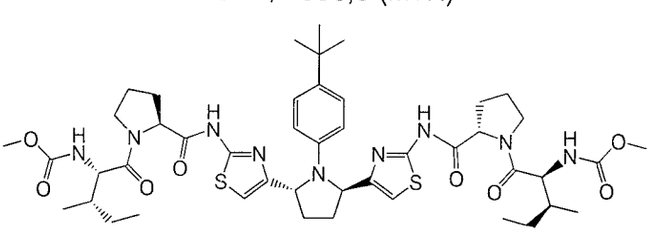
ESI m/z 940,5 (M+H)



Ejemplo 277

([(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{1,3-tiazol-4,2-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S,3S)-3-metil-1-oxopentan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

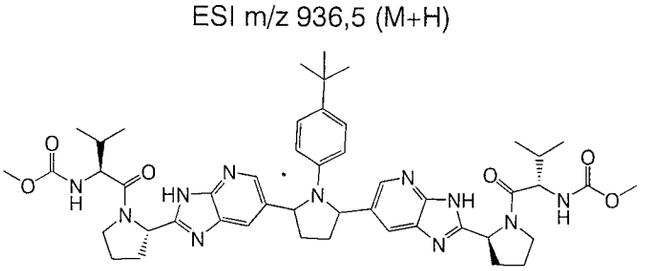
ESI m/z 936,5 (M+H)



Ejemplo 278

([(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{1,3-tiazol-4,2-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S,3S)-3-metil-1-oxopentan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

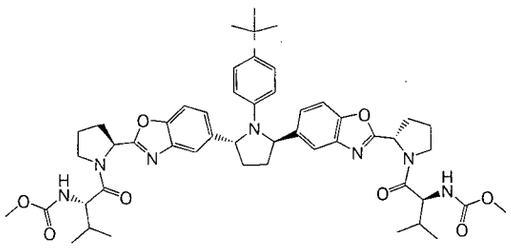
ESI m/z 936,5 (M+H)



Ejemplo 279

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[1-(4-tert-butilfenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}pirrolidin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

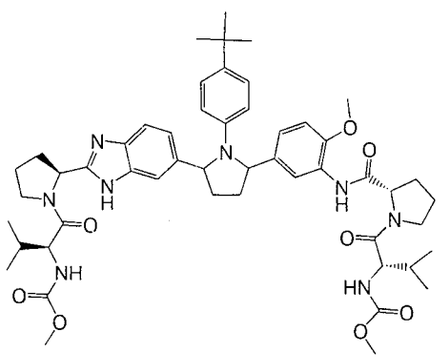
LCMS m/z 890 (M+H)



Ejemplo 280

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1,3-benzoxazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1,3-benzoxazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

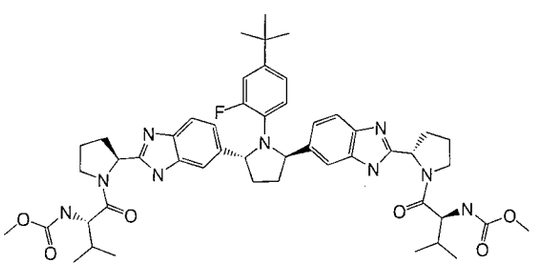
ESI+:(M+H): 890,5



Ejemplo 281

N-(metoxicarbonil)-L-valil-N-{5-[1-(4-tert-butilfenil)-5-(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidin-2-il]-2-metoxifenil}-L-prolinamida

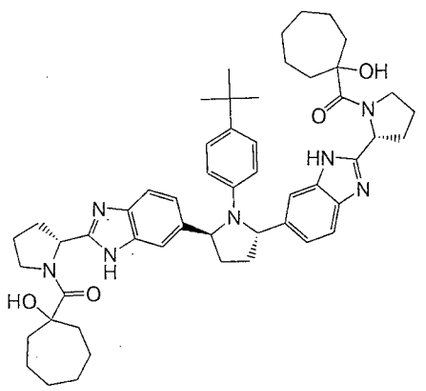
ESI+:(M+H): 921,5



Ejemplo 282

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-tert-butil-2-fluorofenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

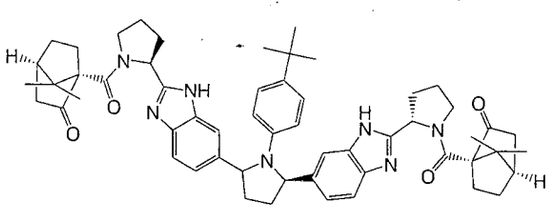
ESI+:(M+H): 906,4



Ejemplo 283

{[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-bencimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil]}bis[(1-hidroxiciclohéptil)metanona]

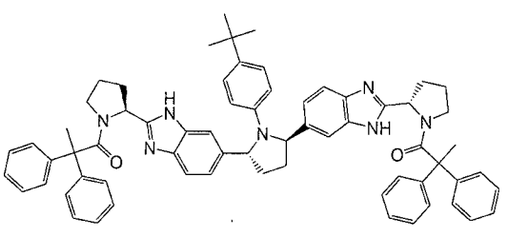
MS (ESI) ion positivo 854 $(M+H)^+$.



Ejemplo 284

(1S,4R,1'S,4'R)-1,1'-{[(2R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-bencimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diilcarbonil]}bis(7,7-dimetilbiciclo[2,2,1]heptan-2-ona)

MS (ESI) ion positivo 902 $(M+H)^+$.

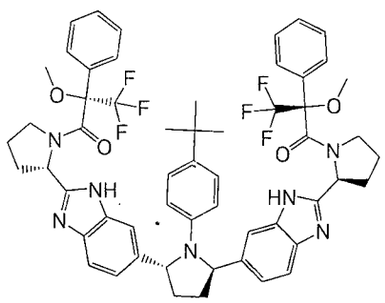


Ejemplo 285

1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-bencimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil]}bis(2,2-difenilpropan-1-ona)

MS (ESI) ion positivo $(M+H)^+$. no se observa pero

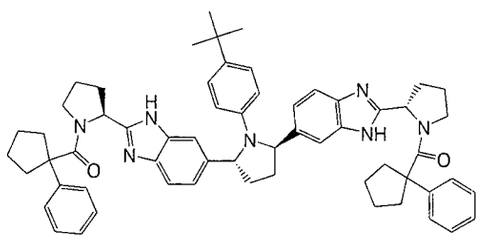
MS (APCI) ion positivo 990 $(M+H)^+$ se observa



Ejemplo 286

(2S,2'S)-1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-bencimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil]}bis(3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropan-1-ona)

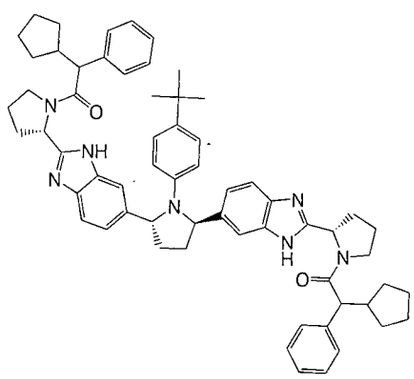
MS (ESI) ion positivo 1006 $(M+H)^+$.



Ejemplo 287

{[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-bencimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil]}bis[(1-fenilciclopentil)metanona]

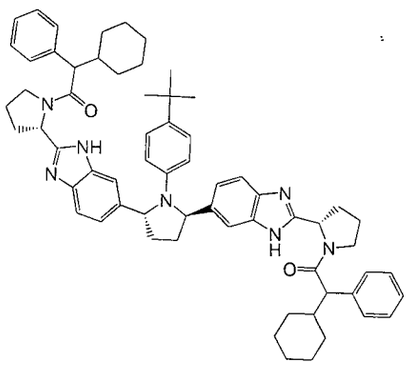
MS (ESI) ion positivo 918,6 $(M+H)^+$.



Ejemplo 288

1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-bencimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil]}bis(2-ciclopentil-2-feniletanona)

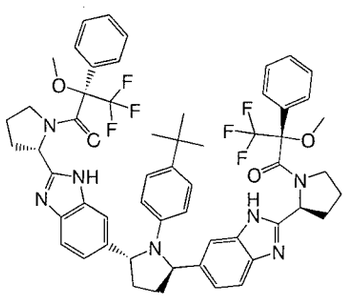
MS (ESI) ion positivo 946 $(M+H)^+$.



Ejemplo 289

1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-bencimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil]}bis(2-ciclohexil-2-feniletanona)

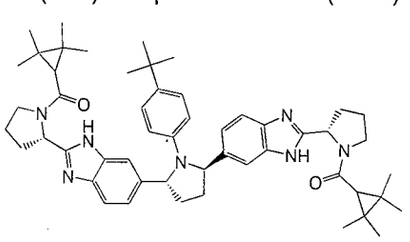
MS (ESI) ion positivo 974 $(M+H)^+$.



Ejemplo 290

(2R,2'R)-1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-bencimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil]}bis(3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropan-1-ona)

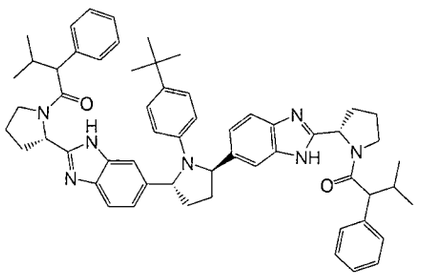
MS (ESI) ion positivo 1006 $(M+H)^+$.



Ejemplo 291

{[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-bencimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil]}bis[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metanona]

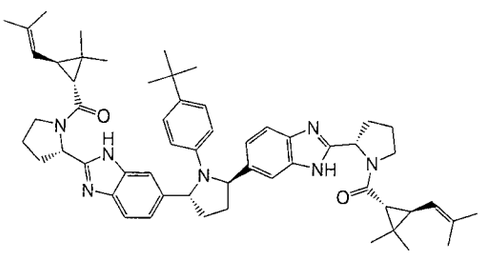
MS (ESI) ion positivo 822 $(M+H)^+$.



Ejemplo 292

1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-bencimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil]}bis(3-metil-2-fenilbutan-1-ona)

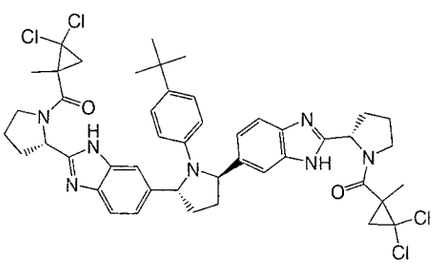
MS (ESI) ion positivo 893 $(M+NH_4-H_2O)^+$.



Ejemplo 293

{[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-bencimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil]}bis{[(1R,3R)-2,2-dimetil-3-(2-metilprop-1-en-1-il)ciclopropil]metanona}

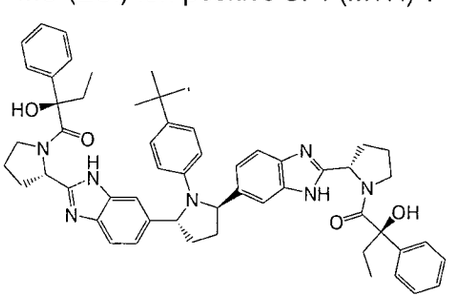
MS (ESI) ion positivo 874 $(M+H)^+$.



Ejemplo 294

{[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-bencimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil]}bis[(2,2-dicloro-1-metilciclopropil)metanona]

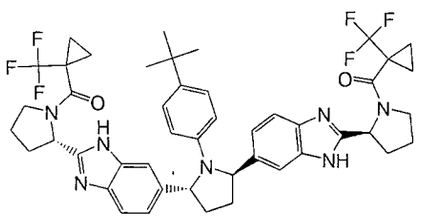
MS (ESI) ion positivo 874 $(M+H)^+$.



Ejemplo 295

(2R,2'R)-1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-bencimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil]}bis(2-hidroxi-2-fenilbutan-1-ona)

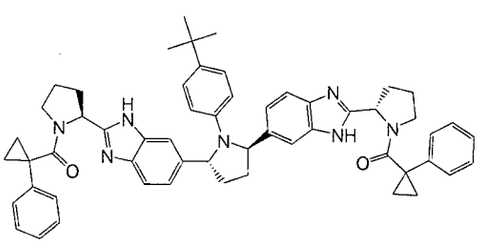
MS (ESI) ion positivo $(M+H)^+$.



Ejemplo 296

{[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-bencimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil]}bis{[1-(trifluorometil)ciclopropil]metanona}

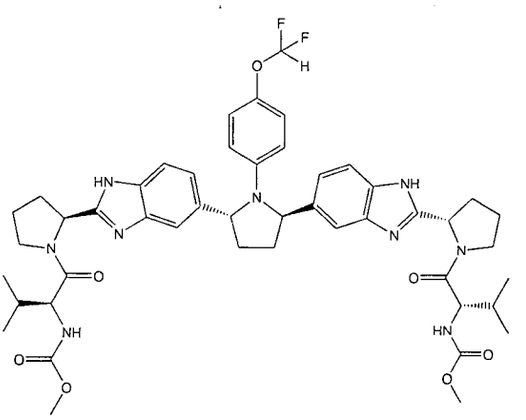
MS (ESI) ion positivo 846 $(M+H)^+$.



Ejemplo 297

{[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-bencimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil]}bis[(1-fenilciclopropil)metanona]

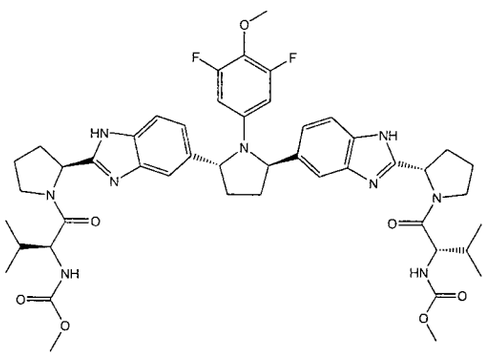
MS (ESI) ion positivo 862,5 $(M+H)^+$.



Ejemplo 298

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

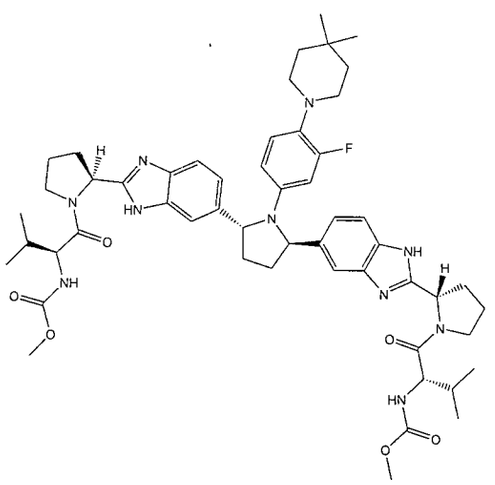
(ESI+) m/z 898,4 (M+H)+



Ejemplo 299

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

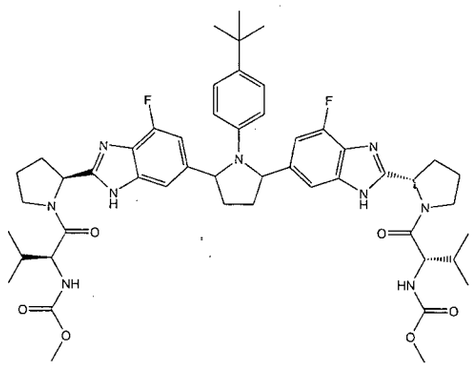
(ESI+) m/z 898,4 (M+H)+



Ejemplo 300

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-3-fluorofenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

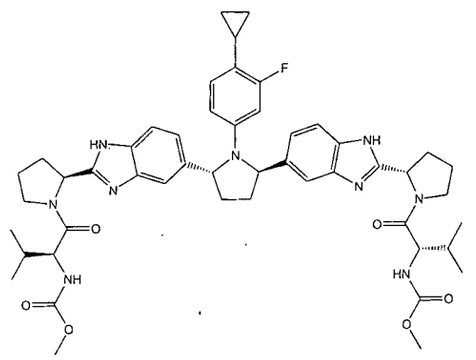
MS +ESI m/z (abundancia relativa) 962 (100, M+H); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,52 (d, J = 8,2, 1 H), 7,44 (d, J = 8,1, 1 H), 7,35 (d, J = 8,1, 3 H), 7,26 (s, 1 H), 7,14 (m, 2 H), 6,75 (s, 1 H), 6,12 (m, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 5,19 (s, 2 H), 4,12 (t, J = 8,4, 2 H), 3,88 (s, 4 H), 3,60 (s, 6 H), 2,70 (m, 5 H), 2,24 (s, 4 H), 1,99 (m, 7 H), 1,75 (s, 2 H), 1,46 (s, 3 H), 1,39 (s, 8 H), 0,89 (m, 20 H).



Ejemplo 301

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[1-(4-tert-butilfenil)-5-{4-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-4-fluoro-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

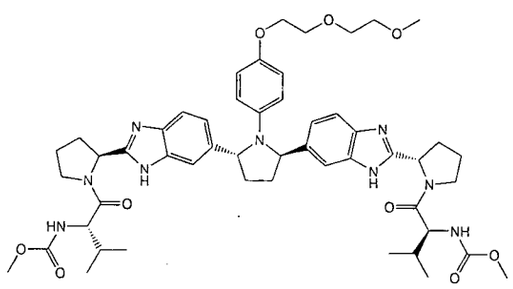
MS (ESI) *m/z* 924 $(M+H)^+$



Ejemplo 302

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

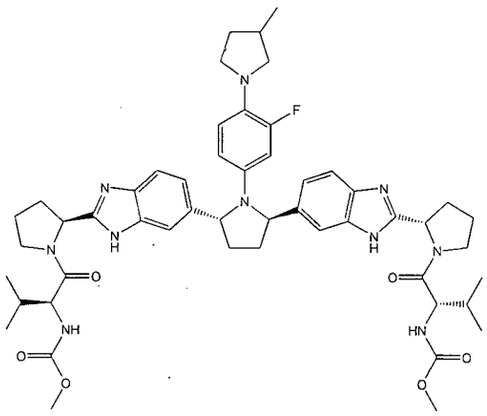
MS (ESI) *m/z* 891 $(M+H)^+$



Ejemplo 303

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}-1-{4-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]fenil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

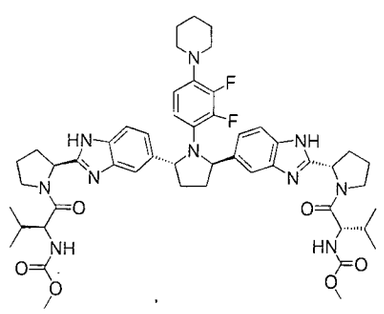
MS (ESI) *m/z* 950 $(M+H)^+$, 948 $(M-H)^+$.



Ejemplo 304

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[3-fluoro-4-(3-metilpirrolidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

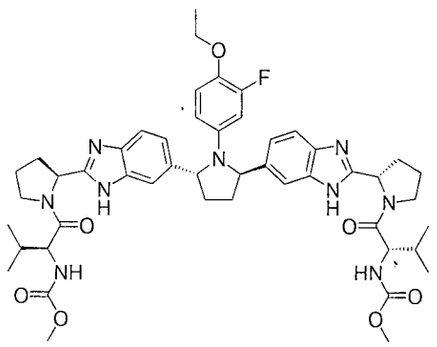
1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,76 - 0,89 (m, 12 H) 0,95 (d, J=6,72 Hz, 3 H) 1,62 - 1,72 (m, 2 H) 1,83 - 2,06 (m, 9 H) 2,09 - 2,24 (m, 6 H) 2,52 - 2,61 (m, 2 H) 2,91 - 3,15 (m, 4 H) 3,52 (s, 6 H) 3,74 - 3,86 (m, 4 H) 4,05 (t, J=8,35 Hz, 2 H) 5,08 - 5,17 (m, 2 H) 5,26 - 5,38 (m, 2 H) 5,97 - 6,10 (m, 2 H) 6,35 - 6,45 (m, 1 H) 7,01 - 7,08 (m, 2 H) 7,19 (s, 1 H) 7,25 - 7,32 (m, 3 H) 7,36 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=7,92 Hz, 1 H) 12,01 (s, 2 H).



Ejemplo 305

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

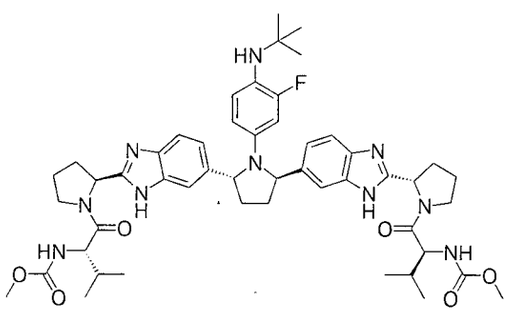
ESI+ (m/z): 951,5; 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,74 - 0,90 (m, 12 H) 1,35 - 1,41 (m, 2 H) 1,44 - 1,51 (m, 4 H) 1,73 - 1,83 (m, 2 H) 1,86 - 2,02 (m, 6 H) 2,14 - 2,23 (m, 4 H) 2,59 - 2,72 (m, 6 H) 3,53 (s, 6 H) 3,77 - 3,84 (m, 4 H) 3,97 - 4,10 (m, 2 H) 5,06 - 5,18 (m, 2 H) 5,46 - 5,56 (m, 2 H) 6,36 - 6,47 (m, 2 H) 7,03 - 7,11 (m, 2 H) 7,23 - 7,45 (m, 6 H) 11,95 - 12,10 (m, 2 H)



Ejemplo 306

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-(4-etoxi-3-fluorofenil)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

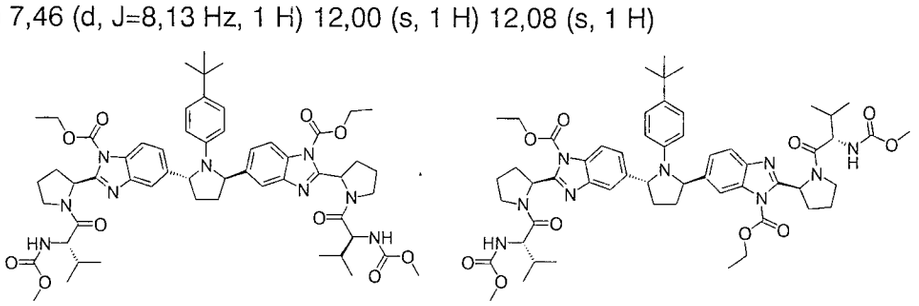
ESI+ (m/z): 894,4



Ejemplo 307

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(*tert*-butilamino)-3-fluorofenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

ESI+ (m/z): 922; 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,75 - 0,90 (m, 12 H) 0,97 (s, 9 H) 1,61 - 1,71 (m, 2 H) 1,83 - 2,04 (m, 6 H) 2,12 - 2,23 (m, 4 H) 3,52 (s, 6 H) 3,76 - 3,86 (m, 4 H) 4,01 - 4,08 (m, 2 H) 5,09 - 5,17 (m, 2 H) 5,27 - 5,37 (m, 2 H) 5,98 - 6,07 (m, 2 H) 6,56 - 6,66 (m, 1 H) 7,06 (t, J=7,92 Hz, 2 H) 7,19 (s, 1 H) 7,27 (d, J=9,00 Hz, 3 H) 7,38 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=8,13 Hz, 1 H) 12,00 (s, 1 H) 12,08 (s, 1 H)



Ejemplo 308

5-{(2*R*,5*R*)-1-(4-*tert*-butilfenil)-5-[1-(etoxicarbonil)-2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-L-

valil]pirrolidin-2-il}-1*H*-bencimidazol-5-il]pirrolidin-2-il}-2-{1-[*N*-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1*H*-bencimidazol-1-carboxilato de etilo

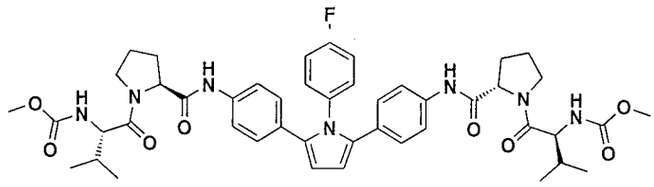
y

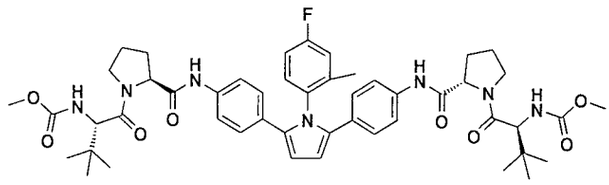
5-{(2*R*,5*R*)-1-(4-*tert*-butilfenil)-5-[1-(etoxicarbonil)-2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1*H*-bencimidazol-6-il]pirrolidin-2-il}-2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1*H*-bencimidazol-1-carboxilato de etilo

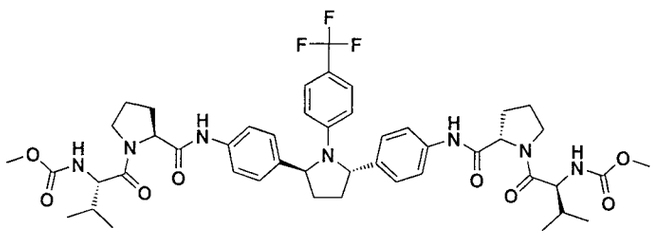
ESI+ (m/z): 1032,5; 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,70 - 1,04 (m, 12 H) 1,08 (s, 9 H) 1,33 - 1,46 (m, 6 H) 1,65 - 1,77 (m, 2 H) 1,81 - 2,13 (m, 8 H) 2,20 - 2,28 (m, 2 H) 2,55 - 2,62 (m, 2 H) 3,53 (d, J=4,23 Hz, 6 H) 3,80 - 3,92 (m, 4 H) 4,04 - 4,13 (m, 2 H) 4,41 - 4,59 (m, 4 H) 5,38 - 5,49 (m, 2 H) 5,66 - 5,76 (m, 2 H) 6,17 - 6,33 (m, 2 H) 6,82 - 7,00 (m, 3 H) 7,18 - 7,56 (m, 5 H) 7,75 - 7,91 (m, 2 H)

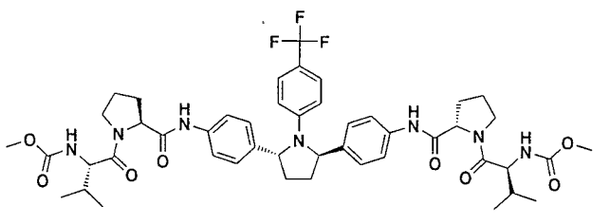
Los compuestos del título de los Ejemplos 52, 53, 54, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 74, 75, 76, 77, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 99, 101, 102, 103, 109, 110, 111, 112, 113, 117, 121, 122, 123, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 144, 145, 146, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 159, 160, 161, 162, 163, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 173, 176, 178, 179, 180, 181, 183, 184, 185, 186, 188, 189, 191, 192, 194, 195, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 205, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 224, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 240, 241, 242, 245, 247, 248, 250, 251, 252, 254, 256, 257, 258, 262, 263, 264, 266, 267, 268, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 282, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 305, y 306 mostraron un valor de EC_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%. Los compuestos del título de los Ejemplos 51, 55, 56, 57, 70, 71, 72, 73, 78, 98, 100, 108, 114, 115, 116, 119, 120, 133, 134, 142, 143, 147, 164, 172, 174, 182, 196, 204, 206, 222, 223, 225, 239, 244, 249, 253, 259, 261, 265, 281, 287, 288, 292, 303, 304, 307, y 308 mostraron un valor de EC_{50} de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1 nM en ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%. Los compuestos del título de los Ejemplos 92, 105, 106, 107, 118, 124, 158, 165, 175, 177, 187, 190, 193, 213, 232, 243, 246, 255, 260, 269, 279, 280, 283, 284, 285, 286, 289, 290, 291, y 293 mostraron un valor de EC_{50} de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 100 nM en ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%.

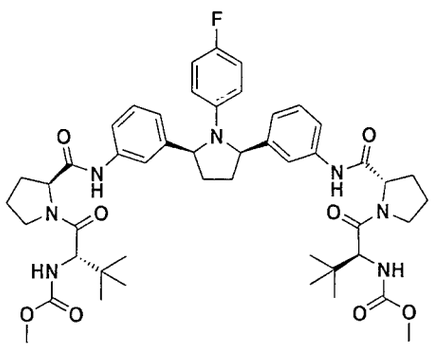
Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar de acuerdo a los procedimientos descritos precedentemente:

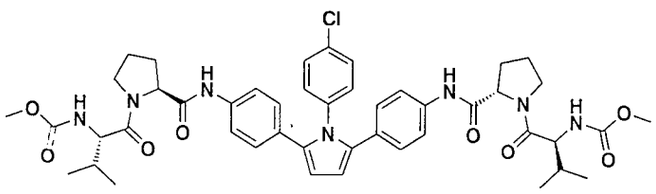


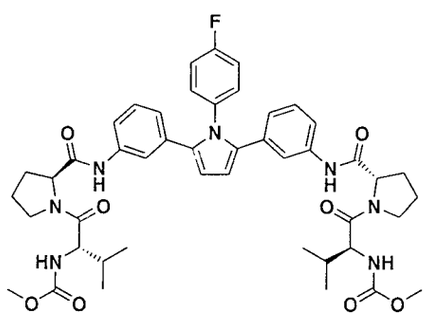


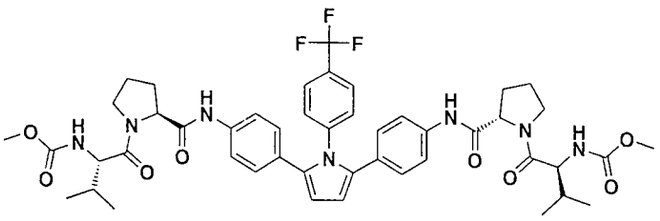


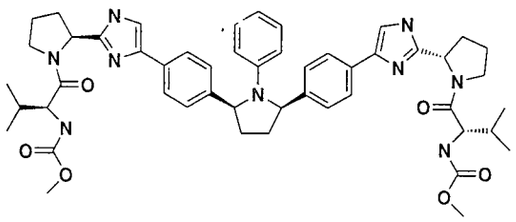


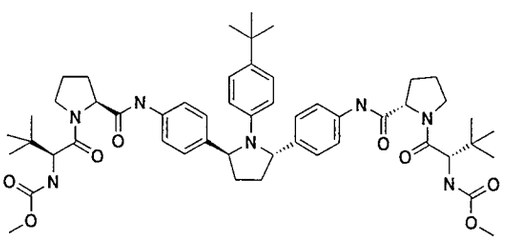


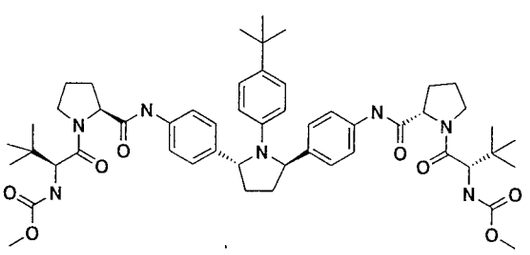


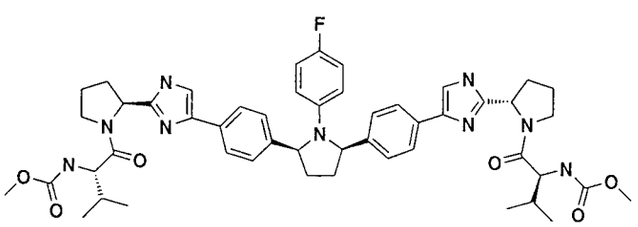


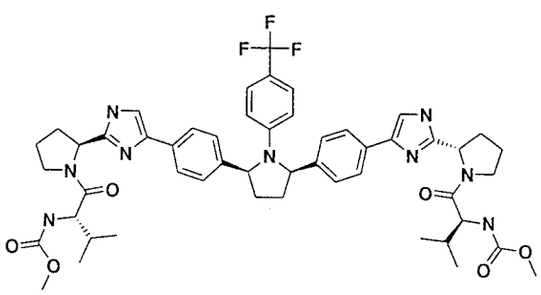


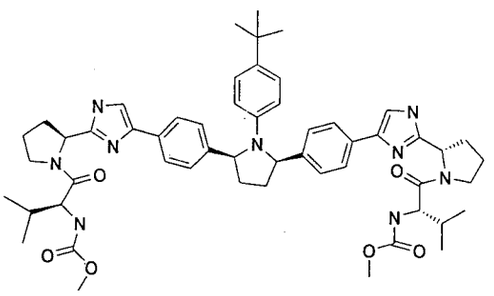


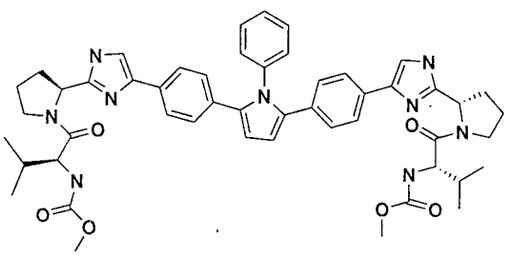


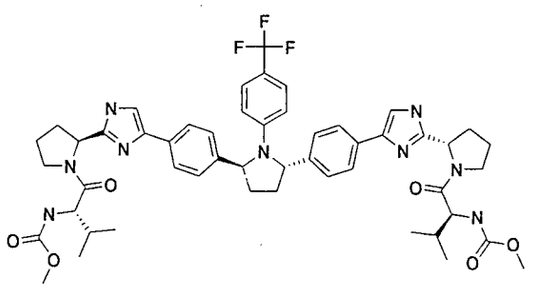


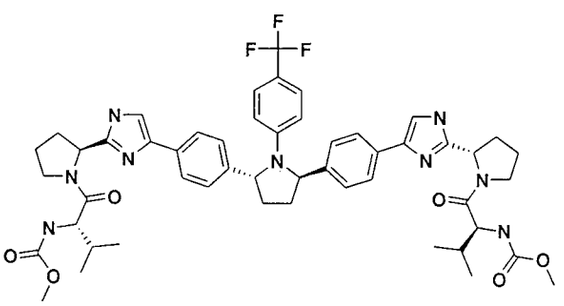


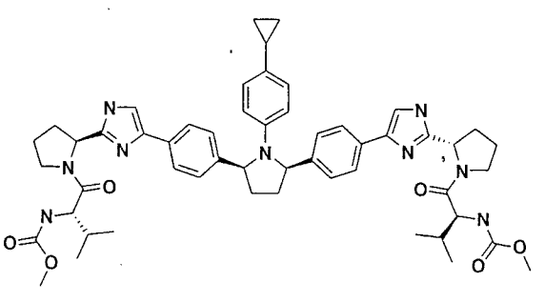


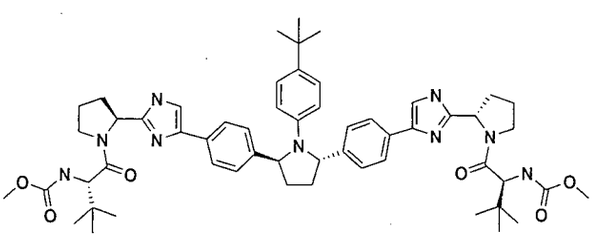


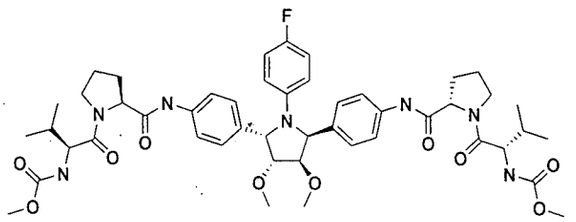


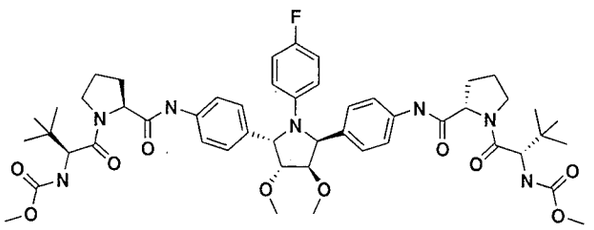


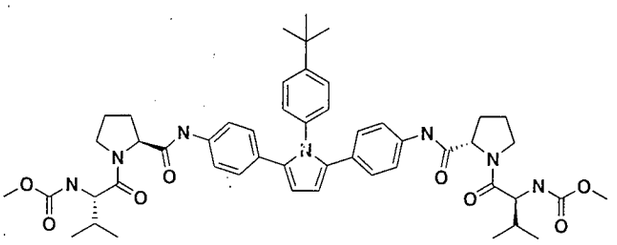


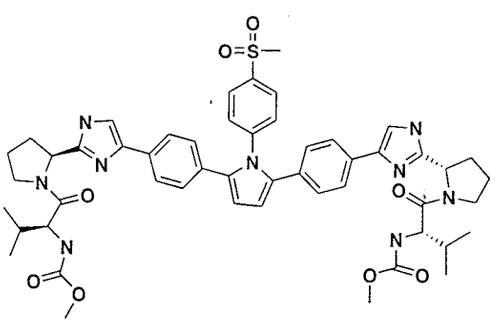


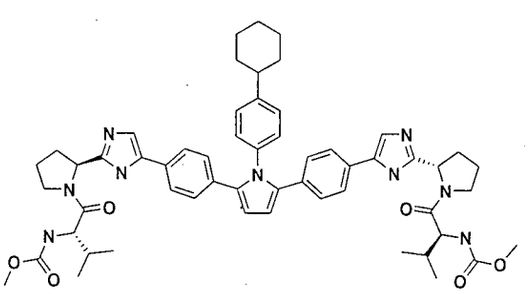


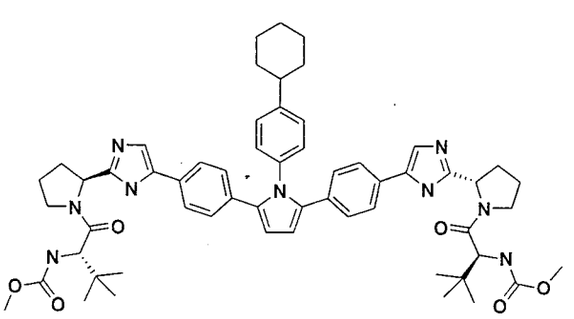


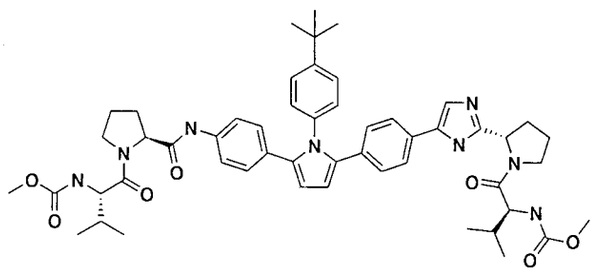


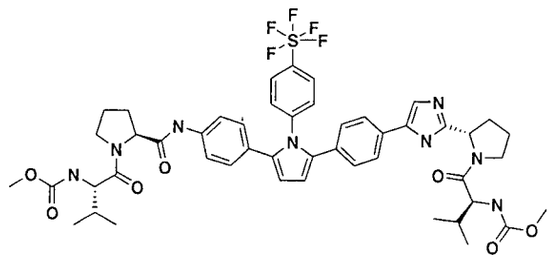


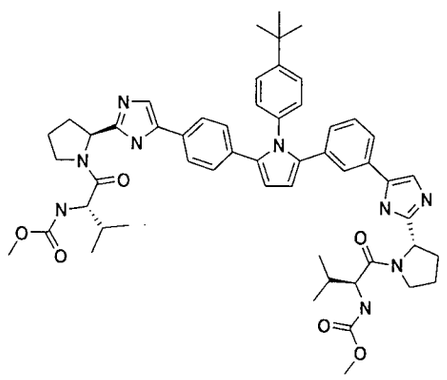


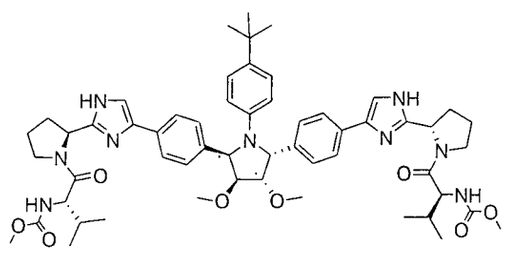


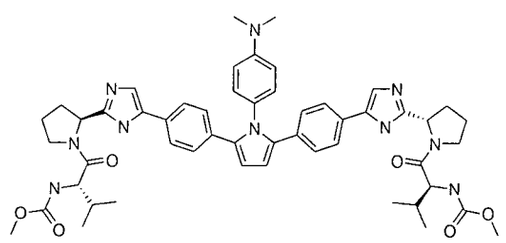








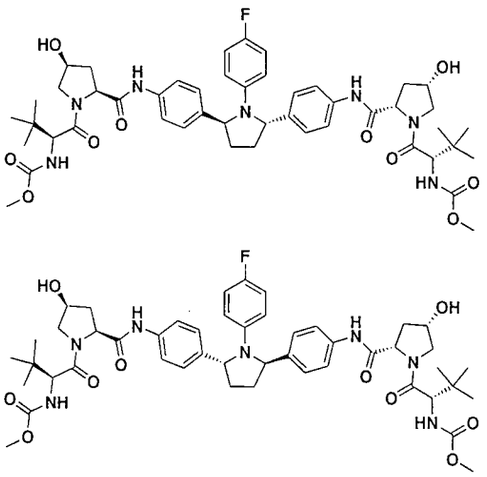




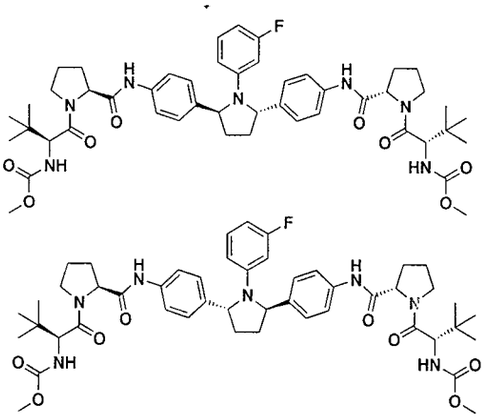
Al evaluarse utilizando ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%, cada uno de los compuestos que se han enumerado mostró un valor de EC_{50} menor a 1 nM.

Además, las siguientes mezclas de estereoisómeros se prepararon de acuerdo a procedimientos similares a los que se han descrito, donde cada compuesto en cada mezcla de estereoisómero puede aislarse fácilmente utilizando cromatografía quiral u

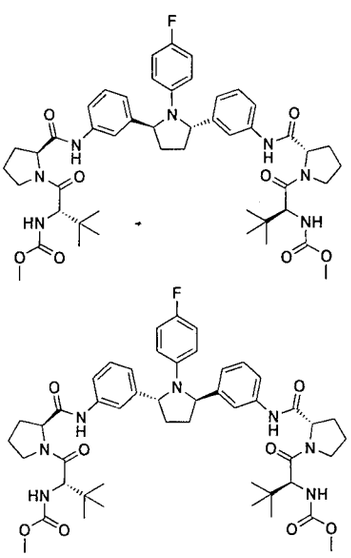
otros métodos adecuados según lo aprecien los especialistas en la materia y, por lo tanto, la presente invención también incluye cada compuesto en estas mezclas de estereoisómeros:



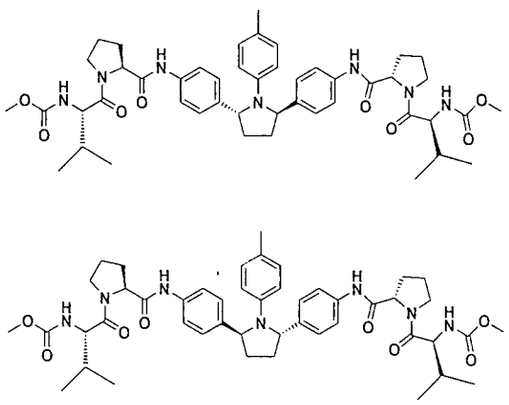
mezcla 1



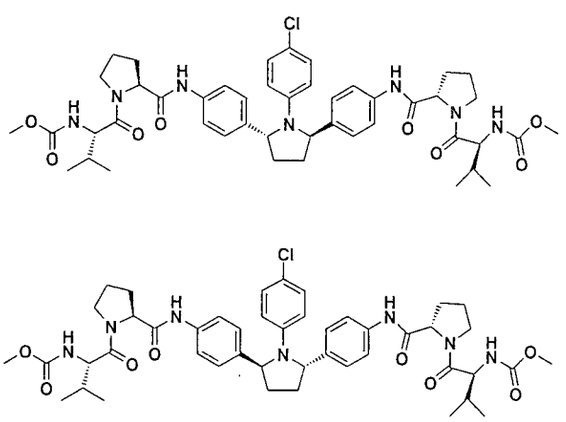
mezcla 2



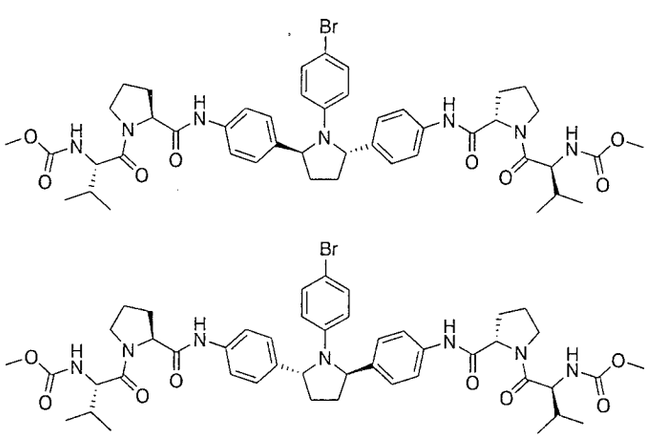
mezcla 3



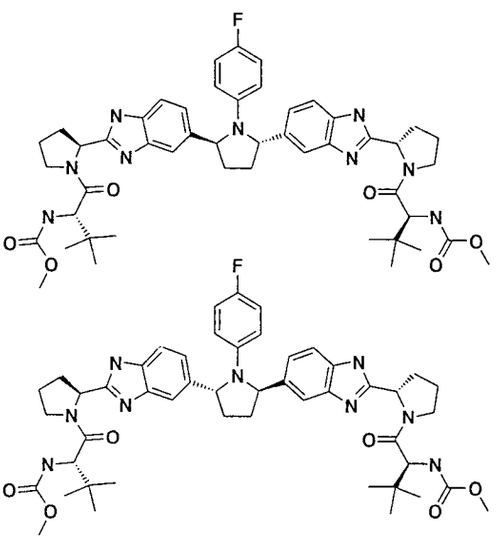
mezcla 4



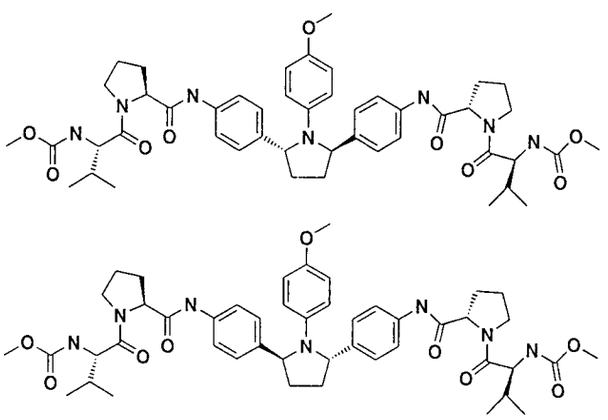
mezcla 5



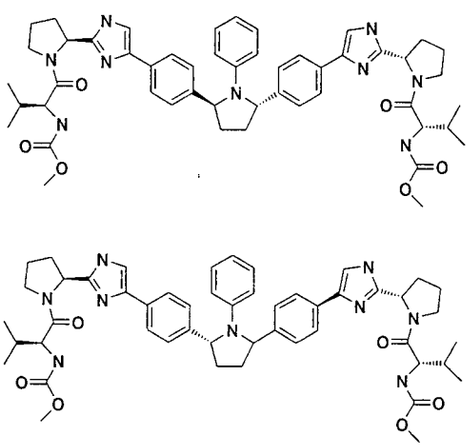
mezcla 6



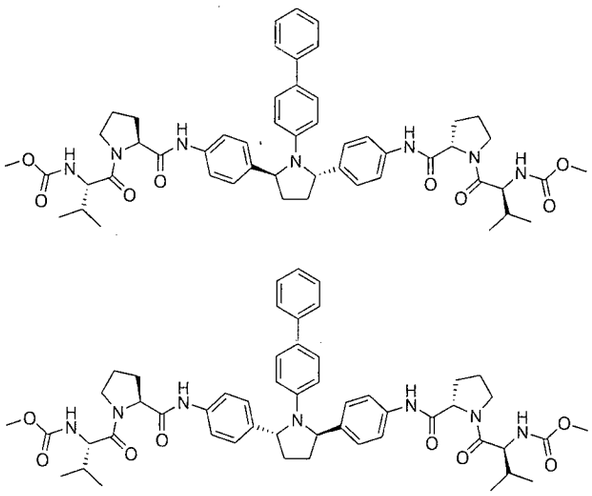
mezcla 7



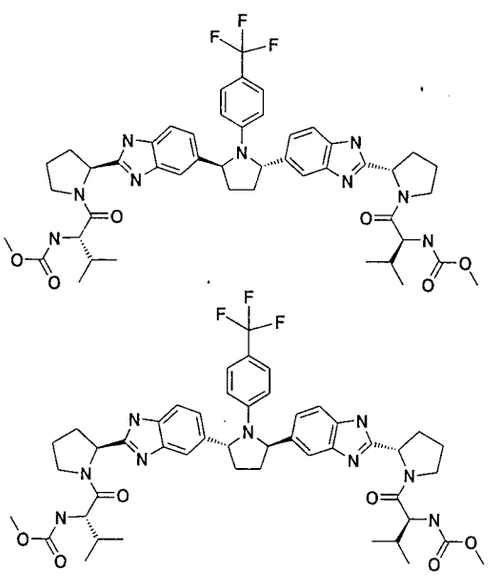
mezcla 8



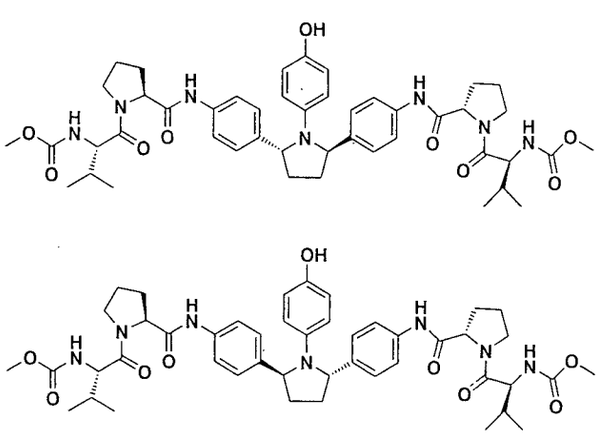
mezcla 9



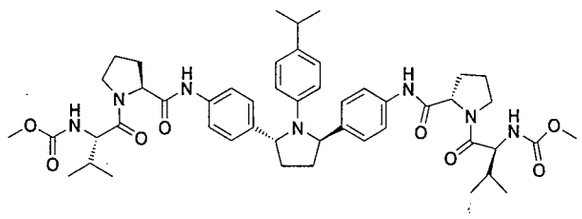
mezcla 10

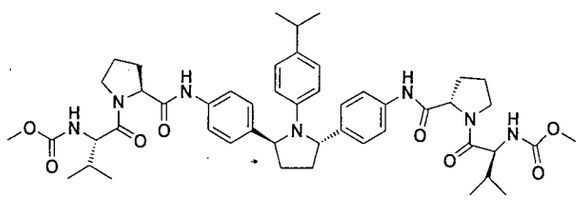


mezcla 11

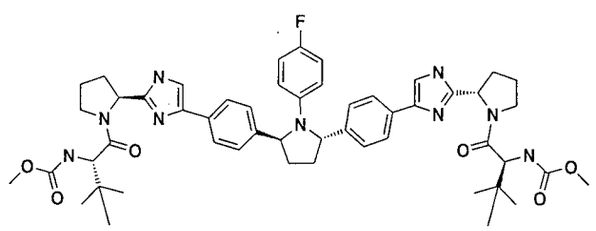


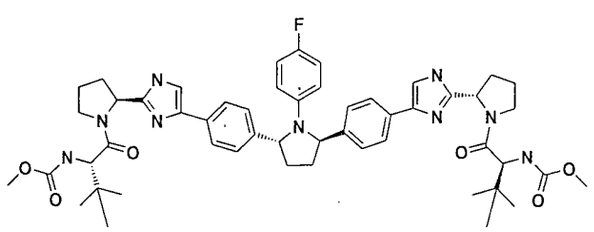
mezcla 12



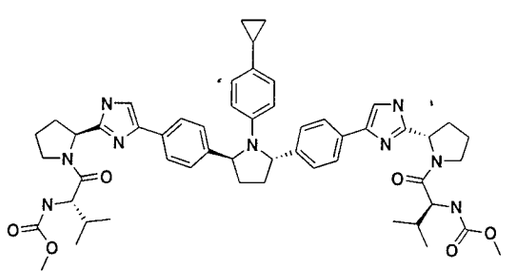


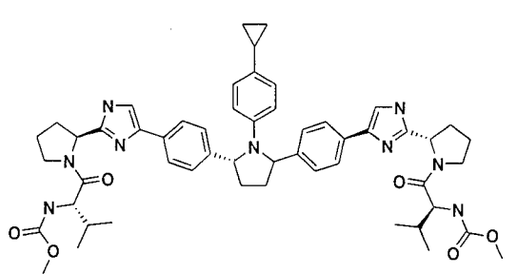
mezcla 13



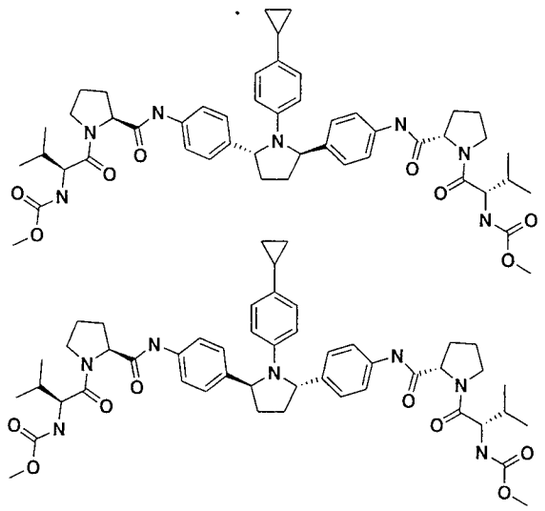


mezcla 14

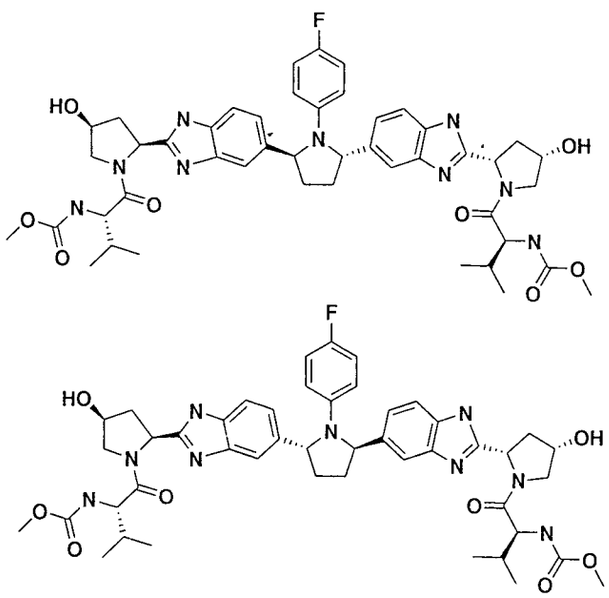




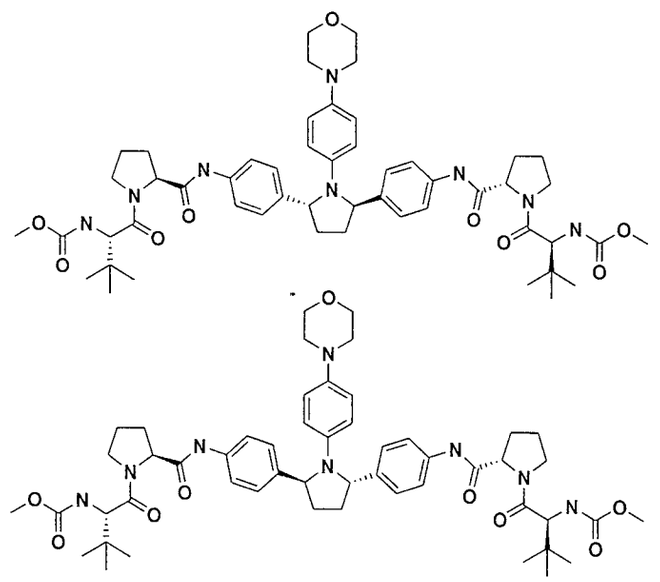
mezcla 15



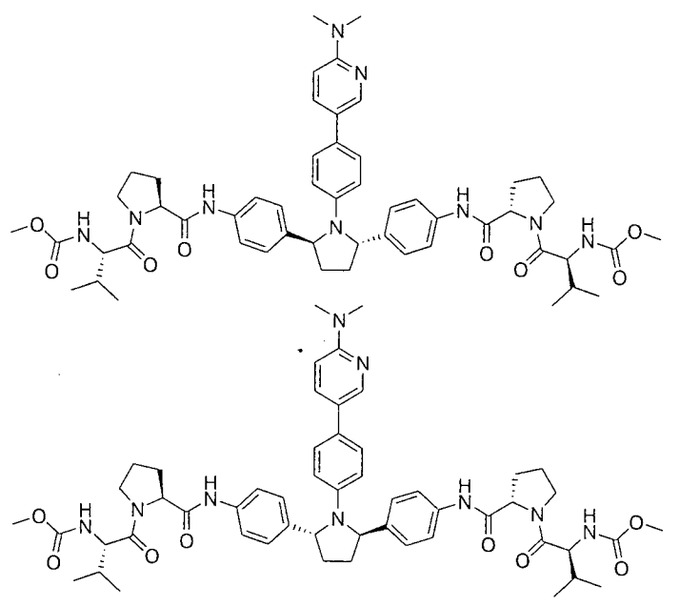
mezcla 16



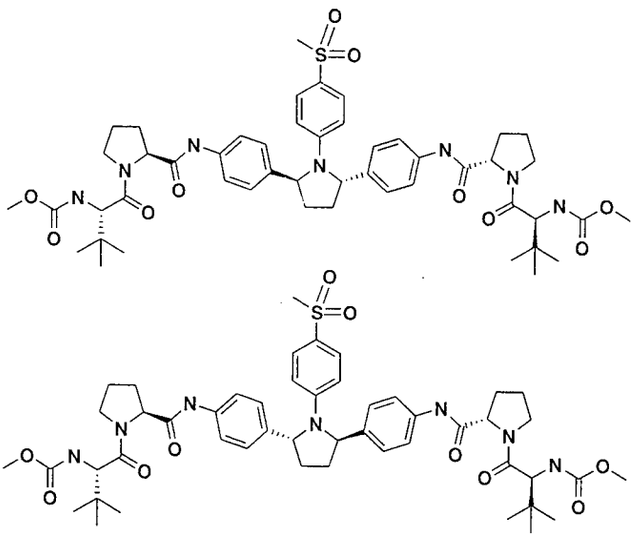
mezcla 17



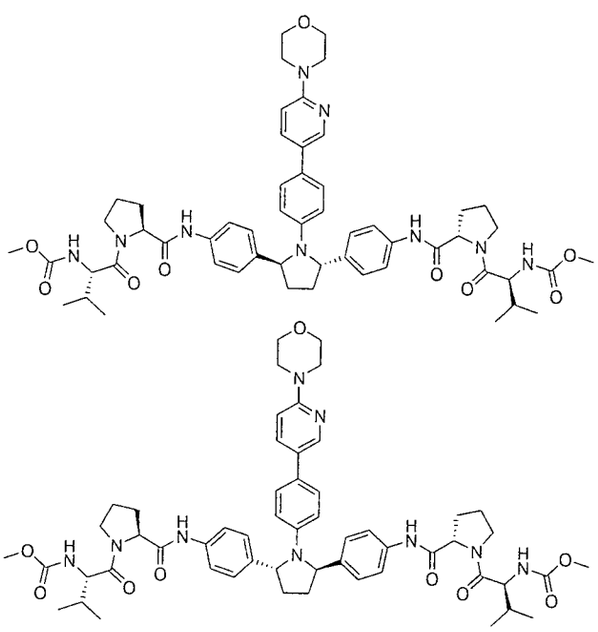
mezcla 18



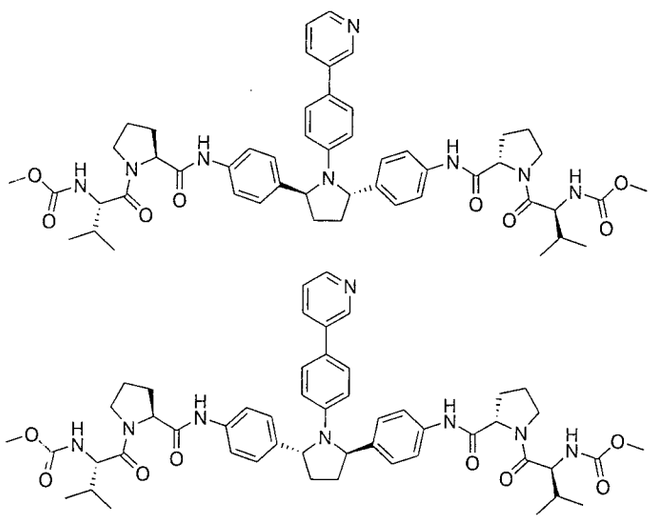
mezcla 19



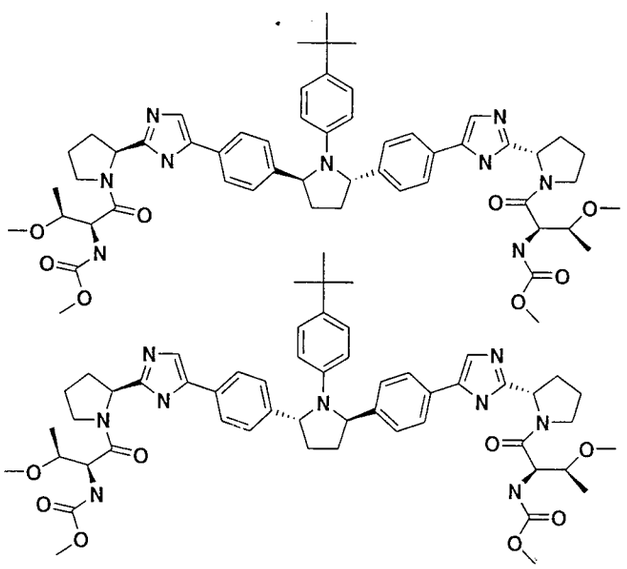
mezcla 20



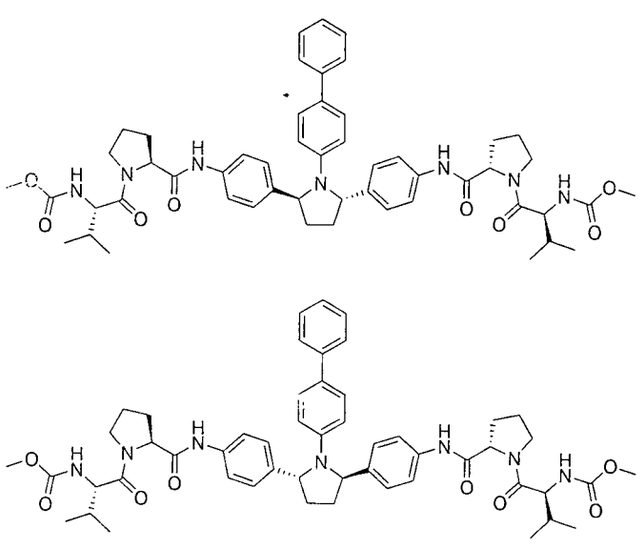
mezcla 21



mezcla 22



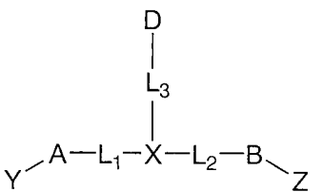
mezcla 23



mezcla 24

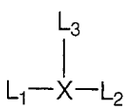
Cuando se evalúa utilizando ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%, cada una de las mezclas precedentes (excepto la mezcla 12) mostró un valor de EC_{50} menor a 1 nM. La mezcla 12 mostró un valor de EC_{50} de entre aproximadamente 1 a 10 nM en ensayos de replicones del VHC 1b-Con1 en presencia de FBS al 5%.

De la misma manera, pueden prepararse los siguientes compuestos de fórmula I de manera similar de acuerdo con los esquemas y procedimientos que se han descrito,



I

donde A se selecciona de la Tabla 1a, B se selecciona de la Tabla 1b, D se selecciona de la Tabla 2, Y y Z se seleccionan en forma independiente entre sí de la Tabla 3, y



se selecciona de la Tabla 4, y A, B, D y X están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_A, y donde L_1, L_2, L_3 y R_A son como se describe precedentemente. Preferentemente, L_1, L_2 y L_3 son enlaces.

Tabla 1a. A

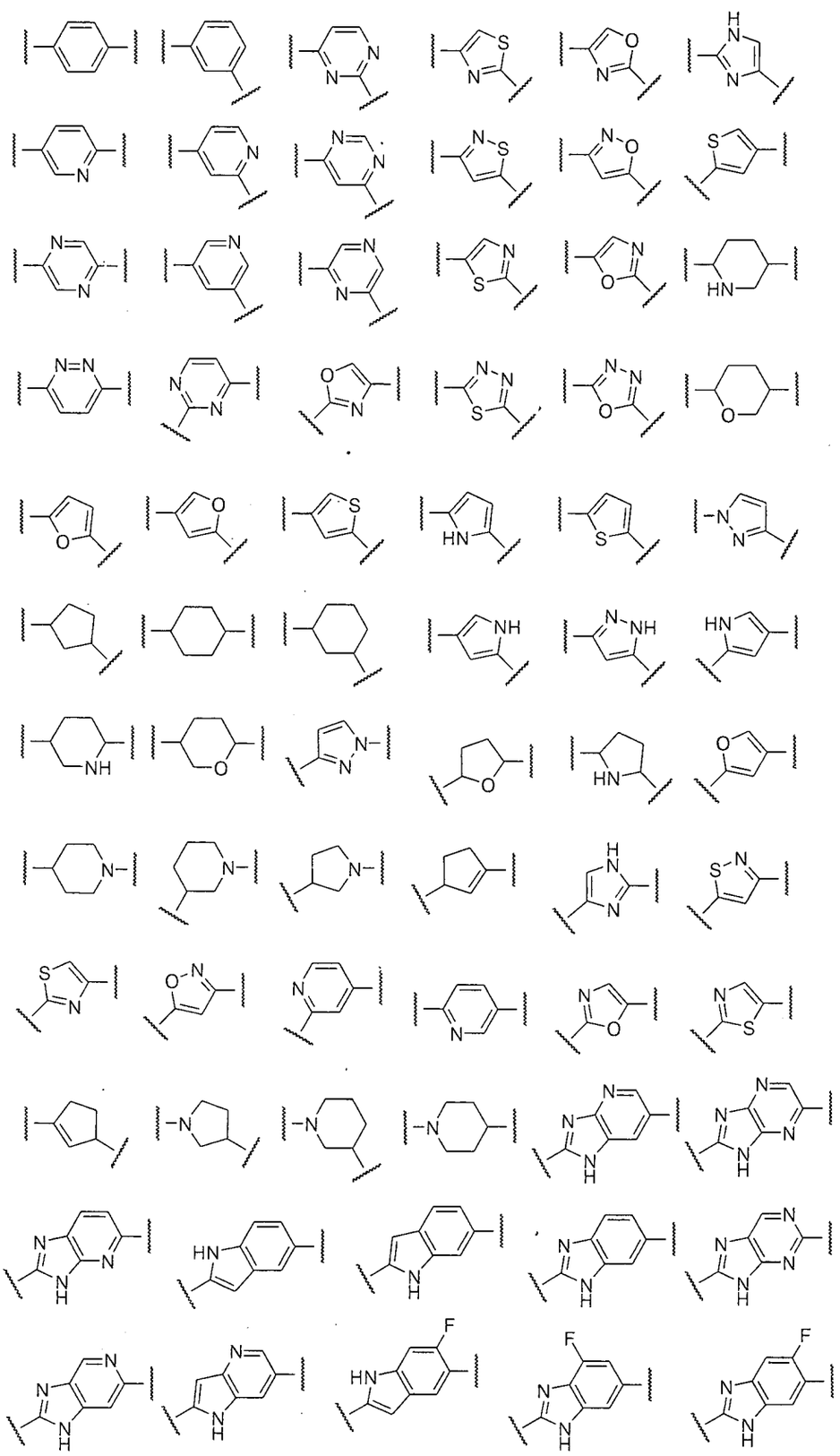


Tabla 1b. B

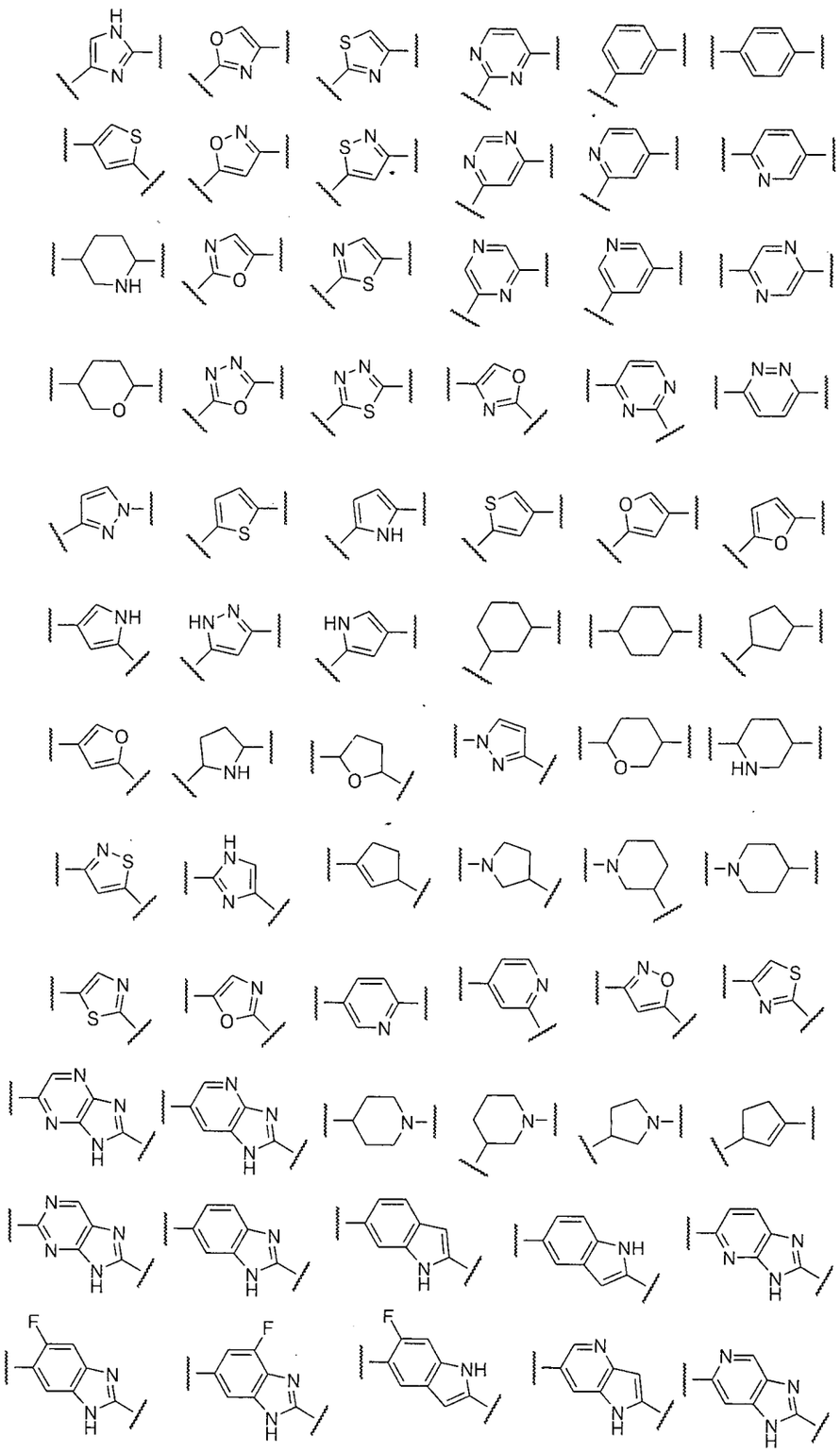


Tabla 2. D

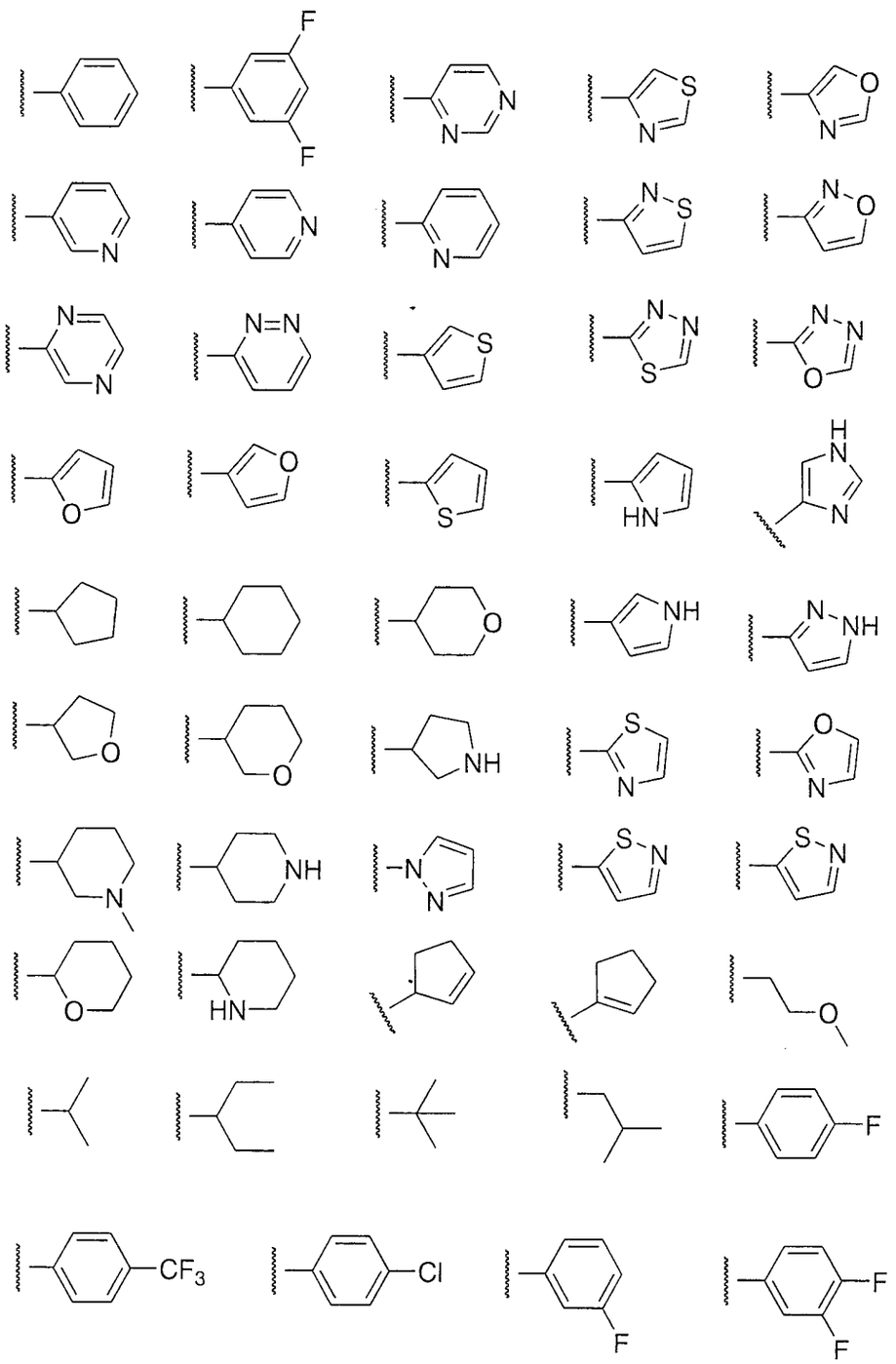


Tabla 3. Y y Z

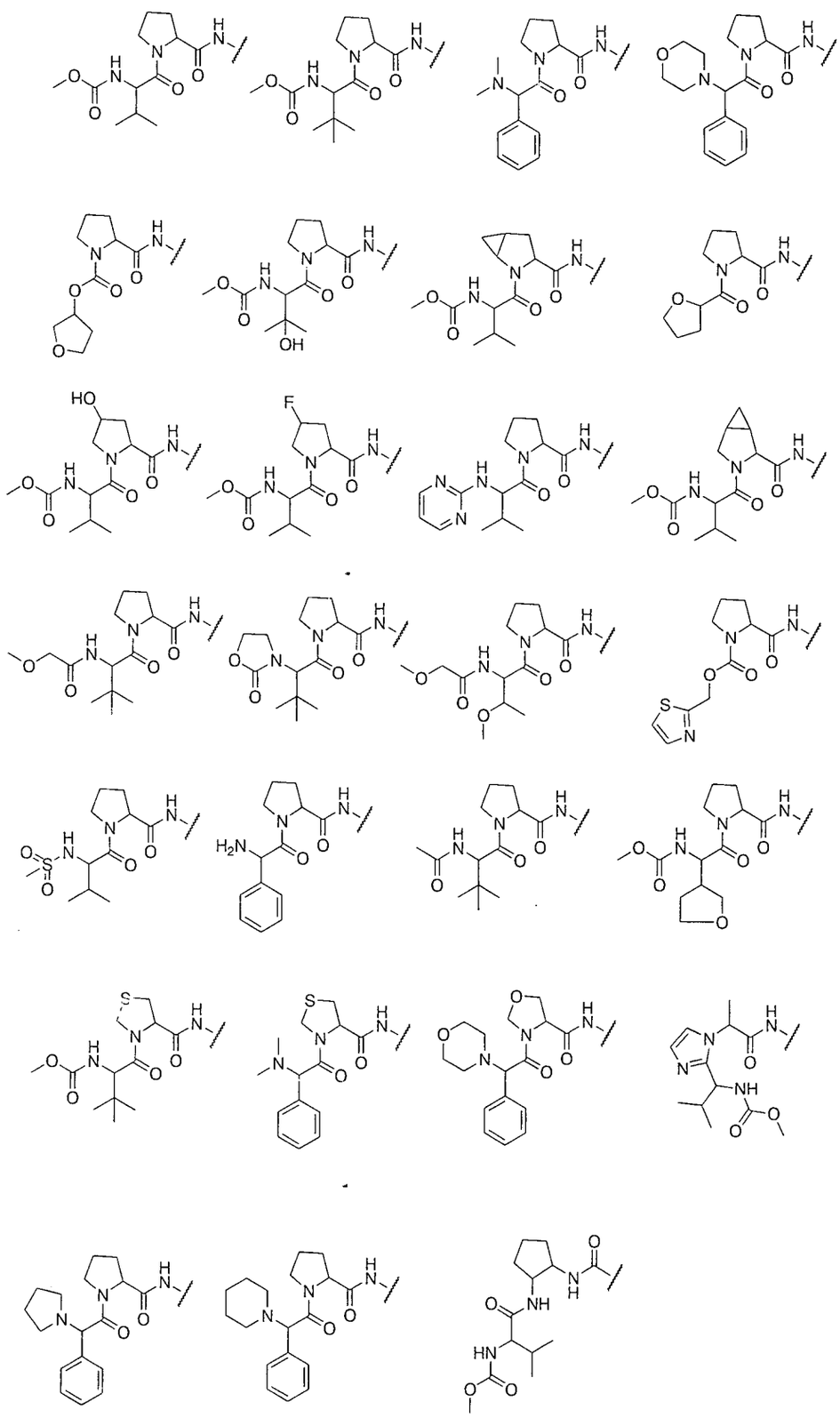


Tabla 3. Y y Z (continuación)

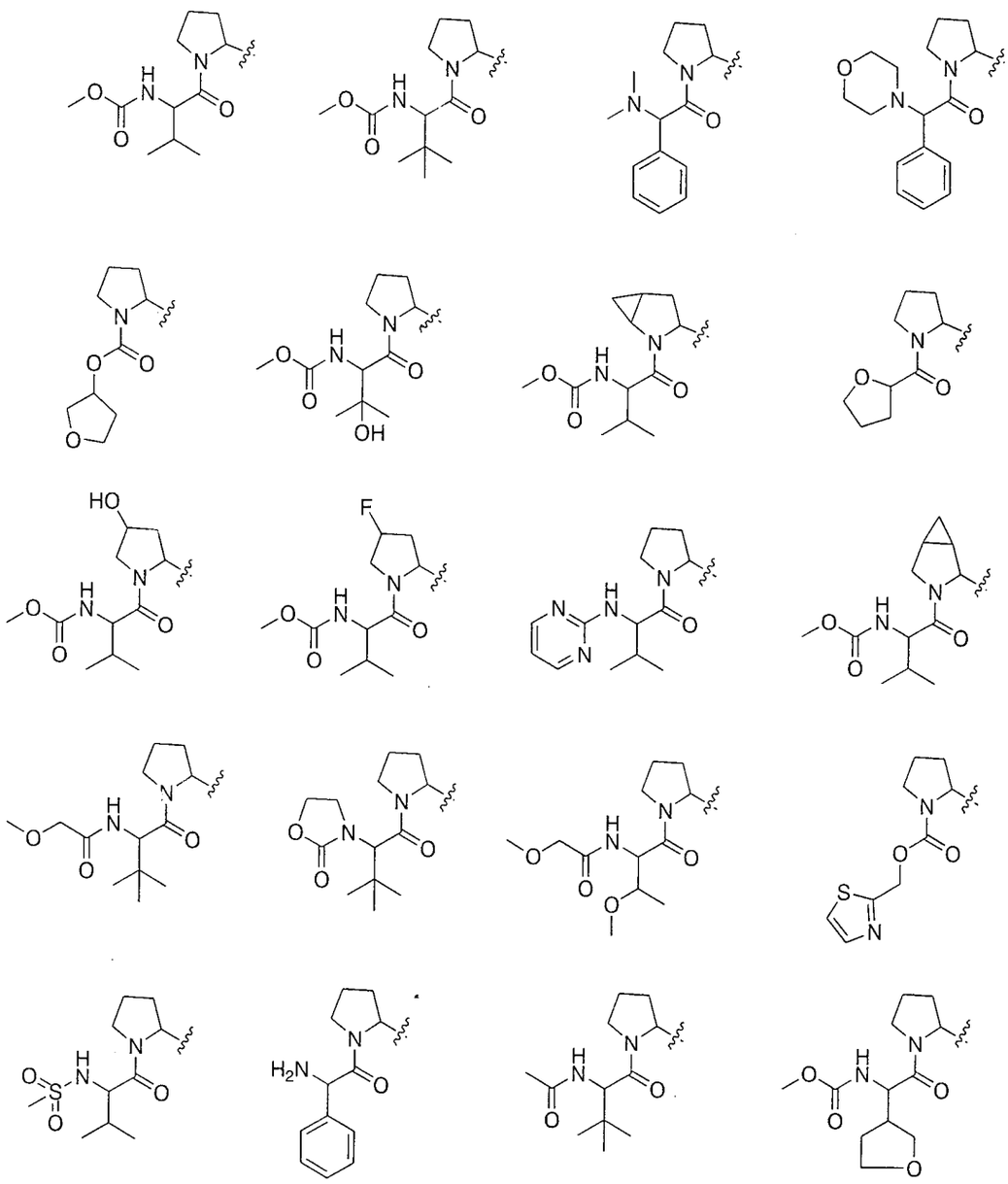
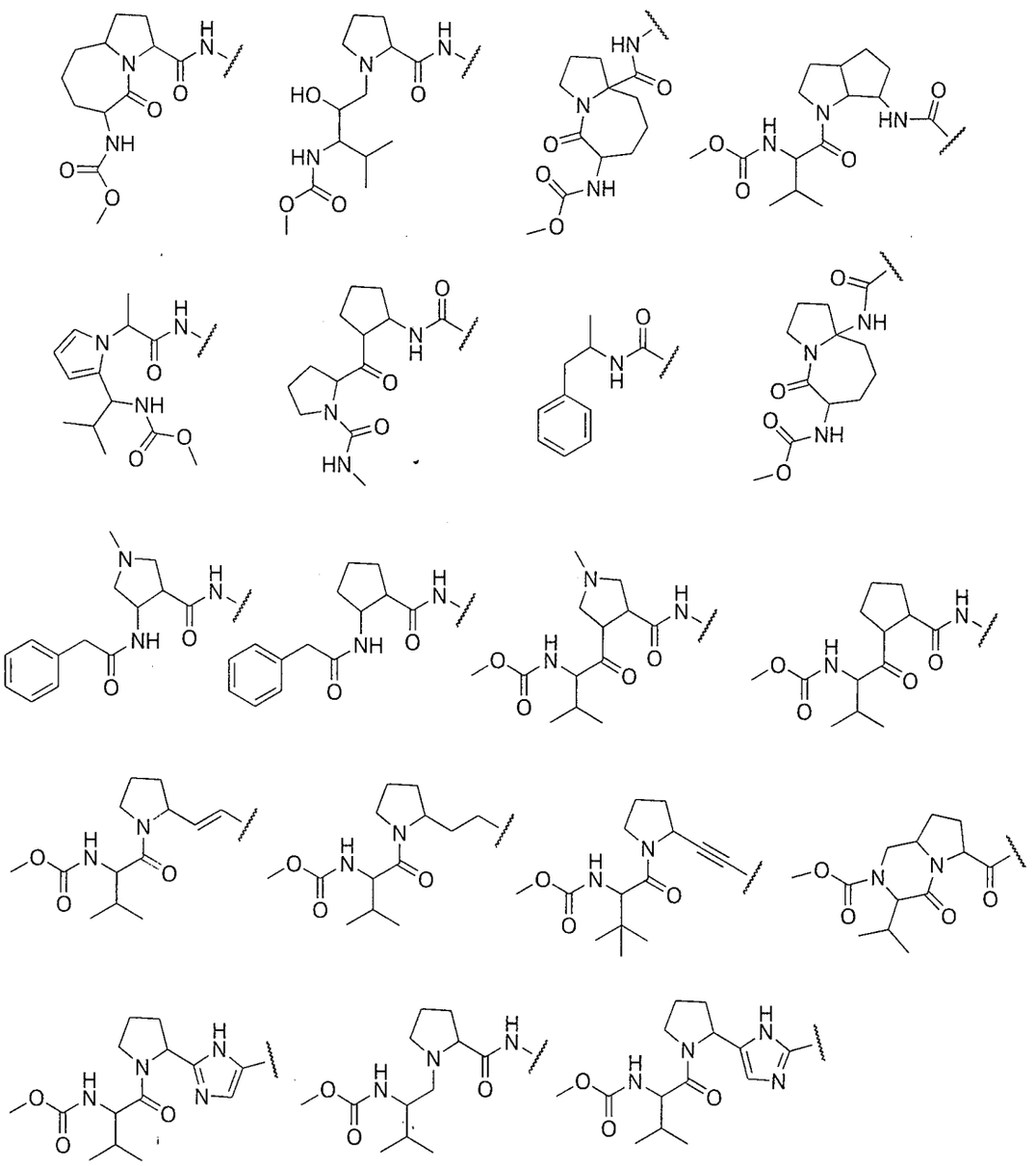


Tabla 3. Y y Z (continuación)



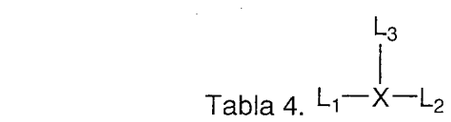
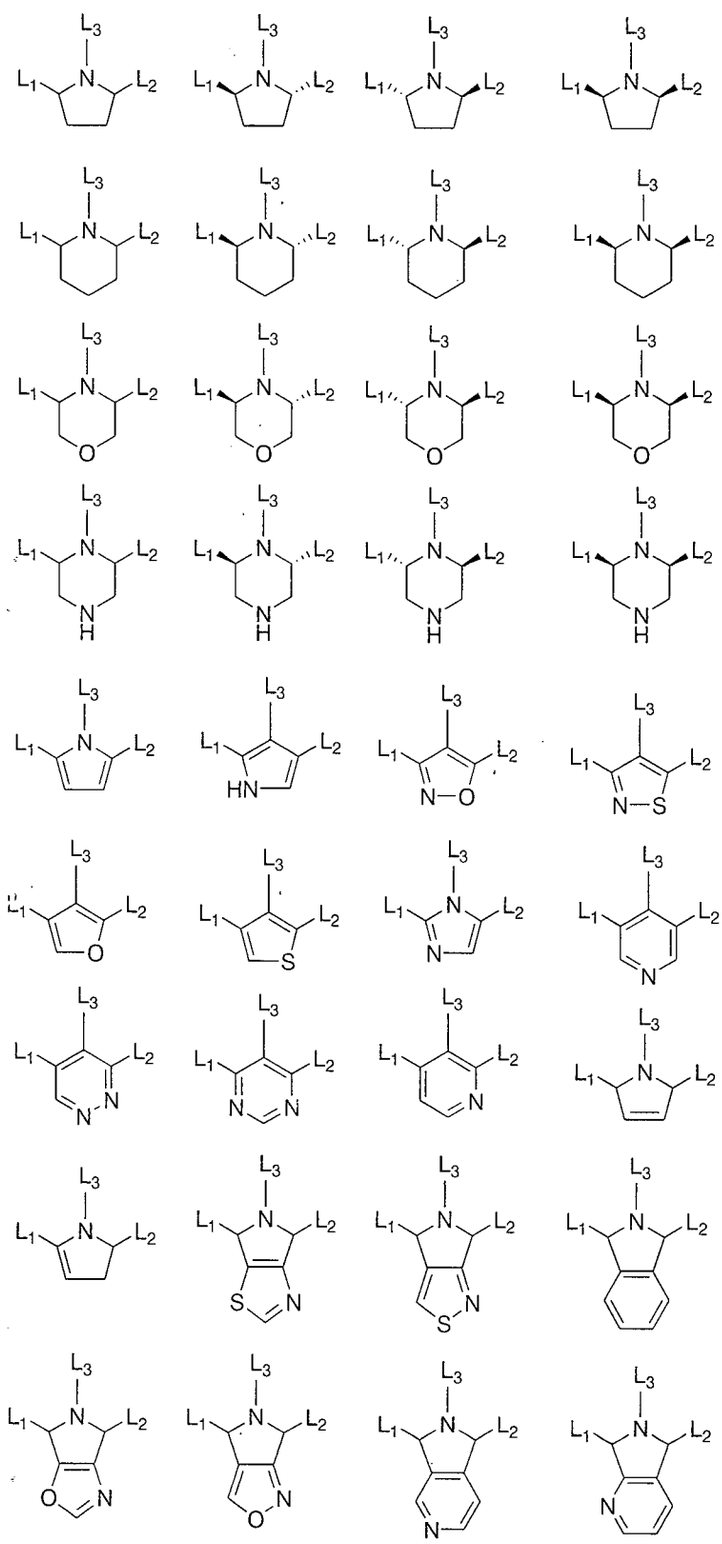
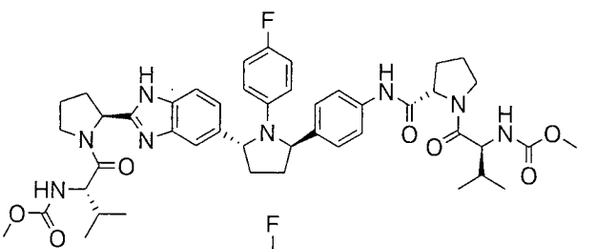


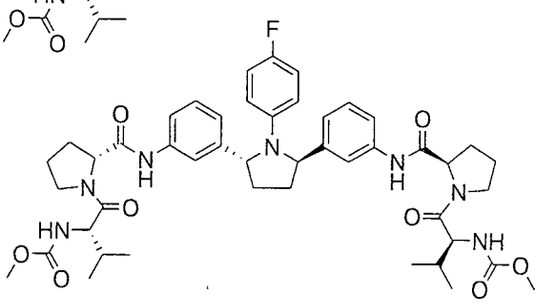
Tabla 4. $L_1—X(—L_3)—L_2$

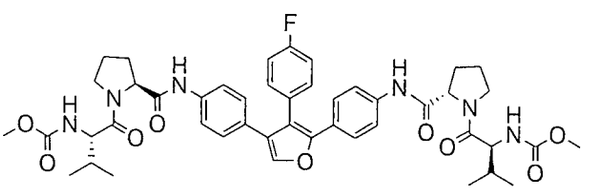


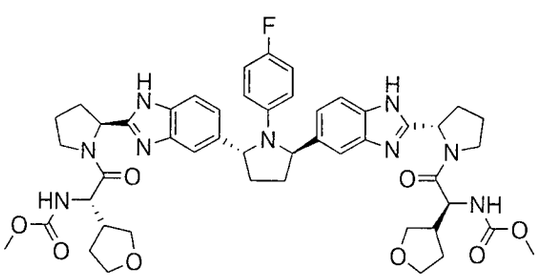
Otros ejemplos de los compuestos de fórmula I se dan en la Tabla 5.

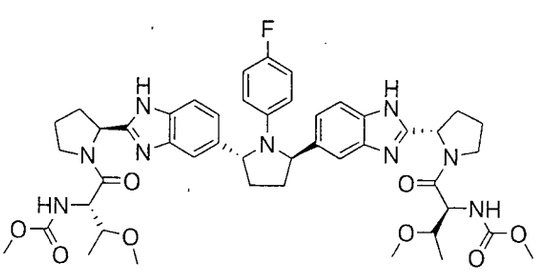
Tabla 5

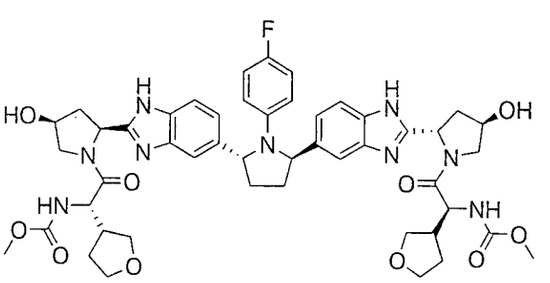


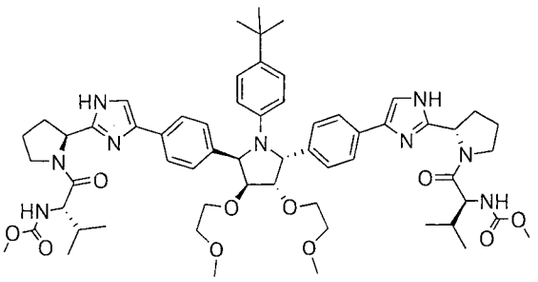


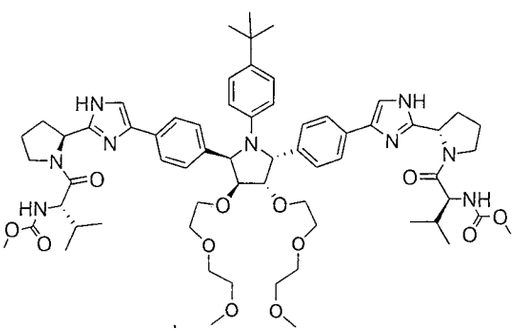


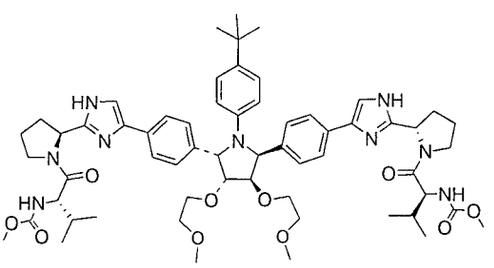


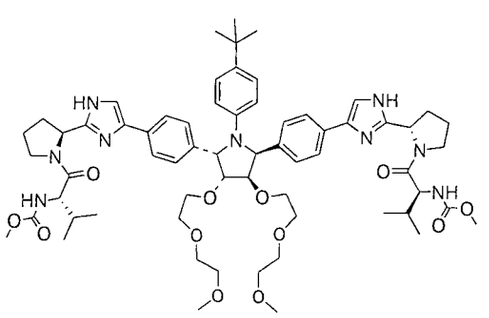


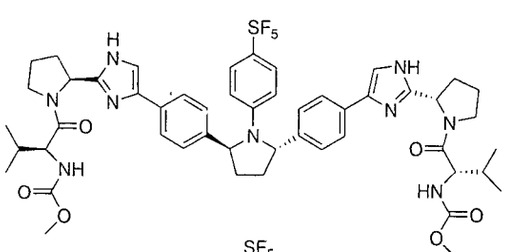


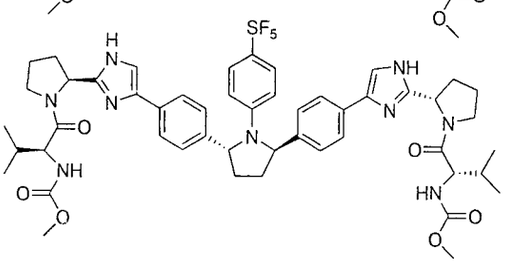


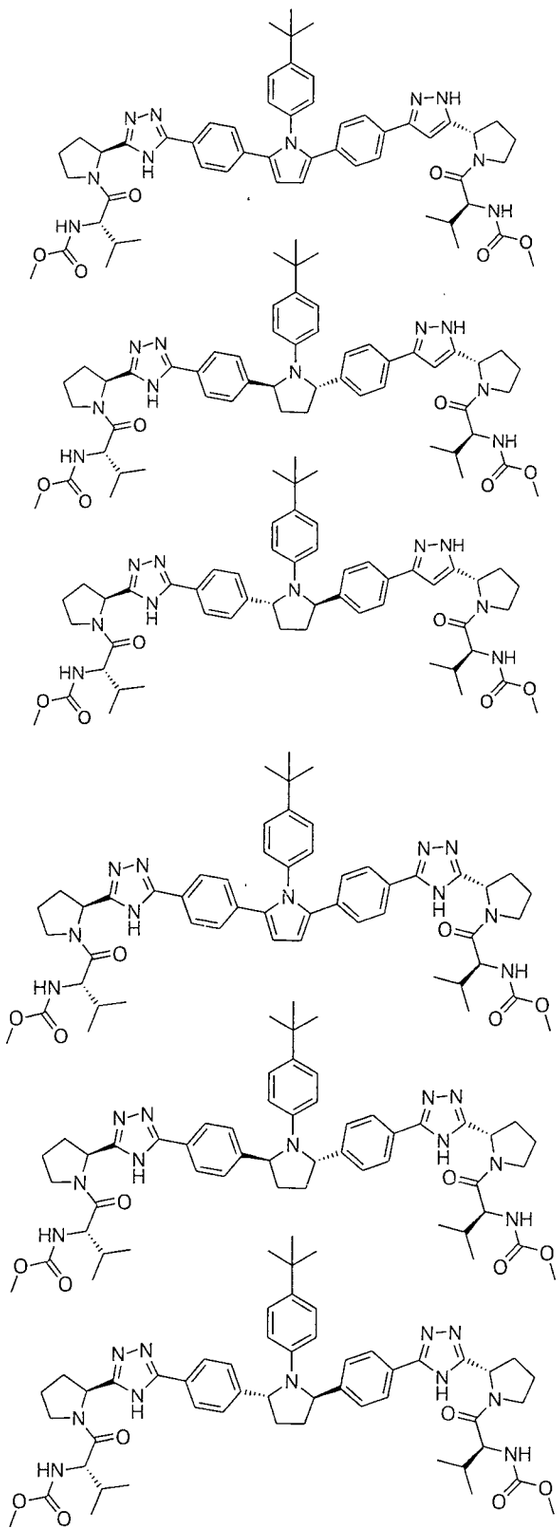


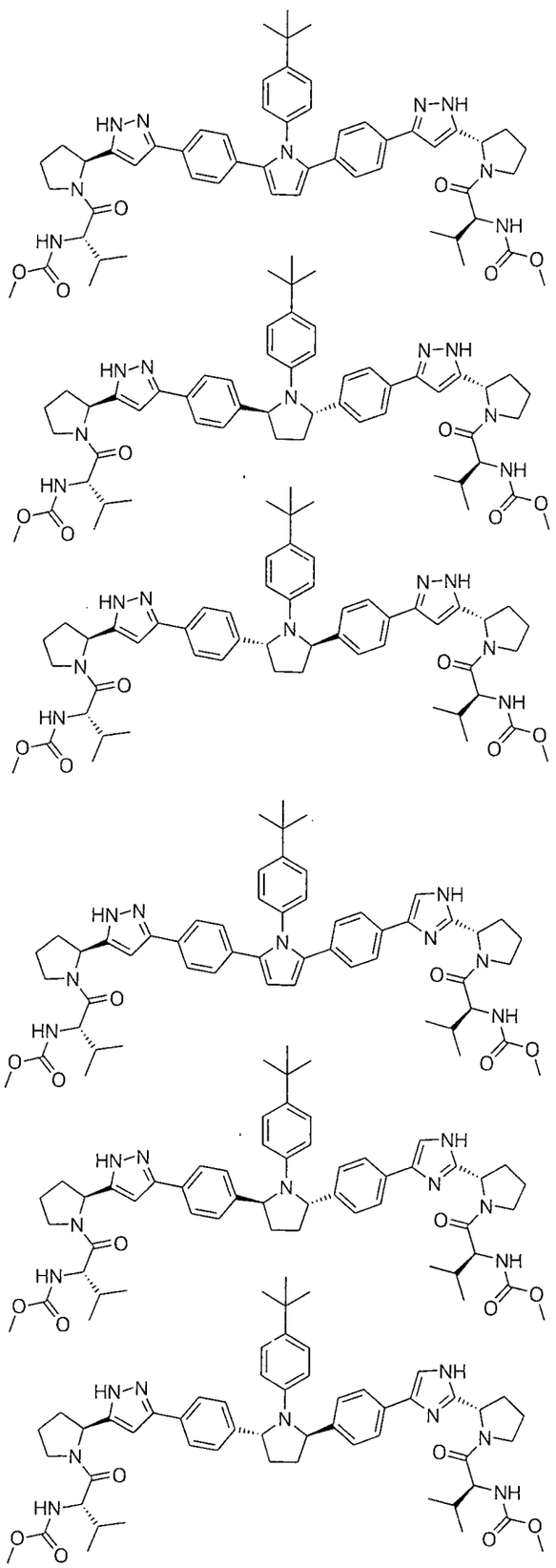


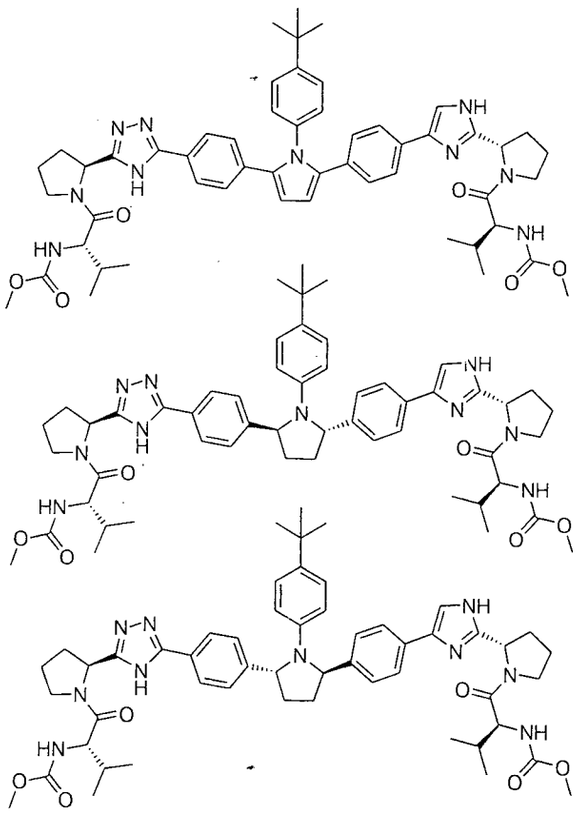












La actividad anti-HCV de cada compuesto se puede determinar midiendo la actividad del gen informante de luciferasa en el replicón en la presencia de FBS 5%. El gen informante de luciferasa se ubica bajo el control de traducción del IRES del poliovirus en lugar del IRES del HCV, y se usan células HuH-7 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 EC_{50} 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 I_A, I_B, I_C o I_D).

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. Preferentemente, 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, interferón-α pegilado, interferón-lambda pegilado, ribavirina, viramidina, R-5158, nitazoxanida, amantadina, Debio-025, NIM-811, R7128, R1626, R4048, T-1106, PSI-7851, PF-00868554, ANA-598, IDX184, IDX102, IDX375, GS-9190, VCH-759, VCH-916, MK-3281, BCX-4678, MK-3281, VBY708, ANA598, GL59728, GL60667, BMS-790052, BMS-791325, BMS-650032, GS-9132, ACH-1095, AP-H005, A-831, A-689, AZD2836, telaprevir, boceprevir, ITMN-191, BI-201335, VBY-376, VX-500 (Vertex), PHX-B, ACH-1625, IDX136, IDX316, VX-813 (Vertex), SCH 900518 (Schering-Plough), TMC-435 (Tibotec), ITMN-191 (Intermune, Roche), MK-7009 (Merck), IDX-PI (Novartis), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), R7128 (Roche), PSI-7851 (Pharmasset), MK-3281 (Merck), PF-868554 (Pfizer), IDX-184 (Novartis), IDX-375 (Pharmasset), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), GS-9190 (Gilead), BMS-790052 (BMS), Albuferón (Novartis), ritonavir, otro inhibidor de una 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, I_A, I_B, I_C, o I_D (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.

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.

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 o 3ª 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.

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. Preferentemente, 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, ^{13}C, ^{15}N o ^{18}O. 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 10% molar 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

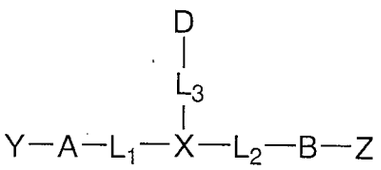
otros métodos conocidos en el arte para las sustituciones isotópicas.

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, ^{13}C, ^{15}N o ^{18}O. 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 10% molar 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.

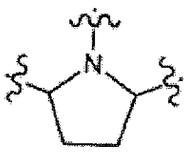
REIVINDICACIONES SOLICITUD DIVISIONAL

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



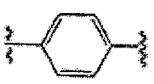
I

en donde:



X es , donde el átomo de nitrógeno del anillo está directamente unido a $-L_3$-D, y donde X está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

L_1, L_2 y L_3 son enlaces;



A y B son en forma independiente entre sí , y están sustituidos en forma independiente entre sí con uno o más R_A;

D es carbociclo de C_3-C_{12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

Y es -G–$C(R_1R_2)N(R_5)$–T–R_D, –G–$C(R_3R_4)C(R_6R_7)$–T–R_D, $N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)$-T-$R_D$, o $N(R_B)C(O)C(R_3R_4)C(R_6R_7)$-T-$R_D$;

Z es -G-$C(R_8R_9)N(R_{12})$-T-R_D, -G-$C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})$-T-$R_D$,-$N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})$-T-$R_D$, or $N(R_B)C(O)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})$-T-$R_D$;

R_1 es R_C, y R_2 y R_5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

R_3 y R_6 son en forma independiente entre sí R_C, y R_4 y R_7, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un carbociclo o heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

R_8 es R_C, y R_9 y R_{12}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A

R_{10} y R_{13} son en forma independiente entre sí R_C, y R_{11} y R_{14}, tomados junto con

los átomos a los cuales están unidos, forman un carbociclo o heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

G es cada uno en forma independiente carbociclo de C#5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros, y es cada uno en forma independiente opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

T es en forma independiente entre sí entre una unión, $-L_S-$, $-L_S-M-L_S'-$, o $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''-$, donde M y M' se seleccionan en forma independiente entre sí entre una unión, $-O-$, $-S-$, $-N(R_B)-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-OS(O)-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-S(O)O-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-C(O)N(R_B)-$, $-N(R_B)C(O)-$, $-N(R_B)C(O)O-$, $-OC(O)N(R_B)-$, $-N(R_B)S(O)-$, $-N(R_B)S(O)_2-$, $-S(O)N(R_B)-$, $-S(O)_2N(R_B)-$, $-C(O)N(R_B)C(O)-$, $-N(R_B)C(O)N(R_B')-$, $-N(R_B)SO_2N(R_B')-$, $-N(R_B)S(O)N(R_B')-$, carbociclo de C_3-C_{12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, y donde dicho carbociclo de C_3-C_{12} y heterociclo de 3 a 12 miembros están opcionalmente sustituidos en forma independiente entre sí en cada caso con uno o más R_A;

R_D se selecciona cada uno en forma independiente en cada caso entre hidrógeno o R_A;

R_A se selecciona en forma independiente en cada caso en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, o $-L_S-R_E$;

R_B y R_B' se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre hidrógeno; o alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros en R_B o R_B' está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_1-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6 o haloalquinilo de C_2-C_6;

R_C se selecciona en forma independiente en cada caso en cada caso entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre

halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros en R_C está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6 o haloalquinilo de C_2-C_6;

R_E se selecciona en forma independiente en cada caso entre $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-C(O)R_S$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, $-N(R_SR_S')$, $-S(O)R_S$, $-SO_2R_S$, $-C(O)N(R_SR_S')$, $-N(R_S)C(O)R_S'$, $-N(R_S)C(O)N(R_S'R_S'')$, $-N(R_S)SO_2R_S'$, $-SO_2N(R_SR_S')$, $-N(R_S)SO_2N(R_S'R_S'')$, $-N(R_S)S(O)N(R_S'R_S'')$, $-OS(O)-R_S$, $-OS(O)_2-R_S$, $-S(O)_2OR_S$, $-S(O)OR_S$, $-OC(O)OR_S$, $-N(R_S)C(O)OR_S'$, $-OC(O)N(R_SR_S')$, $-N(R_S)S(O)-R_S'$, $-S(O)N(R_SR_S')$ o $-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$; o alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo de C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6 o haloalquinilo de C_2-C_6;

R_L se selecciona en forma independiente en cada caso en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-C(O)R_S$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, $-N(R_SR_S')$, $-S(O)R_S$, $-SO_2R_S$, $-C(O)N(R_SR_S')$ o $-N(R_S)C(O)R_S'$; o carbociclo de C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6 o haloalquinilo de C_2-C_6;

L_S, L_S' y L_S'' se seleccionan en forma independiente entre sí entre una unión; o alquileno de C_1-C_6, alquenileno de C_2-C_6 o alquinileno de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso

con uno o más R_L; y

R_S, R_S' y R_S" se seleccionan en forma independiente entre sí en cada caso entre hidrógeno; alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros en R_S , R_S' o R_S' está opcionalmente sustituido en forma independiente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6 o haloalquinilo de C_2-C_6,

donde cada uno de dichos heterociclos es en forma independiente un sistema de anillos saturado, un sistema de anillos parcialmente saturado, o un sistema de anillos completamente insaturado, donde al menos un átomo de anillo de dicho sistema de anillos es un heteroátomo

con la condición de que dicho compuesto no es (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(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo.

2. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en donde:

T se selecciona en forma independiente en cada caso entre -C(O)-L_S'-M'-L_S"- o -N(R_B)C(O)-L_S'-M'-L_S"-; y

L_S' es cada uno en forma independiente alquileno de C_1-C_6, y está opcionalmente sustituido de manera independiente en cada caso con uno o más R_L.

3. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en donde:

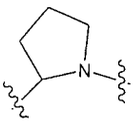
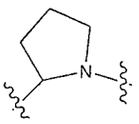
Y es -N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D;

Z es –N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})–T–R_D;

T se selecciona en forma independiente en cada caso entre –C(O)–L_S'–M'–L_S"–; y

D es C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 miembros, o biciclos de 6 a 10 miembros, y se sustituye con uno o más R_A.

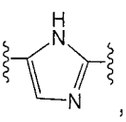
4. El compuesto o sal de la reivindicación 3, en donde

T se selecciona en forma independiente en cada caso entre $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-$ o $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$; y R_2 y R_S, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman  que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; y R_9 y R_{12}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman  que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A.

5. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en donde:

Y es $-G-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$;

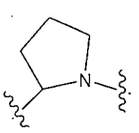
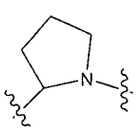
Z es $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$;

G es cada uno en forma independiente  , y es cada uno en forma independiente opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

T se selecciona en forma independiente en cada caso entre $-C(O)-L_S'-M'-L_S''-$; y

D es C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 miembros, o biciclos de 6 a 10 miembros, y se sustituye con uno o más R_A.

6. El compuesto o sal de la reivindicación 5, en donde

T se selecciona en forma independiente en cada caso entre $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-$ o $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$; y R_2 y R_5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman  que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; y R_9 y R_{12}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman  que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 que además comprende otro agente anti-VHC.

9. El compuesto o sal de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo.

10. El compuesto o sal de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo.

12. El compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,SS)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo.

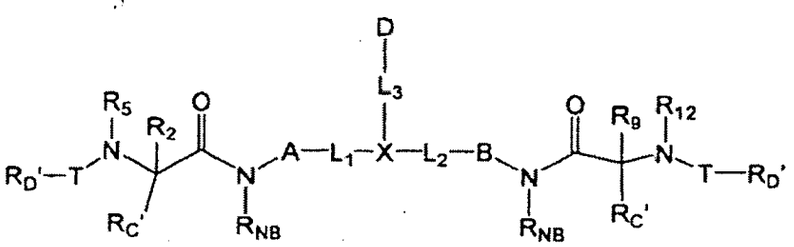
13. El compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,SR)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutan-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo.

14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 11.

15. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 12.

16. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 13.

17. Un compuesto o sal de la reivindicación 1, donde dicho compuesto tiene la Fórmula I_A,



I_A

donde:

R_{NB} es cada uno de manera independiente seleccionado de R_B;

R_C' es cada uno de manera independiente seleccionado de R_C;

R_D' es cada uno de manera independiente seleccionado de R_D;

R_2 y R_5, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; y

R_9 y R_{12}, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A.

COMPUESTOS ANTIVIRALES

RESUMEN

Compuestos eficaces para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C ("HCV"). Esta invención también se relaciona con procesos de elaboración de tales compuestos, con composiciones que comprenden a dichos compuestos y con métodos de uso de dichos compuestos para tratar una infección por HCV.