PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/IB2017/051945	05.04.2017	07.04.2016

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D405/14 C07D413/14 C07D403/14 C07D487/22 C07D493/10 C07D498/18 C07F9/09 A61K31/4184 A61P31/08 A61P35/00 A61P37/00

Applicant
GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY

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

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

2. **FURTHER ACTION**

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

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

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

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

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/IB2017/051945

Box No. I Basis of the opinion

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

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

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

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

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

   a. ☐ forming part of the international application as filed:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

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

5. Additional comments:

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-25
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-25
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-25
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Item V

1. PRIOR ART

The documents cited in the International Search Report

D1 WO 2015/185565 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP DEV LTD [GB]) 10 December 2015 (2015-12-10)

D2 WO 2012/083053 A2 (ABBOTT LAB [US]; KRUEGER ALLAN C [US]; KATI WARREN M [US]; MARING CLAR) 21 June 2012 (2012-06-21)

D3 WO 2011/091446 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC [US]; BASKARAN SUBRAMANIAN [US]; DICKERSON SCOTT H) 28 July 2011 (2011-07-28)

have been considered for the examination procedure.

2. GENERAL STATEMENT

Claims 19-23 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1 (iv)/Rule 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for in a first or further medical treatment.

3. NOVELTY

The subject-matter of the claims is considered to be novel (Article 33(2) PCT): The essential structural difference between the claimed compounds according to formula (I-N) and the compounds of D1-D3 resides (at least) in the nature of the heterocyclic moieties i.e. benzimidazole connected via amide to pyrazole.

4. INVENTIVE STEP

The subject-matter of the present application appears to fulfill the requirements Article 33(3) PCT for the following reasons:

The present subject matter relates to heterocyclic amides that are useful as modulators of transmembrane protein 173 (TMEM173, Stimulator of Interferon Genes) which are useful in the treatment of diseases such as viral diseases.

The closest prior art is represented by D1.

D1 discloses compounds being applied in the same pharmaceutical field as the presently claimed compounds. The present compounds differ from those of D1 as explained under item novelty.

Accordingly, the problem of the present application appears to lie in the provision of further modulators of transmembrane protein 173 (TMEM173, Stimulator of Interferon Genes) which are useful in the treatment of diseases such as viral diseases.

It is shown in the description by means of biological tests that the claimed compounds credibly solve the given problem.

Neither D1 alone nor D1 in combination with any of D2 or D3 would have lead the person skilled in the art to the presently claimed compounds in order to solve the problem as defined above in an obvious manner.

Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51*bis*.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to International Application No. PCT/IB2017/051945 filed 05 April 2017

GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following: an assignment from inventor (s):

CHARNLEY, Adam Kenneth,
DONG, Xiaoyang
RAMANJULU, Joshi M.
KANG, Jianxing
LIAN, Yiqian
MEHLMANN, John F.
NEVINS, Neysa
ROMANO, Joseph J.
YE, Guosen
ZHANG, Daohua

of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426
to: GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 15 March 2017

LEISTER, Lara Kathryn
WANG, Gren Z.

of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426
to: GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 16 March 2017

DARCY, Michael G.
DODSON, Jason W.
LI, Yue

of 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406
to: GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 15 March 2017

HUGHES, Terry V.
of 1750 Glenn Lane, Blue Bell, PA 19422
GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited dated 23 March 2017

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
12 October 2017 (12.10.2017)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2017/175147 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 405/14 (2006.01) *C07F 9/09* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *A61K 31/4184* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) *A61P 31/08* (2006.01)
C07D 487/22 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 493/10 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
C07D 498/18 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2017/051945

(22) International Filing Date:
5 April 2017 (05.04.2017)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

62/319,358	7 April 2016 (07.04.2016)	US
62/461,301	21 February 2017 (21.02.2017)	US
62/461,975	22 February 2017 (22.02.2017)	US

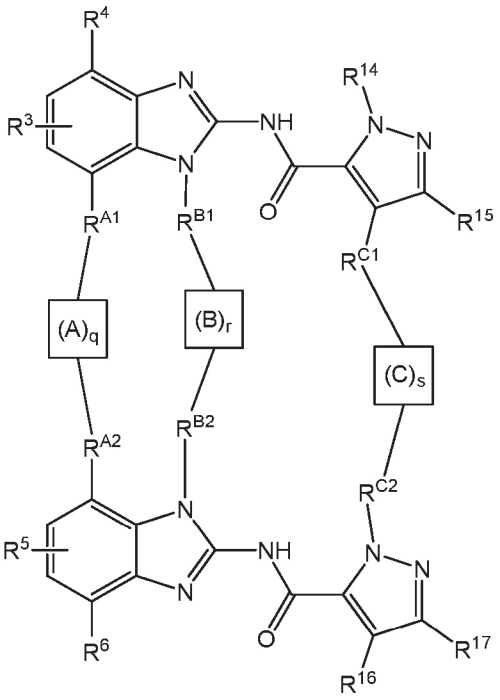
(71) Applicant: **GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED** [GB/GB]; 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(72) Inventors: **CHARNLEY, Adam Kenneth**; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US). **DARCY, Michael G.**; 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US). **DODSON, Jason W.**; 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US). **DONG, Xiaoyang**; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US). **HUGHES, Terry V.**; 1705 Glenn Lane, Blue Bell, PA 19422 (US). **KANG, Jianxing**; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US). **LEISTER, Lara Kathryn**; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US). **LIAN, Yiqian**; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US). **LI, Yue**; 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US). **MEHLMANN, John F.**; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US). **NEVINS, Neysa**; 1250 Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US). **RAMANJULU, Joshi M.**; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US). **ROMANO, Joseph J.**; 1250 Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US). **WANG, Gren Z.**; 1250 Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US). **YE, Guosen**; 1250 Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US). **ZHANG, Daohua**; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US).

[Continued on next page]

(54) Title: HETEROCYCLIC AMIDES USEFUL AS PROTEIN MODULATORS

(57) Abstract: Disclosed are compounds having the formula (I-N), wherein q, r, s, A, B, C, R^{A1}, R^{A2}, R^{B1}, R^{B2}, R^{C1}, R^{C2}, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{14}, R^{15}, R^{16}, and R^{17}, are as defined herein, or a tautomer thereof, or a salt, particularly a pharmaceutically acceptable salt, thereof.



(I-N)

WO 2017/175147 A1

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

(84) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:

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

AMIDAS HETEROCÍCLICAS ÚTILES COMO MODULADORES DE PROTEÍNAS

Solicitud relacionada

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad sobre la Solicitud Provisional de los Estados Unidos n.º 62/319358, presentada el 7 de abril de 2016, la Solicitud Provisional de los Estados Unidos n.º 62/461301, presentada el 21 de febrero de 2017, y la Solicitud Provisional de los Estados Unidos n.º 62/461975, presentada el 22 de febrero de 2017, cuyos contenidos íntegros se incorporan a la presente memoria por referencia.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a amidas heterocíclicas que son útiles como moduladores de la proteína transmembrana 173 (TMEM173), que también se conoce como STING (Estimulador de los Genes de Interferón) y a métodos para producir y usar las mismas.

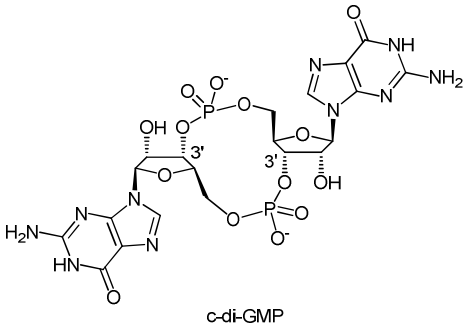
Antecedentes de la invención

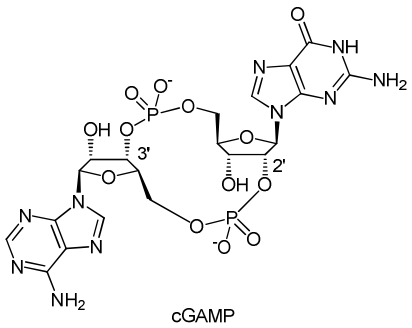
Los vertebrados se ven constantemente amenazados por la invasión de microorganismos y han desarrollado a lo largo de su evolución mecanismos de defensa inmunitaria para eliminar los patógenos infecciosos. En los mamíferos, este sistema inmunitario comprende dos ramas; la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. El sistema inmunitario innato es la primera línea de defensa que se inicia por los Receptores de Patrón de Reconocimiento (PRR) que detectan ligandos de los patógenos así como el daño asociado con patrones moleculares *(Takeucho O. et al, Cell, 2010: 140, 805-820).* Se ha identificado un número creciente de estos receptores, incluyendo los receptores de tipo Toll (TLR), los receptores de lectina de tipo C, los receptores de tipo gen I inducible por ácido retinoico (RIG-I) y los receptores de tipo NOD (NLR) y también sensores de ADN bicatenario. La activación de los PRR da lugar a la regulación positiva de genes implicados en la respuesta inflamatoria, incluyendo interferones de tipo 1, citocinas proinflamatorias y quimiocinas que suprimen la replicación de patógenos y facilitan la inmunidad adaptativa.

La proteína adaptadora STING (Estimulador de Genes de Interferón), también conocida como TMEM 173, MPYS, MITA y ERIS, se ha identificado como una molécula de señalización crucial en la respuesta inmunitaria innata a los ácidos nucleicos citosólicos *(Ishikawa H and Barber G N, Nature, 2008: 455, 674-678;* WO2013/1666000*)*. La activación de STING da como resultado la regulación positiva de las vías de IRF3 y NFκB que dan lugar a la inducción de interferón-β y otras citocinas. STING es crítica para respuestas al ADN

citosólico de patógenos o de origen del hospedador, y de ácidos nucleicos infrecuentes denominados dinucleótidos cíclicos (CDN).

Los CDN se identificaron en primer lugar como mensajeros bacterianos secundaros responsables del control de numerosas respuestas en la célula procariota. Los CDN bacterianos, tales como c-di-GMP son moléculas simétricas caracterizadas por dos enlaces 3',5' fosfodiéster.





La activación directa de STING por CDN bacterianos se ha confirmado recientemente mediante cristalografía de rayos X *(Burdette D L y Vance R E, Nature Immunology, 2013: 14, 19-26).* Por consiguiente, los CDN y sus análogos han atraído interés como potenciales adyuvantes para vacunas *(Libanova R. et al, Microbial Biotechnology 2012: 5, 168-176;* WO2007/054279, WO2005/087238).

Más recientemente, se ha dilucidado la respuesta al ADN citosólico y se ha demostrado que implica la generación, por medio de una enzima denominada GMP-AMP cíclico sintasa (cGAS, conocida anteriormente como C6orf150 o MB21D1), de una nueva molécula de señalización de CDN de mamífero identificada como cGAMP, que después activa a STING. A diferencia de los CDN bacterianos, cGAMP es una molécula asimétrica caracterizada por sus enlaces 2',5' y 3',5' fosfodiéster mixtos. *(Gao P et al, Cell, 2013: 153, 1094-1107).* Asimismo, se ha demostrado la interacción de cGAMP (II) con STING mediante cristalografía de rayos X *(Cai X et al, Molecular Cell, 2014: 54, 289-296).*

Originariamente, el interferón se describió como una sustancia que podría proteger a las células frente a la infección vírica *(Isaacs y Lindemann, J. Virus Interference. Proc. R. Soc. Lon. Ser. B. Biol. Sci. 1957: 147, 258-267)*. En el ser humano, los interferones de tipo I son una familia de proteínas relacionadas codificadas por genes en el cromosoma 9 y que codifican al menos 13 isoformas de interferón alfa (IFNα) y una isoforma de interferón beta (IFNβ). El IFNα recombinante fue el primer agente terapéutico biológico y se ha convertido en una terapia importante para las infecciones víricas y en el cáncer. Así como por su actividad antivírica directa en las células, los interferones se conocen por ser moduladores potentes de la respuesta inmunitaria, actuando en las células del sistema inmunitario.

La administración de un compuesto de molécula pequeña, que podría modular la respuesta inmunitaria innata, incluyendo la activación o la inhibición de la producción de interferón de tipo I y de otras citocinas, podría ser una estrategia importante para el tratamiento o prevención de enfermedades humanas, incluyendo infecciones víricas y enfermedades autoinmunitarias. Este tipo de estrategia inmunomoduladora tiene el potencial de identificar compuestos que pueden ser útiles no solo en la inmunidad innata para enfermedades infecciosas, sino también para el cáncer *(Zitvogel, L., et al., Nature Reviews Immunology, 2015 15(7), p405-414)*, enfermedades alérgicas *(Moisan J. et al, Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2006: 290, L987-995)*, enfermedades neurodegenerativas, tales como esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple (*Lemos, H. et al., J. Immunol., 2014: 192(12), 5571-8; Cirulli, E. et al., Science, 2015: 347(6229), 1436-41; Freischmidt, A., et al., Nat. Neurosci., 18(5), 631-6),* otras afecciones inflamatorias, tales como la enfermedad del intestino irritable *(Rakoff-Nahoum S., Cell., 2004, 23, 118(2): 229-41)*, y como adyuvantes para vacunas *(Persing et al. Trends Microbiol. 2002: 10(10 Supl), S32-7 y Dubensky et al., Therapeutic Advances in Vaccines, publicado en línea el 5 de septiembre de 2013)*.

STING es esencial para la defensa antimicrobiana del hospedador, incluyendo la protección contra una serie de virus de ADN y ARN y bacterias (revisado en *Barber et al. Nat. Rev. Immunol. 2015: 15(2): 87-103, Ma y Damania, Cell Host & Microbe, 2016: 19(2) 150-158*). Los *Herpesviridae*, *Flaviviridae*, *Coronaviridae*, *Papillomaviridae*, *Adenoviridae*, *Hepadnaviridae*, orto- y *paramyxoviridae* y *rhabdoviridae* han desarrollado por evolución mecanismos para inhibir la producción de interferón de tipo I mediada por STING y se escapan del control inmunitario del hospedador (*Holm et al., Nat Comm. 2016: 7:10680; Ma et al*, *PNAS 2015: 112(31) E4306-E4315; Wu et al, Cell Host Microbe 2015: 18(3) 333-44; Liu et al, J Virol 2016: 90(20) 9406-19; Chen et al., Protein Cell 2014: 5(5) 369-81; Lau et al, Science 2013: 350(6260) 568-71; Ding et al, J Hepatol 2013: 59(1) 52-8; Nitta et al, Hepatology 2013 57(1) 46-58; Sun et al, PloS One 2012: 7(2) e30802; Aguirre et al, PloS Pathog 2012: 8(10) e1002934; Ishikawa et al, Nature 2009: 461(7265) 788-92*). Por lo tanto, podría ser beneficiosa la inactivación con moléculas pequeñas de STING para el tratamiento de estas enfermedades infecciosas.

Por el contrario, la producción aumentada y prolongada de IFN de tipo I se asocia con una serie de infecciones crónicas, incluyendo *Mycobacteria (Collins et al, Cell Host Microbe 2015: 17(6) 820-8); Wassermann et al., Cell Host Microbe 2015: 17(6) 799-810; Watson et al., Cell Host Microbe 2015: 17(6) 811-9*), *Franciscella* (*Storek et al., J Immunol. 2015: 194(7) 3236-45; Jin et al., J Immunol. 2011: 187(5) 2595-601*), *Chlamydia* (*Prantner*

et al., J Immunol 2010: 184(5) 2551-60; Plasmodium (*Sharma et al., Immunity 2011: 35(2) 194-207.* y VIH (*Herzner et al., Nat Immunol 2015 16(10) 1025-33; Gao et al., Science 2013: 341(6148) 903-6*. De un modo similar, se observa exceso de producción de interferón de tipo I entre pacientes con formas complejas de enfermedades autoinmunitarias. La hipótesis de que la inhibición de STING da como resultado una reducción del interferón de tipo I que impulsa una enfermedad autoinmunitaria se ve apoyada por evidencias genéticas en seres humanos y por estudios en animales (*Crow YJ, et al., Nat. Genet. 2006; 38(8) 38917-920*, *Stetson DB, et al., Cell 2008; 134 587-598*). Por lo tanto, los inhibidores de STING proporcionan un tratamiento a pacientes con producción crónica de interferón de tipo I y de citocinas proinflamatorias con infecciones o enfermedades autoinmunitarias complejas. Las enfermedades alérgicas se asocian con una respuesta inmunitaria sesgada hacia Th2 frente a los alérgenos. Las respuestas de Th2 se asocian con niveles aumentados de IgE, que, a través de sus efectos en los mastocitos, promueven una hipersensibilidad a los alérgenos, dando como resultado los síntomas observados, por ejemplo, en la rinitis alérgica y el asma. En individuos sanos, la respuesta inmunitaria frente a los alérgenos es más equilibrada, con Th2/Th2 mezclados y respuesta de células T reguladora. Se ha demostrado que la inducción de interferones de tipo I da como resultado la reducción de las citocinas de tipo Th2 en el ambiente local y promueve respuestas de Th1/Treg. En este contexto, la inducción de interferones de tipo I mediante, por ejemplo, la activación de STING, puede ofrecer un beneficio en el tratamiento de enfermedades alérgicas, tales como el asma y la rinitis alérgica (*Huber J.P. et al J Immunol* 2010: 185, 813-817).

Se ha demostrado que los compuestos que se unen a STING y que actúan como agonistas inducen interferones de tipo I y otras citocinas cuando se incuban con PBMC humanas. Los compuestos que inducen interferones humanos pueden ser útiles en el tratamiento de diversos trastornos, por ejemplo, el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, por ejemplo, rinitis alérgica y asma, el tratamiento de enfermedades infecciosas, enfermedad neurodegenerativa, síndromes precancerosos y cáncer, y también pueden ser útiles como composición inmunogénica o adyuvantes para vacunas. Los compuestos que se unen a STING pueden actuar como antagonistas y podrían ser útiles en el tratamiento, por ejemplo, de enfermedades autoinmunitarias. Se prevé que el uso de STING como diana con agentes de activación o inhibición pueda ser una estrategia prometedora para tratar enfermedades y afecciones en las que es beneficiosa la modulación de la vía de IFN de tipo 1, incluyendo enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunitarias, enfermedades infecciosas, cáncer, síndromes precancerosos y como composición inmunogénica o adyuvantes para vacunas.

Los cánceres de piel y varias infecciones víricas de la piel implican un ambiente inmunitario privilegiado y la activación de la respuesta inmunitaria local a las lesiones puede ser una estrategia terapéutica tópica**.** Los agonistas de STING pueden usarse para tratar verrugas víricas, cánceres superficiales de la piel y queratosis actínicas premalignas. A través de un mecanismo de acción dual, la activación de STING (por ejemplo, a través del suministro de parche de microagujas o una formulación tópica) puede usarse para controlar directamente el VPH a través de la producción de interferón de tipo I antivírico e indirectamente potenciando la respuesta inmunitaria adaptativa aguas abajo de la activación inmunitaria innata. Los agonistas de STING pueden activar la respuesta inmunitaria innata en la lesión e impulsar la respuesta de células T anti-VPH.

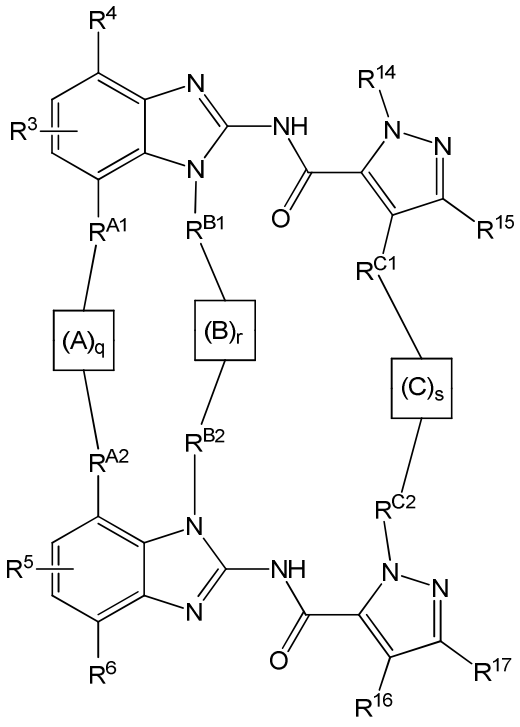
Pruebas recientes han indicado que la activación espontánea de la vía de STING en las células dendríticas residentes en tumores da lugar a la producción de IFN de tipo I y a respuestas inmunitarias adaptativas contra tumores. Además, la activación de esta ruta en células presentadoras de antígenos (APC) en el microambiente tumoral impulsa el cebado posterior de células T contra antígenos asociados a tumores. Corrales y Gajewski, *Clin Cancer Res*; 21(21); 4774-9, 2015.

Las solicitudes internacionales de Patente WO2014/093936, WO2014/189805, WO2013/185052, U.S.2014/0341976, WO 2015/077354, PCT/EP2015/062281 y GB 1501462.4 divulgan determinados dinucleótidos cíclicos y su uso para inducir una respuesta inmunitaria a través de la activación de STING.

Los compuestos de la presente invención modulan la actividad de STING, y por consiguiente, pueden proporcionar un impacto terapéutico beneficioso en el tratamiento de enfermedades, trastornos y/o afecciones en las que es beneficiosa la modulación de STING (Estimulador de los Genes de Interferón), por ejemplo, para enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunitarias, enfermedades infecciosas, cáncer, síndromes precancerosos y como adyuvantes para vacunas.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I-N):



(I-N)

en donde:

q es 0 o 1;

r es 0 o 1;

s es 0 o 1;

en donde q + r + s = 1 o 2;

cuando q es 0, R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente H, halógeno, hidroxi, –O-$P(O)(OH)_2$,

–O-$P(O)(R^{I}R^{II})_2$, -$N(R^e)(R^f)$, -CO_2R^f, -$N(R^f)COR^b$, -$N(R^g)SO_2$(alquilo C_1-C_4)-$N(R^e)(R^f)$,

-$N(R^g)CO$(alquilo C_1-C_4)-$N(R^h)(R^f)$, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino- opcionalmente sustituido, y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino- opcionalmente sustituido,

en donde el (alquilo C_1-C_6) de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino opcionalmente sustituido- y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino opcionalmente sustituido- está opcionalmente sustituida con 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre hidroxi, –O-$P(O)(OH)_2$, –O-$P(O)(R^{I}R^{II})_2$, alcoxi C_1-C_4-, -$N(R^e)(R^f)$, -$CO_2(R^f)$, -$CON(R^e)(R^f)$, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros está

opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)(OH)$_2$, –O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, amino, (alquil C_1-C_6)amino-, (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)amino-, -(alquil C_1-C_6)-NH_2, halo(alquilo C_1-C_6), hidroxi-(alquilo C_1-C_4)-, -(alquil C_1-C_4)-O-P(O)(OH)$_2$, -(alquil C_1-C_4)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)(OH)$_2$, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, -alquil C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4) o alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

cuando r es 0, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, halo(alquilo C_1-C_6), alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido,

en donde dicho alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, nitro, -R^c, -OH, –O-P(O)(OH)$_2$, –O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, y -$NR^dSO_2R^c$;

cuando s es 0, R^{C1} es H, halógeno, o alquilo C_1-C_4 y R^{C2} es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, en donde dicho grupo alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre -OR^c, -NR^cR^d, -CO_2R^c, -$CONR^cR^d$, -$SO_2NR^cR^d$, y -$OCONR^cR^d$;

cuando q es 1, R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente -CH_2-, -NR^e-, u -O-, y A, tomado conjuntamente con R^{A1} y R^{A2}, forma un grupo enlazador, en donde A es -halo(alquilo C_1-C_{12})-, -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido,

-alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente

sustituido,

en donde el resto alquilo de dicho -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, halo(alquilo C_1-C_4), -OH, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, y -$NR^dSO_2R^c$, y

el cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, o resto heteroarilo de 5-6 miembros de dicho -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_1-C_4)-, -(alcoxil C_1-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$,

-(alcoxil C_1-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$ y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

cuando r es 1, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente -CH_2-, y B, tomado conjuntamente con R^{B1} y R^{B2}, forma un grupo enlazador, en donde B es un enlace o B es -halo(alquilo C_1-C_{10})-, -alquilo C_1-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenil-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo

C_1-C_4- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido,

en donde el resto alquilo de dicho -alquilo C_1-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenil-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-(heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_1-C_4)- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, halo(alquilo C_1-C_4), -OH, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R_IR_{II})_2$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dCOR^c$, $-NR^dSOR^c$, $-NR^dCO_2R^c$, y $-NR^dSO_2R^c$, y

el resto cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros de dicho cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenil-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4) O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

cuando s es 1, R^{C1} y R^{C2} son cada uno independientemente $-CH_2-$, y C, tomado conjuntamente con R^{C1} y R^{C2}, forma un grupo enlazador, en donde C es -halo(alquilo C_1-C_{12})-, -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6

miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido,

en donde el resto alquilo de dicho -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, halo(alquilo C_1-C_4), -OH, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dCOR^c$, $-NR^dSOR^c$, $-NR^dCO_2R^c$, y $-NR^dSO_2R^c$, y

el resto cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, o heteroarilo de 5-6 miembros de dicho -alquil C_1-C_6-(cicloalquilo C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

R^3 y R^5 son cada uno independientemente $-CON(R^d)(R^f)$, o uno de R^3 y R^5 es $-CON(R^d)(R^f)$, y el otro de R^3 y R^5 es H, COOH o $-CO_2(R^c)$;

R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente entre H, halógeno, halo(alquilo C_1-C_6), halo(alcoxi C_1-C_6)-, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, $-NH_2$, $-NR^cR^c$, $-NR^cR^d$, $-COR^c$, $-CO_2R^c$, $-N(R^d)COR^c$, $-N(R^d)SO_2R^c$, $-N(R^g)SO_2$(alquil C_1-C_2)-$N(R^h)(R^f)$, $-N(R^g)CO$(alquilo C_1-C_2)-$N(R^h)(R^f)$, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino- opcionalmente sustituido, y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino- opcionalmente sustituido,

en donde el (alquilo C_1-C_6) de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino- opcionalmente sustituido y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre -OH, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$,-OR^c, -NH_2, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -CO_2H, -CO_2R^c, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, -$NR^dSO_2R^c$, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), hidroxi-(alquilo C_1-C_4)-, -(alquil C_1-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_1-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-, -COR^d, -$CON(R^d)(R^f)$, y -CO_2R^d;

R^{14} es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, en donde dicho alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre -OR^c, -NR^cR^d, -CO_2R^c, -$CONR^cR^d$, -$SO_2NR^cR^d$, y -$OCONR^cR^d$;

R^{16} es H, halógeno, o alquilo C_1-C_4;

R^{15} y R^{17} son cada uno independientemente H, ciclopropilo, o alquilo C_1-C_4;

R^a es H, -R^c, -COR^c, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, o -$SO_2NR^cR^d$;

cada R^b es independientemente alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-OH, -(alquil C_1-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_1-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -(alquil C_1-C_4)-O-(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-N$(R^e)(R^f)$, -(alquil C_1-C_4)-O-CO(alquilo C_1-C_4), o -(alquil C_1-C_4)-CO-O-(alquilo C_1-C_4);

cada R^c es independientemente alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-OH, -(alquil C_1-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alquil C_1-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -(alquil C_1-C_4)-O-(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-N$(R^e)(R^f)$, -(alquil C_1-C_4)-O-CO(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-CO-O-(alquilo C_1-C_4), cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6

miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenilo opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-heteroarilo de9-10 miembros opcionalmente sustituido,

en donde el resto cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9-10 miembros de dicho cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenilo opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, -(alquil C_1-C_4)NH_2, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-, -COR^d, -$CON(R^d)(R^f)$, y -CO_2R^d;

cada R^d es independientemente H o alquilo C_1-C_4;

cada R^e es independientemente H, (alquilo C_1-C_4), -CO(alquilo C_1-C_4), -OCO(alquilo C_1-C_4), -CO_2(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)NH_2, -(alquil C_1-C_4) alcoxi C_1-C_4, -CO-(heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido), -CO(alquil C_1-C_4)-(heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido), -CO(heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido), -CO(alquil C_1-C_4)-(heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido),

en donde el heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o el heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4) O-P(O)$(OH)_2$,

-(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-, -COR^d, -$CON(R^d)(R^f)$, y -CO_2R^d;

cada R^f es independientemente H o (alquilo C_1-C_4);

R^g y R^h son cada uno independientemente H o (alquilo C_1-C_4) o R^g y R^h, tomados conjuntamente con el átomo o los átomos a través de los cuales están conectados, forman un anillo de 5-6 miembros;

y cada aparición de R^I y R^{II} es independientemente (alquil C_1-C_6)oxi-;

o un tautómero del mismo;

o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Debe entenderse que las referencias en la presente memoria a compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I), y sales de los mismos abarca los compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I), en forma de bases libres, o como sales de los mismos, por ejemplo, en forma de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por lo tanto, en una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I), en forma de su base libre. En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I), y a sales de los mismos. En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I), y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos según la fórmula (I-N), (I-P) o (I), o sus sales, en particular sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, son moduladores de STING. Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I) o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia. La presente invención proporciona específicamente el uso de un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como sustancia terapéutica activa en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediada por STING, específicamente, para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por el agonismo o antagonismo de STING. Asimismo, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediada por STING.

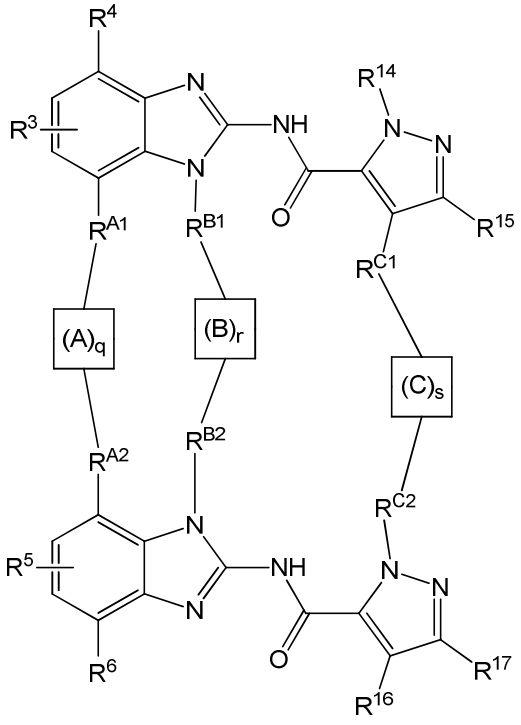
La invención también se refiere a un método para modular STING, comprendiendo dicho método poner en contacto una célula con un compuesto según la fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, la invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o un trastorno mediado por STING que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal, en particular una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, a un paciente (un ser humano u otro mamífero, en particular, un ser humano) que lo necesite. Dichas enfermedades o trastornos mediados por STING incluyen inflamación, enfermedades alérgicas y autoinmunitarias, enfermedades infecciosas, cáncer, y síndromes precancerosos. Además, los moduladores de STING pueden ser útiles como composición inmunogénica o adyuvantes para vacunas.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la formula (I-N), (I-P) o (I), o una sal, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En particular, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por STING, donde la composición comprende un compuesto según la fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la solicitud

Según un aspecto de la presente invención, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I-N)



(I-N)

en donde:

q es 0 o 1;

r es 0 o 1;

s es 0 o 1;

en donde q + r + s = 1 o 2;

cuando q es 0, R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente H, halógeno, hidroxi, –O-P(O)(OH)$_2$, –O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, -N(R^e)(R^f), -CO_2R^f, -N(R^f)COR^b, -N(R^g)SO_2(alquilo C_1-C_4)-N(R^e)(R^f), -N(R^g)CO(alquilo C_1-C_4)-N(R^h)(R^f), (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino- opcionalmente sustituido, y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino- opcionalmente sustituido,

en donde el (alquilo C_1-C_6) de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino opcionalmente sustituido- y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino opcionalmente sustituido- está opcionalmente sustituida con 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre hidroxi, –O-P(O)(OH)$_2$, –O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, alcoxi C_1-C_4-, -N(R^e)(R^f), -CO_2(R^f), -CON(R^e)(R^f), fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)(OH)$_2$, –O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, amino, (alquil C_1-C_6)amino-, (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)amino-, -(alquil C_1-C_6)-NH_2, halo(alquilo C_1-C_6), hidroxi-(alquilo C_1-C_4)-, -(alquil C_1-C_4)-O-P(O)(OH)$_2$, -(alquil C_1-C_4)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)(OH)$_2$, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, -alquil C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4) y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

cuando r es 0, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, halo(alquilo C_1-C_6), alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido,

en donde dicho alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido

con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, nitro, -R^c, -OH, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, y -$NR^dSO_2R^c$;

cuando s es 0, R^{C1} es H, halógeno, o alquilo C_1-C_4 y R^{C2} es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, en donde dicho grupo alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre -OR^c, -NR^cR^d, -CO_2R^c, -$CONR^cR^d$, -$SO_2NR^cR^d$, y -$OCONR^cR^d$;

cuando q es 1, R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente -CH_2-, -NR^e-, u -O-, y A, tomado conjuntamente con R^{A1} y R^{A2}, forma un grupo enlazador, en donde A es -halo(alquilo C_1-C_{12})-, -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido,

en donde el resto alquilo de dicho -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, halo(alquilo C_1-C_4), -OH, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, y -$NR^dSO_2R^c$, y

el cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, o resto heteroarilo de 5-6 miembros de dicho -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido se

sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_1-C_4)-, -(alcoxil C_1-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$,

-(alcoxil C_1-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$ y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

cuando r es 1, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente -CH_2-, y B, tomado conjuntamente con R^{B1} y R^{B2}, forma un grupo enlazador, en donde B es un enlace o B es -halo(alquilo C_1-C_{10})-, -alquilo C_1-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenil-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido,

en donde el resto alquilo de dicho -alquilo C_1-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenil-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-(heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_1-C_4)- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, halo(alquilo C_1-C_4), -OH, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, y -$NR^dSO_2R^c$, y

el resto cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros de dicho cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil

C_1-C_4-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenil-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4) O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

cuando s es 1, R^{C1} y R^{C2} son cada uno independientemente -CH_2-, y C, tomado conjuntamente con R^{C1} y R^{C2}, forma un grupo enlazador, en donde C es -halo(alquilo C_1-C_{12})-, -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido,

en donde el resto alquilo de dicho -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, halo(alquilo C_1-C_4), -OH, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dCOR^c$, $-NR^dSOR^c$, $-NR^dCO_2R^c$, y $-NR^dSO_2R^c$, y

el cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, o resto heteroarilo de 5-6 miembros de dicho -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo

C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

R^3 y R^5 son cada uno independientemente -CON$(R^d)(R^f)$, o uno de R^3 y R^5 es -CON$(R^d)(R^f)$, y el otro de R^3 y R^5 es H, COOH o -$CO_2(R^c)$;

R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente entre H, halógeno, halo(alquilo C_1-C_6), halo(alcoxi C_1-C_6)-, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -NH_2, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -COR^c, -CO_2R^c, -$N(R^d)COR^c$, -$N(R^d)SO_2R^c$, -$N(R^g)SO_2$(alquil C_1-C_2)-$N(R^h)(R^f)$, -$N(R^g)$CO(alquilo C_1-C_2)-$N(R^h)(R^f)$, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino- opcionalmente sustituido, y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino- opcionalmente sustituido,

en donde el (alquilo C_1-C_6) de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino- opcionalmente sustituido y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre -OH, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$,-OR^c, -NH_2, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -CO_2H, -CO_2R^c, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, -$NR^dSO_2R^c$, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), hidroxi-(alquilo C_1-C_4)-, -(alquil C_1-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_1-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-, -COR^d, -CON$(R^d)(R^f)$, y -CO_2R^d;

R^{14} es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, en donde dicho alquilo C_1-C_4 opcionalmente

sustituido está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre -OR^c, -NR^cR^d, -CO_2R^c, -$CONR^cR^d$, -$SO_2NR^cR^d$, y -$OCONR^cR^d$;

R^{16} es H, halógeno, o alquilo C_1-C_4;

R^{15} y R^{17} son cada uno independientemente H, ciclopropilo, o alquilo C_1-C_4;

R^a es H, -R^c, -COR^c, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, o -$SO_2NR^cR^d$;

cada R^b es independientemente alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-OH, -(alquil C_1-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_1-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -(alquil C_1-C_4)-O-(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-N$(R^e)(R^f)$, -(alquil C_1-C_4)-O-CO(alquilo C_1-C_4), o -(alquil C_1-C_4)-CO-O-(alquilo C_1-C_4);

cada R^c es independientemente alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-OH, -(alquil C_1-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alquil C_1-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -(alquil C_1-C_4)-O-(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-N$(R^e)(R^f)$, -(alquil C_1-C_4)-O-CO(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-CO-O-(alquilo C_1-C_4), cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenilo opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-heteroarilo de9-10 miembros opcionalmente sustituido,

en donde el resto cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9-10 miembros de dicho cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenilo opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, -(alquil C_1-C_4)NH_2, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$,

alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-, -COR^d, -$CON(R^d)(R^f)$, y -CO_2R^d;

cada R^d es independientemente H o alquilo C_1-C_4;

cada R^e es independientemente H, (alquilo C_1-C_4), -CO(alquilo C_1-C_4), -OCO(alquilo C_1-C_4), -CO_2(alquilo C_1-C_4),

-(alquil C_1-C_4)NH_2, -(alquil C_1-C_4) alcoxi C_1-C_4, -CO-(heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido), -CO(alquil C_1-C_4)-(heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido), -CO(heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido), -CO(alquil C_1-C_4)-(heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido),

en donde el heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o el heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4) O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-, -COR^d, -$CON(R^d)(R^f)$, y -CO_2R^d;

cada R^f es independientemente H o (alquilo C_1-C_4);

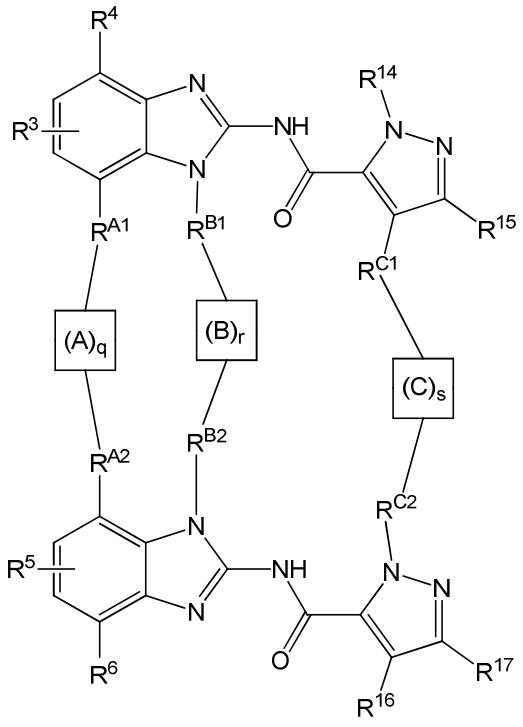
R^g y R^h son cada uno independientemente H o (alquilo C_1-C_4) o R^g y R^h, tomados conjuntamente con el átomo o los átomos a través de los cuales están conectados, forman un anillo de 5-6 miembros;

y cada aparición de R^I y R^{II} es independientemente (alquil C_1-C_6)oxi-;

o un tautómero del mismo;

o una sal, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I-P):



(I-P)

en donde:

q es 0 o 1;

r es 0 o 1;

s es 0 o 1;

en donde q + r + s = 1 o 2;

cuando q es 0, R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente H, halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$,

–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -N$(R^e)(R^f)$, -CO_2R^f, -N$(R^f)COR^b$, -N$(R^g)SO_2$(alquilo C_1-C_4)-N$(R^e)(R^f)$,

-N(R^g)CO(alquilo C_1-C_4)-N$(R^h)(R^f)$, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino- opcionalmente sustituido, y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino- opcionalmente sustituido,

en donde el (alquilo C_1-C_6) de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino opcionalmente sustituido- y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino opcionalmente sustituido- está opcionalmente sustituida con 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, alcoxi C_1-C_4-, -N$(R^e)(R^f)$, -$CO_2(R^f)$, -CON$(R^e)(R^f)$, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o

heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-$P(O)(OH)_2$,
–O-$P(O)(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_6)amino-, (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)amino-, -(alquil C_1-C_6)-NH_2, halo(alquilo C_1-C_6), hidroxi-(alquilo C_1-C_4)-, -(alquil C_1-C_4)-O-$P(O)(OH)_2$,
-(alquil C_1-C_4)-O-$P(O)(R^IR^{II})_2$, halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-,
-(alcoxi C_2-C_4)-O-$P(O)(OH)_2$, -(alcoxi C_2-C_4)-O-$P(O)(R^IR^{II})_2$, o alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

cuando r es 0, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, halo(alquilo C_1-C_6), alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido,

en donde dicho alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, nitro, -R^c, -OH, –O-$P(O)(OH)_2$, –O-$P(O)(R^IR^{II})_2$, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, y -$NR^dSO_2R^c$;

cuando s es 0, R^{C1} es H, halógeno, o alquilo C_1-C_4 y R^{C2} es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, en donde dicho grupo alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre -OR^c, -NR^cR^d, -CO_2R^c, -$CONR^cR^d$, -$SO_2NR^cR^d$, y -$OCONR^cR^d$;

cuando q es 1, R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente -CH_2-, -NR^e-, u -O-, y A, tomado conjuntamente con R^{A1} y R^{A2}, forma un grupo enlazador, en donde A es -halo(alquilo C_1-C_{12})-, -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil

C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido,

-alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido,

en donde el resto alquilo de dicho -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, halo(alquilo C_1-C_4), -OH, $–O\text{-}P(O)(OH)_2$, $–O\text{-}P(O)(R^IR^{II})_2$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dCOR^c$, $-NR^dSOR^c$, $-NR^dCO_2R^c$, y $-NR^dSO_2R^c$,

y

el cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, o resto heteroarilo de 5-6 miembros de dicho -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, $–O\text{-}P(O)(OH)_2$, $–O\text{-}P(O)(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_1-C_4)-, -(alcoxil C_1-C_4)-O-$P(O)(OH)_2$, -(alcoxil C_1-C_4)-O-$P(O)(R^IR^{II})_2$ y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

cuando r es 1, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente $-CH_2-$, y B, tomado conjuntamente con R^{B1} y R^{B2}, forma un grupo enlazador, en donde B es un enlace o B es -halo(alquilo C_1-C_{10})-, -alquilo C_1-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido,

heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenil-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido,

en donde el resto alquilo de dicho -alquilo C_1-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenil-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-(heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_1-C_4)- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, halo(alquilo C_1-C_4), -OH, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R_IR_{II})_2$, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, y -$NR^dSO_2R^c$,

y

el resto cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros de dicho cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenil-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4) O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

cuando s es 1, R^{C1} y R^{C2} son cada uno independientemente -CH_2-, y C, tomado conjuntamente con R^{C1} y R^{C2}, forma un grupo enlazador, en donde C es -halo(alquilo C_1-C_{12})-, -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente

sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido,

en donde el resto alquilo de dicho -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, halo(alquilo C_1-C_4), -OH, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, y -$NR^dSO_2R^c$,

y

el cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, o resto heteroarilo de 5-6 miembros de dicho -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

R^3 y R^5 son cada uno independientemente -$CON(R^d)(R^f)$, o uno de R^3 y R^5 es -$CON(R^d)(R^f)$, y el otro de R^3 y R^5 es H, COOH o -$CO_2(R^c)$;

R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente entre H, halógeno, halo(alquilo C_1-C_6), halo(alcoxi C_1-C_6)-, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -NH_2, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -COR^c, -CO_2R^c,

$-N(R^d)COR^c$, $-N(R^d)SO_2R^c$, $-N(R^g)SO_2$(alquil C_1-C_2)$-N(R^h)(R^f)$, $-N(R^g)CO$(alquilo C_1-C_2)$-N(R^h)(R^f)$, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino- opcionalmente sustituido, y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino- opcionalmente sustituido,

en donde el (alquilo C_1-C_6) de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino- opcionalmente sustituido y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre -OH, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^IR^{II})_2$,$-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dCOR^c$, $-NR^dSOR^c$, $-NR^dCO_2R^c$, $-NR^dSO_2R^c$, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), hidroxi-(alquilo C_1-C_4)-, -(alquil C_1-C_4)-$O-P(O)(OH)_2$, -(alcoxi C_1-C_4)$-O-P(O)(R^IR^{II})_2$, halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4)$-O-P(O)(OH)_2$, -(alcoxi C_2-C_4)$-O-P(O)(R^IR^{II})_2$, alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-, $-COR^d$, $-CON(R^d)(R^f)$, y $-CO_2R^d$;

R^{14} es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, en donde dicho alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$, y $-OCONR^cR^d$;

R^{16} es H, halógeno, o alquilo C_1-C_4;

R^{15} y R^{17} son cada uno independientemente H, ciclopropilo, o alquilo C_1-C_4;

R^a es H, $-R^c$, $-COR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, o $-SO_2NR^cR^d$;

cada R^b es independientemente alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-OH, -(alquil C_1-C_4)$-O-P(O)(OH)_2$, -(alcoxi C_1-C_4)$-O-P(O)(R^IR^{II})_2$, -(alquil C_1-C_4)-O-(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)$-N(R^e)(R^f)$, -(alquil C_1-C_4)-O-CO(alquilo C_1-C_4), o -(alquil C_1-C_4)-CO-O-(alquilo C_1-C_4);

cada R^c es independientemente alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-OH, -(alquil C_1-C_4)$-O-P(O)(OH)_2$, -(alquil C_1-C_4)$-O-P(O)(R^IR^{II})_2$, -(alquil C_1-C_4)-O-(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)$-N(R^e)(R^f)$,

-(alquil C_1-C_4)-O-CO(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-CO-O-(alquilo C_1-C_4), cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenilo opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-heteroarilo de9-10 miembros opcionalmente sustituido,

en donde el resto cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9-10 miembros de dicho cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenilo opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, -(alquil C_1-C_4)NH_2, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-, -COR^d, -$CON(R^d)(R^f)$, y -CO_2R^d;

cada R^d es independientemente H o alquilo C_1-C_4;

cada R^e es independientemente H, (alquilo C_1-C_4), -CO(alquilo C_1-C_4), -OCO(alquilo C_1-C_4), -CO_2(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)NH_2, -(alquil C_1-C_4) alcoxi C_1-C_4, -CO-(heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido), -CO(alquil C_1-C_4)-(heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido), -CO(heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido), -CO(alquil C_1-C_4)-(heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido),

en donde el heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o el heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil

C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4) O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-, $-COR^d$, $-CON(R^d)(R^f)$, y $-CO_2R^d$;

cada R^f es independientemente H o (alquilo C_1-C_4);

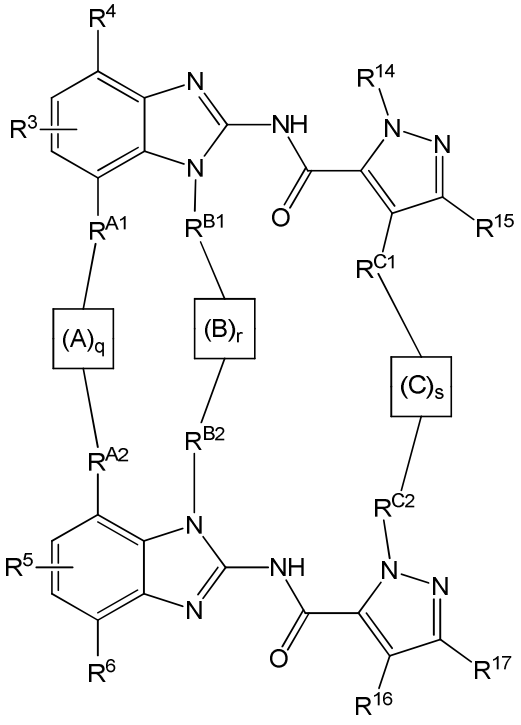
R^g y R^h son cada uno independientemente H o (alquilo C_1-C_4) o R^g y R^h, tomados conjuntamente con el átomo o los átomos a través de los cuales están conectados, forman un anillo de 5-6 miembros;

y cada aparición de R^I y R^{II} es independientemente (alquil C_1-C_6)oxi-;

o un tautómero del mismo;

o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



(I)

en donde:

q es 0 o 1;

r es 0 o 1;

s es 0 o 1;

en donde q + r + s = 1 o 2;

cuando q es 0, R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente H, halógeno, hidroxi, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2R^f$, $-N(R^f)COR^b$, $-N(R^g)SO_2$(alquilo C_1-C_4)-$N(R^e)(R^f)$, $-N(R^g)CO$(alquilo C_1-C_4)-$N(R^h)(R^f)$,

(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino- opcionalmente sustituido, y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino- opcionalmente sustituido,

en donde el (alquilo C_1-C_6) de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino opcionalmente sustituido- y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino opcionalmente sustituido- está opcionalmente sustituida con 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre hidroxi, alcoxi C_1-C_4-, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_6)amino-, (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)amino-, halo(alquilo C_1-C_6), hidroxi-(alquilo C_1-C_4)-, halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

cuando r es 0, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, halo(alquilo C_1-C_6), alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido,

en donde dicho alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno,

nitro, $-R^c$, -OH, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^c$, $-NR^cR^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dCOR^c$, $-NR^dSOR^c$, $-NR^dCO_2R^c$, y $-NR^dSO_2R^c$;

cuando s es 0, R^{C1} es H, halógeno, o alquilo C_1-C_4 y R^{C2} es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, en donde dicho grupo alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado

entre -OR^c, -NR^cR^d, -CO_2R^c, -$CONR^cR^d$, -$SO_2NR^cR^d$, y -$OCONR^cR^d$;

cuando q es 1, R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente -CH_2-, -NR^e-, u -O-, y A, tomado conjuntamente con R^{A1} y R^{A2}, forma un grupo enlazador, en donde A es -halo(alquilo C_1-C_{12})-, -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido,

en donde el resto alquilo de dicho -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, halo(alquilo C_1-C_4), -OH, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, y -$NR^dSO_2R^c$,

y

el cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, o resto heteroarilo de 5-6 miembros de dicho -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

cuando r es 1, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente -CH_2-, y B, tomado

conjuntamente con R^{B1} y R^{B2}, forma un grupo enlazador, en donde B es un enlace o B es -halo(alquilo C_1-C_{10})-, -alquilo C_1-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenil-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido,

en donde el resto alquilo de dicho -alquilo C_1-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenil-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-(heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_1-C_4)- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, halo(alquilo C_1-C_4), -OH, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dCOR^c$, $-NR^dSOR^c$, $-NR^dCO_2R^c$, y $-NR^dSO_2R^c$,

y

el resto cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros de dicho cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenil-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil

C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

cuando s es 1, R^{C1} y R^{C2} son cada uno independientemente -CH_2-, y C, tomado conjuntamente con R^{C1} y R^{C2}, forma un grupo enlazador, en donde C es -halo(alquilo C_1-C_{12})-, -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido,

en donde el resto alquilo de dicho -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, halo(alquilo C_1-C_4), -OH, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, y -$NR^dSO_2R^c$,

y

el cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, o resto heteroarilo de 5-6 miembros de dicho -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

R^3 y R^5 son cada uno independientemente -$CON(R^d)(R^f)$, o uno de R^3 y R^5 es -$CON(R^d)(R^f)$, y

el otro de R^3 y R^5 es H o $-CO_2(R^c)$;

R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente entre H, halógeno, halo(alquilo C_1-C_6), halo(alcoxi C_1-C_6)-, hidroxi, $-NH_2$, $-NR^cR^c$, $-NR^cR^d$, $-COR^c$, $-CO_2R^c$, $-N(R^d)COR^c$, $-N(R^d)SO_2R^c$, $-N(R^g)SO_2$(alquil C_1-C_2)-$N(R^h)(R^f)$, $-N(R^g)CO$(alquilo C_1-C_2)-$N(R^h)(R^f)$, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino- opcionalmente sustituido, y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino- opcionalmente sustituido,

en donde el (alquilo C_1-C_6) de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino- opcionalmente sustituido y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre -OH, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dCOR^c$, $-NR^dSOR^c$, $-NR^dCO_2R^c$, $-NR^dSO_2R^c$, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), hidroxi-(alquilo C_1-C_4)-, halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-, $-COR^d$, $-CON(R^d)(R^f)$, y $-CO_2R^d$;

R^{14} es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, en donde dicho alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$, y $-OCONR^cR^d$;

R^{16} es H, halógeno, o alquilo C_1-C_4;

R^{15} y R^{17} son cada uno independientemente H, ciclopropilo, o alquilo C_1-C_4;

R^a es H, $-R^c$, $-COR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, o $-SO_2NR^cR^d$;

cada R^b es independientemente alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-OH, -(alquil C_1-C_4)-O-(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-$N(R^e)(R^f)$, -(alquil C_1-C_4)-O-CO(alquilo C_1-C_4), o -(alquil C_1-C_4)-CO-O-(alquilo C_1-C_4);

cada R^c es independientemente alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-OH, -(alquil C_1-C_4)-O-(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-$N(R^e)(R^f)$, -(alquil C_1-C_4)-O-CO(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-CO-O-(alquilo C_1-C_4), cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, fenilo

opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenilo opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-heteroarilo de9-10 miembros opcionalmente sustituido,

en donde el resto cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9-10 miembros de dicho cicloalquilo C_3-C_6 sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenilo opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-, $-COR^d$, $-CON(R^d)(R^f)$, y $-CO_2R^d$;

cada R^d es independientemente H o alquilo C_1-C_4;

cada R^e es independientemente H, (alquilo C_1-C_4), -CO(alquilo C_1-C_4), -OCO(alquilo C_1-C_4), $-CO_2$(alquilo C_1-C_4),

-CO-(heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido), -CO(alquil C_1-C_4)-(heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido), -CO(heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido), -CO(alquil C_1-C_4)-(heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido),

en donde el heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o el heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-, $-COR^d$, $-CON(R^d)(R^f)$, y $-CO_2R^d$;

cada R^f es independientemente H o (alquilo C_1-C_4);

R^g y R^h son cada uno independientemente H o (alquilo C_1-C_4) o R^g y R^h, tomados

conjuntamente con el átomo o los átomos a través de los cuales están conectados, forman un anillo de 5-6 miembros;

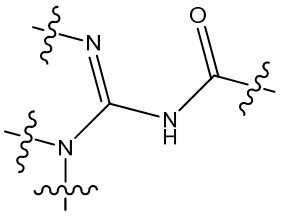
o un tautómero del mismo;

o una sal, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

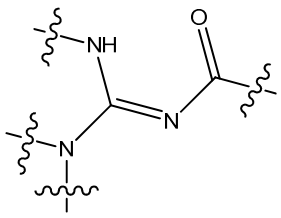
Las definiciones alternativas para los diversos grupos y grupos sustituyentes de fórmula (I-N), (I) o de fórmula (I-P) proporcionadas a lo largo de la memoria descriptiva pretenden describir particularmente cada especie de compuesto divulgada en la presente memoria, individualmente, así como de una o más especies de compuestos. El alcance de la presente invención incluye cualquier combinación de estas definiciones de grupo y grupo de sustituyente. Los compuestos de la invención son únicamente aquellos que se contemplan como "químicamente estables", tal como apreciarán los expertos en la materia.

Los expertos en la materia apreciarán que los compuestos de la presente invención pueden existir en otras formas tautoméricas que incluyen formas zwiteriónicas o isoméricas. Se pretende que estén abarcadas dentro del alcance de la presente invención todas las formas tautoméricas (que incluyen las formas zwiteriónicas) e isoméricas de las fórmulas y los compuestos descritos en la presente memoria.

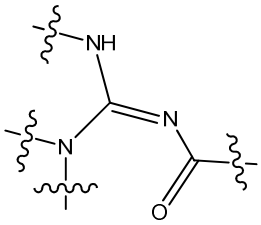
Los expertos en la materia también apreciarán que los compuestos de la presente invención pueden existir en formas tautoméricas que incluyen, pero no se limitan a, la fórmula (A), la fórmula (B) y/o la fórmula (C)o las formas zwiteriónicas que incluyen, pero no se limitan a, la fórmula (D) o la fórmula (E).



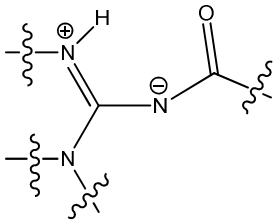
Fórmula (A)



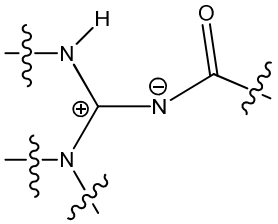
Fórmula (B)



Fórmula (C)



Fórmula (D)



Fórmula (E)

Los nombres químicos proporcionados para los compuestos intermedios y/o los compuestos de la presente invención descritos en la presente memoria pueden referirse a una cualquiera de las representaciones tautoméricas de dichos compuestos (en algunos casos, se proporcionan dichos nombres alternativos en la parte experimental). Debe entenderse que cualquier referencia a un compuesto nombrado (un compuesto intermedio o un compuesto de la invención) o un compuesto ilustrado estructuralmente (un compuesto intermedio o un compuesto de la presente invención) pretende abarcar todas las formas tautómeras incluyendo las formas zwiteriónicas de dichos compuestos y cualquier mezcla de los mismos.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" representa un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene el número especificado de átomos de carbono. El término "alquilo C_1-C_4" se refiere a un resto alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo, *t*-butilo, pentilo y hexilo.

Cuando se usa un término sustituyente, tal como "alquilo", en combinación con otro término sustituyente, por ejemplo, como en "hidroxi(C_1-C_4 alquilo)", el término del sustituyente enlazador (por ejemplo, alquilo) pretende abarcar un resto divalente, en donde el punto de unión es a través de ese sustituyente enlazador. Los ejemplos de grupos "hidroxi(alquilo C_1-C_4)" incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, hidroxietilo, e hidroxiisopropilo.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "halo(alquilo)" representa un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene el número especificado (n) de átomos de carbono y uno o más (hasta 2n+1) átomos de halógeno. Por ejemplo, el término "halo(alquilo C_1-C_4)" representa un grupo que tiene uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes, en uno o más átomos de carbono de un resto alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos "halo(alquilo C_1-C_4)" incluyen, pero sin limitación, -CF_3 (trifluorometilo), -CCl_3 (triclorometilo), 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, y hexafluoroisopropilo.

"Alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que tiene el número especificado de átomos de carbono y al menos 1 hasta 3 dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos incluyen etenilo y propenilo.

"Alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que tiene el número especificado de átomos de carbono y al menos 1 hasta 3 triples enlaces carbono-carbono. Los ejemplos incluyen etinilo y propinilo.

"Alcoxi-" o "(alquil)oxi-" se refiere a un grupo " alquil-oxi-", que contiene un resto alquilo, que tiene el número especificado de átomos de carbono, unido a través de un átomo enlazador de oxígeno. Por ejemplo, el término "alcoxi C_1-C_4-" representa un resto

hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene al menos 1 y hasta 4 átomos de carbono unidos a través de un átomo enlazador de oxígeno. Los grupos "alcoxi C_1-C_4-" o "(alquil C_1-C_4)oxi-" ejemplares incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi, y *t*-butoxi.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "halo(alcoxi)" representa un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene el número especificado (n) de átomos de carbono y uno o más (hasta 2n+1) átomos de halógeno, unido a través de un átomo enlazador de oxígeno. Por ejemplo, el término "halo(alcoxi C_1-C_4)-" se refiere a un grupo "halo alquil-oxi-", que contiene un resto "halo(alquilo C_1-C_4)" unido a través de un átomo enlazador de oxígeno. Los grupos "halo(alcoxi C_1-C_4)" ejemplares incluyen, pero sin limitación, -$OCHF_2$ (difluorometoxi), -OCF_3 (trifluorometoxi), -OCH_2CF_3 (trifluoroetoxi), y -$OCH(CF_3)_2$ (hexafluoroisopropoxi).

Un grupo o resto carbocíclico es un grupo o resto cíclico en el que los miembros del anillo son átomos de carbono, que pueden estar saturados, parcialmente insaturados (no aromáticos) o completamente insaturados (aromáticos).

"Cicloalquilo" se refiere a un grupo de anillo hidrocarburo no aromático, saturado, que contiene el número especificado de átomos de carbono en el anillo. Por ejemplo, el término "cicloalquilo C_3-C_6" se refiere a un grupo cíclico que tiene de tres a seis átomos de carbono de anillo. Los grupos "cicloalquilo C_3-C_6" ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

Un grupo o resto heterocíclico es un grupo o resto cíclico que tiene, como miembros del anillo, átomos de al menos dos elementos diferentes, pudiendo estar dicho grupo o resto cíclico saturado, parcialmente insaturado (no aromático) o completamente insaturado (aromático).

"Heteroátomo" se refiere a un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno, por ejemplo, un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno.

"Heterocicloalquilo" se refiere a un grupo no aromático monocíclico o bicíclico que contiene 3-10 átomos de anillo y que contiene uno o más (generalmente uno o dos) miembros de anillo de heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre, y nitrógeno. El punto de unión de un grupo heterocicloalquilo puede ser a través de cualquier átomo de carbono o de nitrógeno adecuado.

Los ejemplos de grupos "heterocicloalquilo" incluyen, pero sin limitación, aziridinilo, tiiranilo, oxiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 1,3-dioxolanilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatiolanilo, 1,3-oxatianilo, 1,3-ditianilo,

1,4-oxatiolanilo, 1,4-oxatianilo, 1,4-ditianilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, y hexahidro-1*H*-1,4-diazepinilo.

Los ejemplos de "heterocicloalquilo de 4 miembros" incluyen oxetanilo, tietanilo y azetidinilo.

El término "heterocicloalquilo de 5-6 miembros" representa un grupo monocíclico saturado, que contiene 5 o 6 átomos de anillo, que incluye uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre, y nitrógeno. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo de 5-6 miembros incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, y tiomorfolinilo.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico o bicíclico que contiene 5 a 10 átomos de anillo, incluyendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde al menos una parte del grupo es aromática. Por ejemplo, este término abarca grupos heterocicloalquilo bicíclicos que contienen o bien un anillo de fenilo condensado a un resto heterocíclico o un resto de anillo heteroarilo condensado a un resto carbocíclico. El punto de unión de un grupo heteroarilo puede ser a través de cualquier átomo de carbono o de nitrógeno adecuado.

El término "heteroarilo de 5-6 miembros" representa un grupo monocíclico aromático que contiene 5 o 6 átomos de anillo, que incluye al menos un átomo de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heteroarilo de 5 miembros seleccionados contienen un heteroátomo de anillo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente contienen 1, 2, o 3 átomos de anillo de nitrógeno adicionales. Los grupos heteroarilo de 6 miembros seleccionados contienen 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo de nitrógeno. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 5 miembros incluyen furilo (furanilo), tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, y oxadiazolilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros seleccionados incluyen piridinilo (piridilo), pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo.

El término "heteroarilo de 9-10 miembros" se refiere a un grupo bicíclico aromático que contiene 9 o 10 átomos de anillo, incluyendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 9 miembros (heteroarilo 6,5-condensados) incluyen benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo (dihidroindolilo), isoindolilo, isoindolinilo, indazolilo, isobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, bencimidazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, triazolopiridinilo y 1,3-benzodioxolilo.

Los ejemplos de grupos heteroarilo de 10 miembros (heteroarilo 6,6-condensados) incluyen quinolinilo (quinolilo), isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo (1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo), quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo (tetrahidroquinolinilo), 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo (tetrahidroisoquinolinilo), cinolinilo, pteridinilo, y 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo.

Los términos "halógeno" y "halo" se refiere a un radical halógeno, por ejemplo, un sustituyente flúor, cloro, bromo o yodo.

"Oxo" representa un resto oxígeno con doble enlace; por ejemplo, en caso de que se una a un átomo de carbono forma un resto carbonilo (C=O).

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al radical -OH.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "ciano" se refiere a un grupo nitrilo, -C≡N.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "opcionalmente sustituido" indica que un grupo (tal como un grupo alquilo, cicloalquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo) o anillo o resto puede estar sin sustituir, o el grupo, anillo o resto puede sustituirse con uno o más sustituyentes tal como se ha definido en las definiciones de sustituyentes (A, R^3, etc.) proporcionados en la presente memoria. En los casos donde los grupos pueden seleccionarse entre una serie de grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes.

El término "independientemente" significa que en los casos donde se selecciona más de un sustituyente entre una serie de sustituyentes posibles, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin una toxicidad, irritación, u otro problema o complicación excesiva, proporcionadas con una relación beneficio/riesgo razonable.

Tal como se usa en la presente memoria, las expresiones "compuestos de la invención" o "compuestos de la presente invención" significan un compuesto de fórmula (I-N), de fórmula (I) o de fórmula (I-P), como se definen en la presente memoria, en cualquier forma, es decir, cualquier forma tautomérica, cualquier forma isomérica, cualquier forma de sal o no de sal (por ejemplo, en forma de ácido o base libre, o en forma de una sal, en particular una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas) y cualquier forma física de las mismas (por ejemplo, incluyendo formas no sólidas (por ejemplo, formas líquidas o semisólidas), y formas sólidas (por ejemplo, formas amorfas o cristalinas, formas

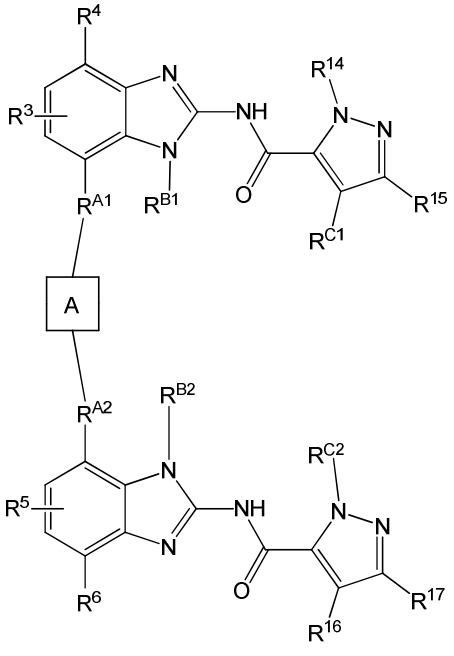
polimórficas específicas, formas de solvato, incluyendo formas de hidrato (por ejemplo, mono-, di- y hemi- hidratos)), y mezclas de diversas formas.

Por consiguiente, en la presente invención se incluyen los compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I), como se definen en la presente memoria, en cualquier forma de sal o no-sal y cualquier forma física de las mismas y mezclas de diversas formas. Aunque estas se incluyen en la presente invención, se entenderá que los compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I), como se definen en la presente memoria, en cualquier forma de sal o no-sal, y en cualquier forma física de los mismos, pueden tener diversos niveles de actividad, diferentes biodisponibilidades y diferentes propiedades de manipulación con fines de formulación.

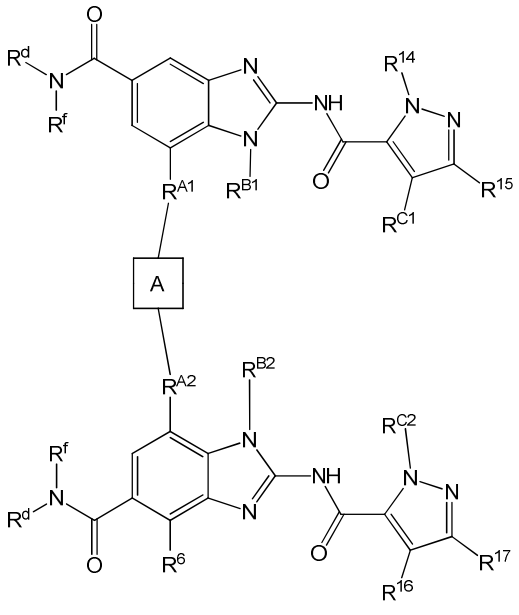
En una realización de los compuestos de la presente invención, R^3 y R^5 son cada uno independientemente -CON(R^d)(R^f), o uno de R^3 y R^5 es -CON(R^d)(R^f), y el otro de R^3 y R^5 es H o -CO_2(R^c). En una realización, R^3 y R^5 son cada uno independientemente -CON(R^d)(R^f). En otra realización, uno de R^3 y R^5 es -CON(R^d)(R^f) y el otro de R^3 y R^5 es H. En una realización específica, R^3 y R^5 son cada uno -$CONH_2$.

Debe entenderse que cuando q es 0, A está ausente y R^{A1} y R^{A2} no están conectados. De un modo similar, debe entenderse que cuando r es 0, B está ausente y R^{B1} y R^{B2} no están conectados. De un modo similar, debe entenderse que cuando s es 0, C está ausente y R^{C1} y R^{C2} no están conectados.

En una realización de los compuestos de la presente invención, q es 1, r es 0 y s es 0 (q+r+s=1) y el compuesto tiene la fórmula (I-A) o (I-a):

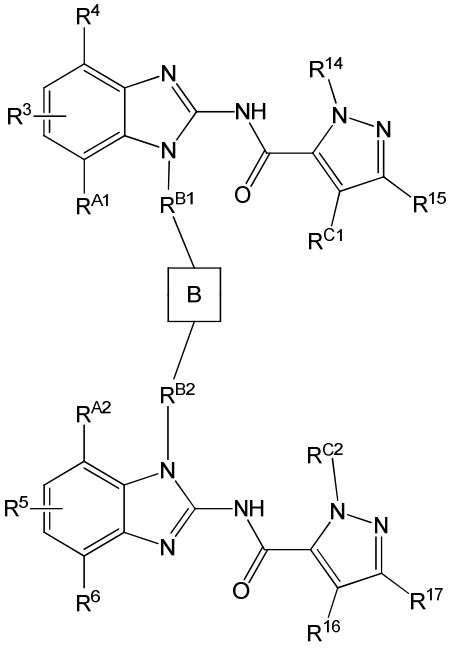


(I-A)

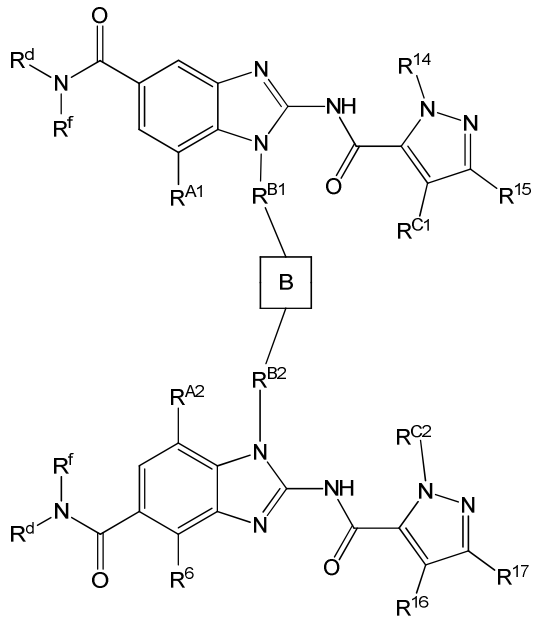


(I-a)

En una realización de los compuestos de la presente invención, q es 0, r es 1 y s es 0 (q+r+s=1) y el compuesto tiene la fórmula (I-B) o (I-b):

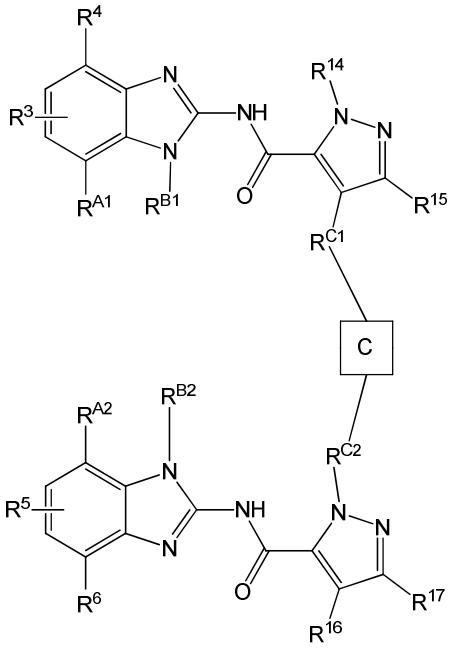


(I-B)

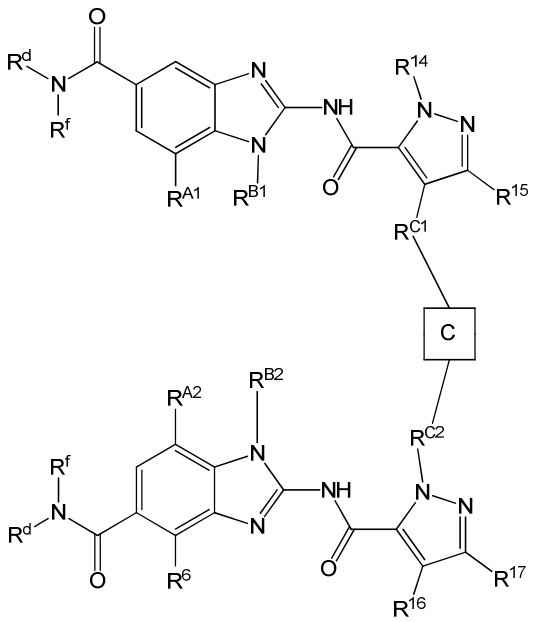


(I-b)

En una realización de los compuestos de la presente invención, q es 0, r es 0 y s es 1 (q+r+s=1) y el compuesto tiene la fórmula (I-C) o (I-c):

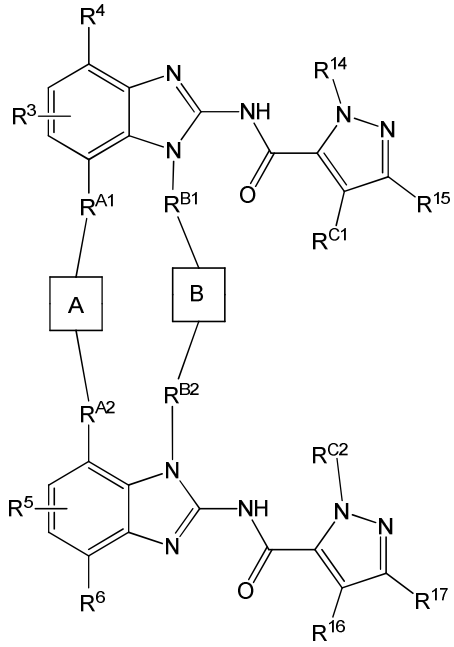


(I-C)

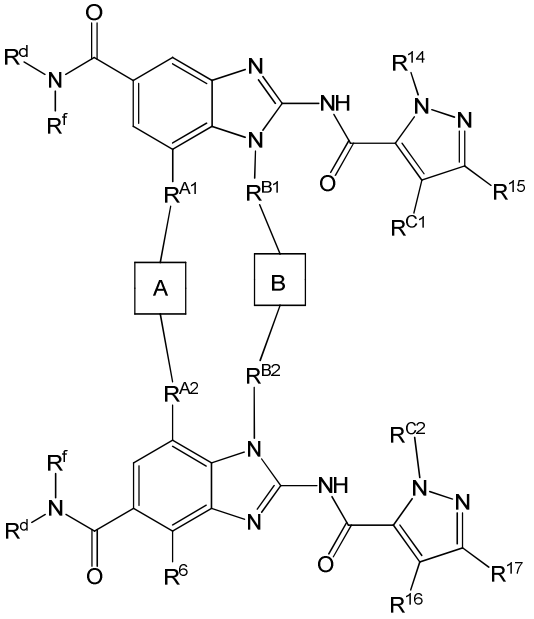


(I-c)

En una realización de los compuestos de la presente invención, q es 1, r es 1 y s es 0 (q+r+s=2) y el compuesto tiene la fórmula (I-AB) o (I-ab):

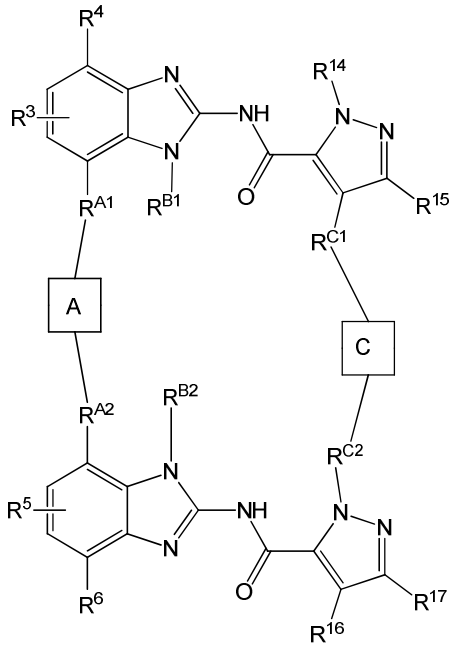


(I-AB)

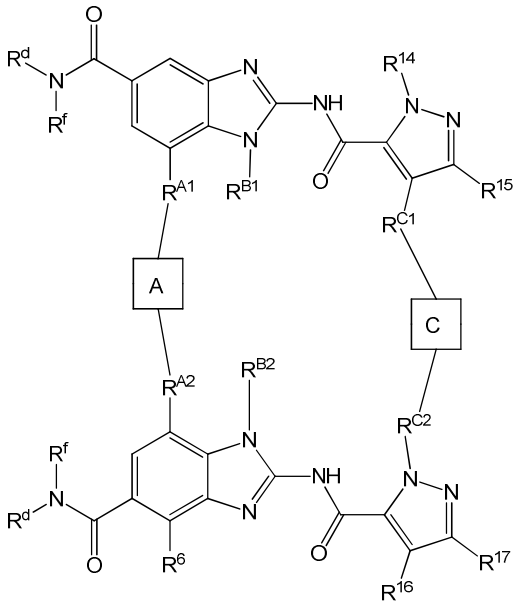


(I-ab)

En una realización de los compuestos de la presente invención, q es 1, r es 0 y s es 1 (q+r+s=2) y el compuesto tiene la fórmula (I-AC) o (I-ac):

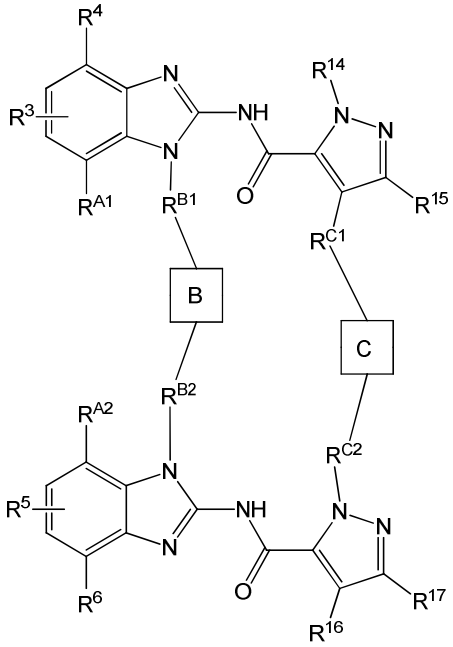


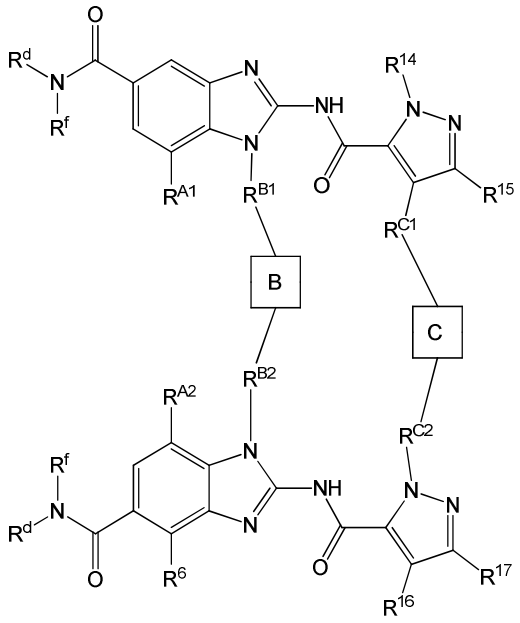
(I-AC)



(I-ac)

En una realización de los compuestos de la presente invención, q es 0, r es 1 y s es 1 (q+r+s=2) y el compuesto tiene la fórmula (I-BC) o (I-bc):





(I-BC) (I-bc)

En una realización de los compuestos de la presente invención, q es 0 y R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente H, halógeno, hidroxi, -N(R^e)(R^f), -CO_2R^f, -N(R^f)COR^b, -N(R^g)SO_2(alquilo C_1-C_4)-N(R^e)(R^f), -N(R^g)CO(alquilo C_1-C_4)-N(R^h)(R^f), (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino- opcionalmente sustituido, y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino- opcionalmente sustituido,

en donde el (alquilo C_1-C_6) de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino opcionalmente sustituido- y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino opcionalmente sustituido- está opcionalmente sustituida con 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre hidroxilo, alcoxi C_1-C_4-, -N(R^e)(R^f), -CO_2(R^f), -CON(R^e)(R^f), fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_6)amino-, (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)amino-, halo(alquilo C_1-C_6), hidroxi-(alquilo C_1-C_4)-, halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-.

En una realización de los compuestos de la presente invención, q es 0 y R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente H, halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -N$(R^e)(R^f)$, -CO_2R^f, -N$(R^f)COR^b$, -N$(R^g)SO_2$(alquilo C_1-C_4)-N$(R^e)(R^f)$, -N(R^g)CO(alquilo C_1-C_4)-N$(R^h)(R^f)$, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino- opcionalmente sustituido, y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino- opcionalmente sustituido,

en donde el (alquilo C_1-C_6) de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino opcionalmente sustituido- y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino opcionalmente sustituido- está opcionalmente sustituida con 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre hidroxilo, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, alcoxi C_1-C_4-, -N$(R^e)(R^f)$, -$CO_2(R^f)$, -CON$(R^e)(R^f)$, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_6)amino-, (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)amino-, -(alquil C_1-C_6)-NH_2, halo(alquilo C_1-C_6), hidroxi-(alquilo C_1-C_4)-, -(alquil C_1-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_1-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-.

En una realización de los compuestos de la presente invención, q es 0 y R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente H, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, (alquilo C_1-C_4), hidroxi(alquilo C_1-C_4)-, amino(alquilo C_1-C_4)-, (alquil C_1-C_4)amino(alquilo C_1-C_4)-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino(alquilo C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi(alcoxi C_2-C_4)-, amino(alcoxi C_2-C_4)-, (alquil C_1-C_4)amino(alcoxi C_2-C_4)-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino(alcoxi C_2-C_4)-, heterocicloalquil-(alquilo C_1-C_4)- de 6 miembros, fenil(alcoxi C_1-C_4)-, (alquil C_1-C_4)OCONH(alquilo C_1-C_4)-, hidroxi(alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)CONH-, (alquil C_1-C_4)CON(alquilo C_1-C_4)-, -CO_2H, -CO_2(alquilo C_1-C_4), amino(alquil C_1-C_4)CONH-, (alquil C_1-C_4)amino(alquil C_1-C_4)CONH-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino(alquil

C_1-C_4)CONH-, amino(alquil C_1-C_4)CON(alquilo C_1-C_4)-, (alquil C_1-C_4)amino(alquil C_1-C_4)CON(alquilo C_1-C_4)-, hidroxi(alquil C_1-C_4)CONH-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino(alquil C_1-C_4)CON(alquilo C_1-C_4)-, hidroxi(alquil C_1-C_4)CON(alquilo C_1-C_4)-, HO_2C(alcoxi C_1-C_4)-, (alquil C_1-C_4)OCO(alcoxi C_1-C_4)-, H_2NCO(alcoxi C_1-C_4)-, (alquil C_1-C_4)HNCO(alcoxi C_1-C_4)-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)NCO(alcoxi C_1-C_4)-, y -$NHSO_2$(alquilo C_1-C_4).

En una realización de los compuestos de la presente invención, q es 0 y R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente H, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, (alquilo C_1-C_4), hidroxi(alquilo C_1-C_4)-, amino(alquilo C_1-C_4)-, (alquil C_1-C_4)amino(alquilo C_1-C_4)-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino(alquilo C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino(alcoxi C_2-C_4)-, (alquil C_1-C_4)amino(alcoxi C_2-C_4)-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino(alcoxi C_2-C_4)-, heterocicloalquil-(alquilo C_1-C_4)- de 6 miembros, fenil(alcoxi C_1-C_4)-, (alquil C_1-C_4)OCONH(alquilo C_1-C_4)-, hidroxi(alquil C_1-C_4)amino-, -amino(alquil C_1-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -amino(alquil C_1-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, (alquil C_1-C_4)CONH-, (alquil C_1-C_4)CON(alquilo C_1-C_4)-, -CO_2H, -CO_2(alquilo C_1-C_4), amino(alquil C_1-C_4)CONH-, (alquil C_1-C_4)amino(alquil C_1-C_4)CONH-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino(alquil C_1-C_4)CONH-, amino(alquil C_1-C_4)CON(alquilo C_1-C_4)-, (alquil C_1-C_4)amino(alquil C_1-C_4)CON(alquilo C_1-C_4)-, hidroxi(alquil C_1-C_4)CONH-,
-NHCO(alquil C_1-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -NHCO(alquil C_1-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino(alquil C_1-C_4)CON(alquilo C_1-C_4)-, hidroxi(alquil C_1-C_4)CON(alquilo C_1-C_4)-, -(alquil C_1-C_4)NCO(alquil C_1-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$,
-(alquil C_1-C_4)NCO(alquil C_1-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, HO_2C(alcoxi C_1-C_4)-, (alquil C_1-C_4)OCO(alcoxi C_1-C_4)-, H_2NCO(alcoxi C_1-C_4)-, (alquil C_1-C_4)HNCO(alcoxi C_1-C_4)-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)NCO(alcoxi C_1-C_4)-, y -$NHSO_2$(alquilo C_1-C_4).

En una realización, q es 0 y R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente H, (alquil C_1-C_6)oxi- o hidroxi(alquil C_2-C_6)oxi-. En una realización, q es 0 y R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente H, (alquil C_1-C_6)oxi-, hidroxi(alquil C_2-C_6)oxi-, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$. En una realización, q es 0 y R^{A1} y R^{A2} son cada uno H. En realizaciones seleccionadas, q es 0 y R^{A1} y R^{A2} se seleccionan independientemente entre H, -$OCH_2CH_2CH_2OH$ y -OCH_3.

En una realización, q es 0 y R^{A2} y R^{A1} son cada uno independientemente H, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, en donde el alquilo C_1-C_6 de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados

cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, alcoxi C_1-C_4, -N$(R^e)(R^f)$, -COOH, fenilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, y cada R^e se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_4, -CO(alquilo C_1-C_4), -OCO(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)NH_2,
-(alquil C_1-C_4) alcoxi C_1-C_4, o -CO_2(alquilo C_1-C_4).

En una realización, q es 0 y R^{A2} y R^{A1} son cada uno independientemente H, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, y el alquilo C_1-C_6 de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -N$(R^e)(R^f)$, alcoxi C_1-C_4, fenilo, y heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un nitrógeno u oxígeno como miembro del anillo, y cada R^e se selecciona independientemente entre el H, alquilo C_1-C_4, -(alquil C_1-C_4)NH_2, o
-(alquil C_1-C_4)alcoxi C_1-C_4.

En una realización, q es 0 y al menos uno de R^{A2} o R^{A1} son cada uno independientemente H, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, y el alquilo C_1-C_6 de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre -N$(R^e)(R^f)$, tetrahidropirano, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidilo y morfolinilo y cada R^e se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_4, -(alquil C_1-C_4)NH_2, o -(alquil C_1-C_4)alcoxi C_1-C_4.

En una realización, q es 0 y al menos uno de R^{A2} o R^{A1} son cada uno independientemente H, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, y el alquilo C_1-C_6 de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre tetrahidropirano**,** pirrolidinilo**,** piperazinilo, piperidilo y morfolinilo, y cada R^e se selecciona independientemente entre H o alquilo C_1-C_4.

En una realización de los compuestos de la presente invención, r es 0 y R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, halo(alquilo C_1-C_6), alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros

opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido,

en donde dicho alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, nitro, $-R^c$, -OH, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^c$, $-NR^cR^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dCOR^c$, $-NR^dSOR^c$, $-NR^dCO_2R^c$, y $-NR^dSO_2R^c$.

En una realización, r es 0 y R^{B1} y R^{B2} son cada uno H.

En otra realización, r es 0 y R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, halo(alquilo C_1-C_6), alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 9 miembros opcionalmente sustituido.

En una realización de los compuestos de la presente invención, s es 0 y R^{C1} es H, halógeno, o alquilo C_1-C_4 y R^{C2} es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, en donde dicho grupo alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$, y $-OCONR^cR^d$.

En una realización de los compuestos de la presente invención, cuando s es 0, R^{C1} y R^{C2} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_4. En otra realización, cuando s es 0, R^{C1} es alquilo C_1-C_3, específicamente metilo. En otra realización, cuando s es 0, R^{C2} es alquilo C_1-C_3, específicamente metilo o etilo. En una realización seleccionada, cuando s es 0, R^{C2} es etilo.

En una realización de los compuestos de la presente invención, q es 1 y R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente $-CH_2-$, $-NR^e-$, u -O-, y A, tomado conjuntamente con R^{A1} y R^{A2}, forma un grupo enlazador, en donde A es -halo(alquilo C_1-C_{12})-, -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente

sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido,

en donde el resto alquilo de dicho -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, halo(alquilo C_1-C_4), -OH, $–OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dCOR^c$, $-NR^dSOR^c$, $-NR^dCO_2R^c$, y $-NR^dSO_2R^c$,

y

el cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, o resto heteroarilo de 5-6 miembros de dicho -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-.

En una realización de los compuestos de la presente invención, q es 1 y R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente $-CH_2-$, $-NR^e-$, u -O-, y A, tomado conjuntamente con R^{A1} y R^{A2}, forma un grupo enlazador, en donde A es -halo(alquilo C_1-C_{12})-, -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente

sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido,

en donde el resto alquilo de dicho -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, halo(alquilo C_1-C_4), -OH, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R_IR_{II})_2$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dCOR^c$, $-NR^dSOR^c$, $-NR^dCO_2R^c$, y $-NR^dSO_2R^c$,

y

el cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, o resto heteroarilo de 5-6 miembros de dicho -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-.

En una realización, q es 1 y A, tomado conjuntamente con R^{A1} y R^{A2}, forma un grupo enlazador de 4-8 miembros. En una realización adicional, q es 1 y A, tomado conjuntamente con R^{A1} y R^{A2}, forma un grupo enlazador de 4-6 miembros. En otra realización adicional, q es 1 y A, tomado conjuntamente con R^{A1} y R^{A2}, forma un grupo enlazador de 5 miembros.

En otra realización, q es 1, R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente -CH_2-, -NR^e-, u -O-, y A es un grupo -alquilo C_2-C_{10}- sustituido o es un grupo -alquilo C_2-C_{10}-, -alquenilo C_2-C_{10}-, -alquinilo C_2-C_{10}-, -alquil C_1-C_4-O-alquilo C_1-C_4-, o -alquil C_1-C_4-NR^a-alquilo C_1-C_4- sin sustituir, estando dicho grupo -alquilo C_2-C_{10}- sustituido, sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-.

En otra realización, q es 1, R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente -CH_2-, -NR^e-, u -O-, y A es un grupo -alquilo C_2-C_{10}- sustituido o es un grupo -alquilo C_2-C_{10}-, -alquenilo C_2-C_{10}-, -alquinilo C_2-C_{10}-, -alquil C_1-C_4-O-alquilo C_1-C_4-, o -alquil C_1-C_4-NR^a-alquilo C_1-C_4- sin sustituir, estando dicho grupo -alquilo C_2-C_{10}- sustituido, sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-.

En otra realización, q es 1, R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente -CH_2-, -NR^e-, u -O-, y A es un grupo -alquilo C_2-C_8- sustituido o es un grupo -alquilo C_2-C_8-, -alquenilo C_2-C_8-, -alquinilo C_2-C_8-, -alquil C_1-C_2-O-alquilo C_1-C_2-, o -alquil C_1-C_2-NR^a-alquilo C_1-C_2- sin sustituir, estando dicho grupo -alquilo C_2-C_8- sustituido, sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-.

En otra realización, q es 1, R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente -CH_2-, -NR^e-, u -O-, y A es un grupo -alquilo C_2-C_8- sustituido o es un grupo -alquilo C_2-C_8-, -alquenilo C_2-C_8-, -alquinilo C_2-C_8-, -alquil C_1-C_2-O-alquilo C_1-C_2-, o -alquil C_1-C_2-NR^a-alquilo C_1-C_2- sin sustituir, estando dicho grupo -alquilo C_2-C_8- sustituido, sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-.

En otra realización, q es 1, R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente -CH_2-, -NR^e-, u -O-, y A es un grupo -alquilo C_2-C_6- sustituido o es un grupo -alquilo C_2-C_6-, -alquenilo C_2-C_6-, -alquinilo C_2-C_6-, -alquil C_1-C_2-O-alquilo C_1-C_2-, o -alquil C_1-C_2-NR^a-alquilo C_1-C_2- sin sustituir, estando dicho grupo -alquilo C_2-C_6- sustituido, sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-.

En otra realización, q es 1, R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente $-CH_2-$, $-NR^e-$, u -O-, y A es un grupo -alquilo C_2-C_6- sustituido o es un grupo -alquilo C_2-C_6-, -alquenilo C_2-C_6-, -alquinilo C_2-C_6-, -alquil C_1-C_2-O-alquilo C_1-C_2-, o -alquil C_1-C_2-NR^a-alquilo C_1-C_2- sin sustituir, estando dicho grupo -alquilo C_2-C_6- sustituido, sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-.

En otra realización, q es 1, R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente $-CH_2-$ u -O-, y A es un grupo -alquilo C_2-C_4-, -alquenilo C_2-C_4- o -alquinilo C_2-C_4-.

En realizaciones seleccionadas, q es 1, R^{A1} y R^{A2} son cada uno -O-, y A es $-CH_2CH_2CH_2-$, en donde A, tomado conjuntamente con R^{A1} y R^{A2}, forma un grupo $-OCH_2CH_2CH_2O-$.

En otra realización, q es 1, R^{A1} y R^{A2} son cada uno -O-, y A es $-CH_2$-fenil-CH_2-, en donde A, tomado conjuntamente con R^{A1} y R^{A2}, forma un grupo $-OCH_2$-fenil-CH_2O-. En una realización específica, q es 1, A, tomado conjuntamente con R^{A1} y R^{A2}, forma un grupo $-OCH_2$-fenil-CH_2O-, en donde los grupos $-OCH_2-$ están ubicados en 1, 4 sobre el resto de anillo de fenilo.

La longitud de los grupos enlazadores definidos en la presente memoria representa el menor número de átomos en una cadena directa compuesta de $-R^{A1}$-A-$R^{A2}-$ y/o $-R^{B1}$-B-$R^{B2}-$ y/o $-R^{C1}$-C-$R^{C2}-$. Por ejemplo, cuando B es un fenilo opcionalmente sustituido, el grupo enlazador $-R^{B1}$-B-$R^{B2}-$ puede estar representado como $-(CH_2)$-fenil-$(CH_2)-$. Este grupo enlazador se caracteriza como un grupo enlazador de 4 miembros cuando los 2 restos $-(CH_2)-$ están ubicados en átomos de carbono adyacentes del anillo de fenilo (fenilo 1,2 sustituido). En otra realización, este grupo enlazador se caracteriza como un grupo enlazador de 6 miembros cuando los 2 restos $-(CH_2)-$ están sustituidos en posiciones para en el anillo de fenilo (fenilo 1,4 sustituido). Se entenderá que cualquier grupo o resto alquilo, alquenilo o alquinilo de A, B o C es un grupo o resto alquilo, alquenilo o alquinilo lineal o ramificado. Por ejemplo, un grupo enlazador $-R^{B1}$-B-$R^{B2}-$, en donde B es -alquilo C_1-C_{10}- puede contener un grupo enlazador de 8 miembros que tiene un grupo ramificador (alquilo C_1-C_4) o 2-4 grupos ramificadores (alquilo C_1-C_3), por ejemplo, 4 grupos ramificadores metilo (2 grupos gem-dimetilo) o 2 grupos ramificadores metilo.

En una realización de los compuestos de la presente invención, r es 1 y R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente $-CH_2-$, y B, tomado conjuntamente con R^{B1} y R^{B2}, forma un grupo enlazador, en donde B es un enlace o B es -halo(alquilo C_1-C_{10})-, -alquilo C_1-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquinilo

C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenil-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido,

en donde el resto alquilo de dicho -alquilo C_1-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenil-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-(heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_1-C_4)- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, halo(alquilo C_1-C_4), -OH, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$,

-NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, y -$NR^dSO_2R^c$,

y

el resto cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros de dicho cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenil-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-.

En una realización de los compuestos de la presente invención, r es 1 y R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente -CH_2-, y B, tomado conjuntamente con R^{B1} y R^{B2}, forma un grupo enlazador, en donde B es un enlace o B es -halo(alquilo C_1-C_{10})-, -alquilo C_1-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenil-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido,

en donde el resto alquilo de dicho -alquilo C_1-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenil-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-(heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_1-C_4)- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, halo(alquilo C_1-C_4), -OH, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, y -$NR^dSO_2R^c$,

y

el resto cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros de dicho cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenil-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno

independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-.

En una realización de los compuestos de la presente invención, r es 1, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente -CH_2-, y B, tomado conjuntamente con R^{B1} y R^{B2}, forma un grupo enlazador de 2-6 miembros. En una realización adicional, r es 1, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente -CH_2-, y B, tomado conjuntamente con R^{B1} y R^{B2}, forma un grupo enlazador de 3-6 miembros. En otra realización adicional, r es 1, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente -CH_2-, y B, tomado conjuntamente con R^{B1} y R^{B2}, forma un grupo enlazador de 4-5 miembros.

En una realización, B es un enlace.

En otra realización, r es 1, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente -CH_2-, y B es un grupo -alquilo C_1-C_{10}- sustituido o es un grupo -alquilo C_1-C_{10}-, -alquenilo C_2-C_{10}-, -alquinilo C_2-C_{10}-, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6-, o -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- sin sustituir, estando dicho grupo -alquilo C_1-C_{10}- sustituido, sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_6)amino-, (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)amino-, halo(alquilo C_1-C_6), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-, -NHCO(alquilo C_1-C_4), fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_6)amino-, (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)amino-, halo(alquilo C_1-C_6), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-.

En otra realización, r es 1, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente -CH_2-, y B es un grupo -alquilo C_1-C_{10}- sustituido o es un grupo -alquilo C_1-C_{10}-, -alquenilo C_2-C_{10}-, -alquinilo C_2-C_{10}-, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6-, o -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- sin sustituir, estando dicho grupo -alquilo C_1-C_{10}- sustituido, sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_6)amino-, (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)amino-, halo(alquilo C_1-C_6), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-, -NHCO(alquilo C_1-C_4), fenilo opcionalmente sustituido,

heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_6)amino-, (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)amino-, halo(alquilo C_1-C_6), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-.

En otra realización, r es 1, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente $-CH_2-$, y B es un grupo -alquilo C_1-C_{10}- sustituido o es un grupo -alquilo C_1-C_{10}-, -alquenilo C_2-C_{10}-, -alquinilo C_2-C_{10}-, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6-, o -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- sin sustituir, estando dicho grupo -alquilo C_1-C_{10}- sustituido, sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-.

En otra realización, r es 1, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente $-CH_2-$, y B es un grupo -alquilo C_1-C_{10}- sustituido o es un grupo -alquilo C_1-C_{10}-, -alquenilo C_2-C_{10}-, -alquinilo C_2-C_{10}-, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6-, o -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- sin sustituir, estando dicho grupo -alquilo C_1-C_{10}- sustituido, sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-.

En otra realización, r es 1, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente $-CH_2-$, y B es un grupo -alquilo C_1-C_8- sustituido o es un grupo -alquilo C_1-C_8-, -alquenilo C_2-C_8-, -alquinilo C_2-C_8-, -alquil C_1-C_4-O-alquilo C_1-C_4-, o -alquil C_1-C_4-NR^a-alquilo C_1-C_4- sin sustituir, estando dicho grupo -alquilo C_1-C_8- sustituido, sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-.

En otra realización, r es 1, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente $-CH_2-$, y B es un grupo -alquilo C_1-C_8- sustituido o es un grupo -alquilo C_1-C_8-, -alquenilo C_2-C_8-, -alquinilo C_2-C_8-, -alquil C_1-C_4-O-alquilo C_1-C_4-, o -alquil C_1-C_4-NR^a-alquilo C_1-C_4- sin sustituir, estando dicho grupo -alquilo C_1-C_8- sustituido, sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-.

En otra realización, r es 1, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente $-CH_2-$, y B es

un grupo -alquilo C_1-C_6- sustituido o es un grupo -alquilo C_1-C_6-, -alquenilo C_2-C_6-, -alquinilo C_2-C_6-, -alquil C_1-C_2-O-alquilo C_1-C_2-, o -alquil C_1-C_2-NR^a-alquilo C_1-C_2- sin sustituir, estando dicho grupo -alquilo C_1-C_6- sustituido, sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-.

En otra realización, r es 1, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente -CH_2-, y B es un grupo -alquilo C_1-C_6- sustituido o es un grupo -alquilo C_1-C_6-, -alquenilo C_2-C_6-, -alquinilo C_2-C_6-, -alquil C_1-C_2-O-alquilo C_1-C_2-, o -alquil C_1-C_2-NR^a-alquilo C_1-C_2- sin sustituir, estando dicho grupo -alquilo C_1-C_6- sustituido, sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-.

En otra realización, r es 1, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente -CH_2-, y B es un grupo -alquilo C_2-C_4- sustituido o es un grupo -alquilo C_2-C_4-, -alquenilo C_2-C_4-, -alquinilo C_2-C_4-, -alquil C_1-O-alquilo C_1- o -alquil C_1-NR^a-alquilo C_1- sin sustituir, estando dicho grupo -alquilo C_2-C_4- sustituido, sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-.

En otra realización, r es 1, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente -CH_2-, y B es un grupo -alquilo C_2-C_4- sustituido o es un grupo -alquilo C_2-C_4-, -alquenilo C_2-C_4-, -alquinilo C_2-C_4-, -alquil C_1-O-alquilo C_1- o -alquil C_1-NR^a-alquilo C_1- sin sustituir, estando dicho grupo -alquilo C_2-C_4- sustituido, sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-.

En realizaciones seleccionadas, r es 1, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente -CH_2-, y B es -CH=CH-, -CH_2CH_2-, -CH(OH)CH(OH)-, o -$CH_2N(CH_3)CH_2$-. En estas realizaciones, r es 1, B, tomado conjuntamente con R^{B1} y R^{B2}, forma un grupo -CH_2CH=$CHCH_2$-, -$CH_2CH_2CH_2CH_2$-, $CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2$- o -$CH_2CH_2N(CH_3)CH_2CH_2$-.

- En estas realizaciones, r es 1, B, tomado conjuntamente con R^{B1} y R^{B2}, forma un -CH_2CH=$CHCH_2$-.

En una realización de los compuestos de la presente invención, s es 1 y R^{C1} y R^{C2} son cada uno independientemente -CH_2-, y C, tomado conjuntamente con R^{C1} y R^{C2}, forma un grupo enlazador, en donde C es -halo(alquilo C_1-C_{12})-, -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente

sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido,

en donde el resto alquilo de dicho -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, halo(alquilo C_1-C_4), -OH, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, y -$NR^dSO_2R^c$,

y

el cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, o resto heteroarilo de 5-6 miembros de dicho -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-.

En una realización de los compuestos de la presente invención, s es 1 y R^{C1} y R^{C2} son cada uno independientemente -CH_2-, y C, tomado conjuntamente con R^{C1} y R^{C2}, forma un grupo enlazador, en donde C es -halo(alquilo C_1-C_{12})-, -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente

sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido,

en donde el resto alquilo de dicho -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, halo(alquilo C_1-C_4), -OH, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, y -$NR^dSO_2R^c$,

y

el cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, o resto heteroarilo de 5-6 miembros de dicho -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-.

En una realización de los compuestos de la presente invención, s es 1, R^{C1} y R^{C2} son cada uno independientemente -CH_2-, y C, tomado conjuntamente con R^{C1} y R^{C2}, forma un grupo enlazador de 4-8 miembros. En una realización adicional, s es 1 y C, tomado conjuntamente con R^{C1} y R^{C2}, forma un grupo enlazador de 4-6 miembros. En otra realización adicional, s es 1 y C, tomado conjuntamente con R^{C1} y R^{C2}, forma un grupo

enlazador de 5 miembros.

En otra realización, s es 1, R^{C1} y R^{C2} son cada uno independientemente -CH_2-, y C es un grupo -alquilo C_2-C_{10}- sustituido o es un grupo -alquilo C_2-C_{10}-, -alquenilo C_2-C_{10}-, -alquinilo C_2-C_{10}-, -alquil C_1-C_4-O-alquilo C_1-C_4- o -alquil C_1-C_4-NR^a-alquilo C_1-C_4- sin sustituir, estando dicho grupo -alquilo C_2-C_{10}- sustituido, sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-.

En otra realización, s es 1, R^{C1} y R^{C2} son cada uno independientemente -CH_2-, y C es un grupo -alquilo C_2-C_{10}- sustituido o es un grupo -alquilo C_2-C_{10}-, -alquenilo C_2-C_{10}-, -alquinilo C_2-C_{10}-, -alquil C_1-C_4-O-alquilo C_1-C_4- o -alquil C_1-C_4-NR^a-alquilo C_1-C_4- sin sustituir, estando dicho grupo -alquilo C_2-C_{10}- sustituido, sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-.

En otra realización, s es 1, R^{C1} y R^{C2} son cada uno independientemente -CH_2-, y C es un grupo -alquilo C_2-C_8- sustituido o es un grupo -alquilo C_2-C_8-, -alquenilo C_2-C_8-, -alquinilo C_2-C_8-, -alquil C_1-C_2-O-alquilo C_1-C_2- o -alquil C_1-C_2-NR^a-alquilo C_1-C_2- sin sustituir, estando dicho grupo -alquilo C_2-C_8- sustituido, sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-.

En otra realización, s es 1, R^{C1} y R^{C2} son cada uno independientemente -CH_2-, y C es un grupo -alquilo C_2-C_8- sustituido o es un grupo -alquilo C_2-C_8-, -alquenilo C_2-C_8-, -alquinilo C_2-C_8-, -alquil C_1-C_2-O-alquilo C_1-C_2- o -alquil C_1-C_2-NR^a-alquilo C_1-C_2- sin sustituir, estando dicho grupo -alquilo C_2-C_8- sustituido, sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-.

En otra realización, s es 1, R^{C1} y R^{C2} son cada uno independientemente -CH_2-, y C es un grupo -alquilo C_2-C_6- sustituido o es un grupo -alquilo C_2-C_6-, -alquenilo C_2-C_6-, -alquinilo C_2-C_6-, -alquil C_1-C_2-O-alquilo C_1-C_2- o -alquil C_1-C_2-NR^a-alquilo C_1-C_2- sin sustituir, estando dicho grupo -alquilo C_2-C_6- sustituido, sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-.

En otra realización, s es 1, R^{C1} y R^{C2} son cada uno independientemente -CH_2-, y C es

un grupo -alquilo C_2-C_6- sustituido o es un grupo -alquilo C_2-C_6-, -alquenilo C_2-C_6-, -alquinilo C_2-C_6-, -alquil C_1-C_2-O-alquilo C_1-C_2- o -alquil C_1-C_2-NR^a-alquilo C_1-C_2- sin sustituir, estando dicho grupo -alquilo C_2-C_6- sustituido, sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-.

En otra realización, s es 1, R^{C1} y R^{C2} son cada uno independientemente -CH_2-, y C es un grupo -alquilo C_2-C_4-, -alquenilo C_2-C_4- o -alquinilo C_2-C_4-.

En realizaciones seleccionadas, s es 1, R^{C1} y R^{C2} son cada uno independientemente -CH_2-, y C es -$CH_2CH_2CH_2$-, en donde C, tomado conjuntamente con R^{C1} y R^{C2}, forma un grupo -$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-.

En una realización de los compuestos de la presente invención, R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente entre H, halógeno, halo(alquilo C_1-C_6), halo(alcoxi C_1-C_6)-, hidroxi, -NH_2, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -COR^c, -CO_2R^c, -$N(R^d)COR^c$, -$N(R^d)SO_2R^c$, -$N(R^g)SO_2$(alquil C_1-C_2)-$N(R^h)(R^f)$, -$N(R^g)CO$(alquilo C_1-C_2)-$N(R^h)(R^f)$, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino- opcionalmente sustituido, y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino- opcionalmente sustituido,

en donde el (alquilo C_1-C_6) de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino- opcionalmente sustituido y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre -OH, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -CO_2H, -CO_2R^c, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, -$NR^dSO_2R^c$, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), hidroxi-(alquilo C_1-C_4)-, halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-, -COR^d, -$CON(R^d)(R^f)$, y -CO_2R^d.

En una realización de los compuestos de la presente invención, R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente entre H, halógeno, halo(alquilo C_1-C_6), halo(alcoxi C_1-C_6)-, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -NH_2, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -COR^c, -CO_2R^c, -$N(R^d)COR^c$, -$N(R^d)SO_2R^c$, -$N(R^g)SO_2$(alquil C_1-C_2)-$N(R^h)(R^f)$, -$N(R^g)CO$(alquilo C_1-C_2)-$N(R^h)(R^f)$, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino- opcionalmente sustituido, y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino- opcionalmente sustituido,

en donde el (alquilo C_1-C_6) de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino- opcionalmente sustituido y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre -OH, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -CO_2H, -CO_2R^c, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, -$NR^dSO_2R^c$, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), hidroxi-(alquilo C_1-C_4)-, -(alquil C_1-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_1-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-, -COR^d, -$CON(R^d)(R^f)$, y -CO_2R^d.

En una realización, R^4 y R^6 son cada uno H.

En una realización de los compuestos de la presente invención, R^{14} es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, en donde dicho alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre -OR^c, -NR^cR^d, -CO_2R^c, -$CONR^cR^d$, -$SO_2NR^cR^d$, y -$OCONR^cR^d$.

En una realización de los compuestos de la presente invención, R^{16} es H, halógeno, o alquilo C_1-C_4.

En una realización de los compuestos de la presente invención, R^{15} y R^{17} son cada uno independientemente H, ciclopropilo, o alquilo C_1-C_4.

En una realización de los compuestos de la presente invención, R^{14}, R^{15}, R^{16}, y R^{17} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_4.

En una realización de la presente invención, R^{16} es H.

En otra realización, R^{14}, R^{15}, y R^{17} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_4.

En otra realización, R^{14}, R^{15}, y R^{17} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_3, específicamente, metilo o etilo. En una realización seleccionada, R^{14} es etilo.

En otra realización, R^{15} y R^{17} son cada uno metilo.

En una realización de los compuestos de la presente invención, R^a es H, -R^c, -COR^c, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, o -$SO_2NR^cR^d$.

En otra realización, R^a es H, alquilo C_1-C_4, -CO(alquilo C_1-C_4), -CO(alquil C_1-C_4)-OH, -CO(alquil C_1-C_4)-O-(alquilo C_1-C_4), -CO(alquil C_1-C_4)-NH_2, -CO(alquil C_1-C_4)-NH(alquilo C_1-C_4), o -CO(alquil C_1-C_4)-N(alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4).

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-N), de fórmula (I) o de fórmula (I-P), en donde:

q + r + s = 1 o 2;

q es 0 y R^{A1} y R^{A2} se seleccionan independientemente entre H, -$OCH_2CH_2CH_2OH$ y -OCH_3; o

q es 1, R^{A1} y R^{A2} son cada uno -O-, y A es -$CH_2CH_2CH_2$-;

r es 0 y R^{B1} y R^{B2} son cada uno H; o

r es 1, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente -CH_2-, y B es -CH=CH-, -CH_2CH_2-, -CH(OH)CH(OH)-, o -$CH_2N(CH_3)CH_2$-;

s es 0, R^{C1} es metilo y R^{C2} es etilo; o

s es 1, R^{C1} y R^{C2} son cada uno independientemente -CH_2-, y C es -$CH_2CH_2CH_2$-;

R^3 y R^5 son cada uno -$CONH_2$;

R^4 y R^6 son cada uno H;

R^{14} es etilo;

R^{15} es metilo;

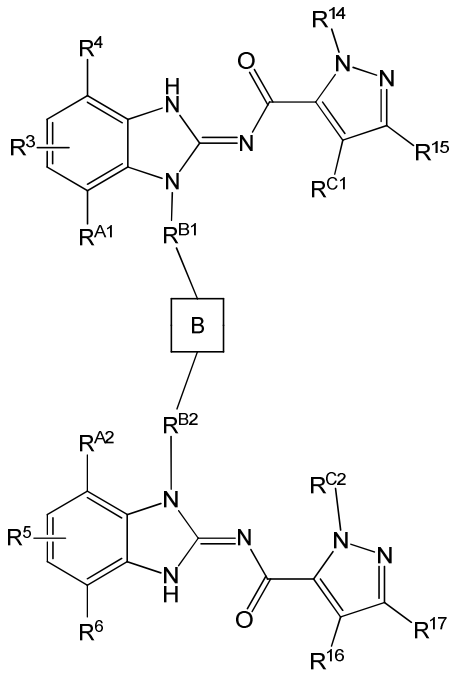
R^{16} es H;

R^{17} es metilo;

o una sal, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de la presente invención, el compuesto de la invención tiene la fórmula (I-

N-B')



en donde

R^3 y R^5 son cada uno independientemente -CON(R^d)(R^f), o uno de R^3 y R^5 es -CON(R^d)(R^f), y el otro de R^3 y R^5 es H, COOH o -CO_2(R^c);

R^c es alquilo C_1-C_4;

R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente –CH_2-;

B es -halo(alquilo C_1-C_5), –alquilo C_1-C_5 sin sustituir, o –alquenilo C_2-C_5- sin sustituir;

R^{A2} y R^{A1} son cada uno independientemente H, halógeno, hidroxilo, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido,

en donde el alquilo C_1-C_6 de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, alcoxi C_1-C_4, -N(R^e)(R^f), -CO_2(R^f), fenilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; en donde dicho fenilo opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_6)amino-, (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)amino-, halo(alquilo C_1-C_6), hidroxi-(alquilo C_1-C_4)-, -(alquil C_1-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$,

-(alcoxi C_1-C_4)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)(OH)$_2$,
-(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, -(alquil C_1-C_6)-NH_2, -alquil C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4) y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

cada R^d es independientemente H o alquilo C_1-C_4;

R^e se selecciona entre H, (alquilo C_1-C_4), -CO(alquilo C_1-C_4), -OCO(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-NH_2,
-(alquil C_1-C_4) alcoxi C_1-C_4, o -CO_2(alquilo C_1-C_4),

cada aparición de R^f es H o (alquilo C_1-C_4);

R^4 y R^6 son H;

R^{14} es alquilo C_1-C_4;

R^{C1} es H o alquilo C_1-C_4;

R^{C2} es alquilo C_1-C_4;

R^{15} es H o alquilo C_1-C_4;

R^{16} es H o alquilo C_1-C_4;

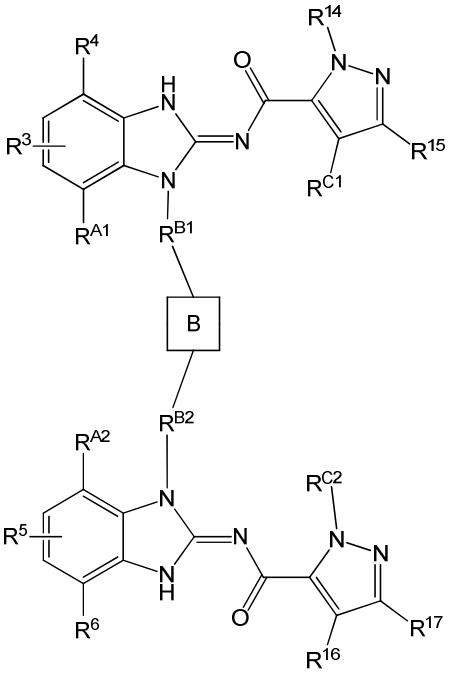
R^{17} es H o alquilo C_1-C_4; y

cada aparición de R^I y R^{II} es independientemente (alquil C_1-C_6)oxi-,

o un tautómero del mismo,

o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de la presente invención, el compuesto de la invención tiene la fórmula (I-P-B')



en donde

R^3 y R^5 son cada uno independientemente -CON(R^d)(R^f), o uno de R^3 y R^5 es -CON(R^d)(R^f), y el otro de R^3 y R^5 es H, COOH o -CO_2(R^c);

R^c es alquilo C_1-C_4;

R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente –CH_2-;

B es -halo(alquilo C_1-C_5), –alquilo C_1-C_5 sin sustituir, o –alquenilo C_2-C_5- sin sustituir;

R^{A2} y R^{A1} son cada uno independientemente H, halógeno, hidroxilo, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido,

en donde el alquilo C_1-C_6 de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, alcoxi C_1-C_4, -N(R^e)(R^f), -CO_2(R^f), fenilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; en donde dicho fenilo opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, amino, (alquil C_1-C_6)amino-, (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)amino-, halo(alquilo C_1-C_6), hidroxi-(alquilo C_1-C_4)-, -(alquil C_1-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_1-C_4)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi

C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$,

-(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -(alquil C_1-C_6)-NH_2, y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

cada R^d es independientemente H o alquilo C_1-C_4;

R^e se selecciona entre H, (alquilo C_1-C_4), -CO(alquilo C_1-C_4), -OCO(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-NH_2,

-(alquil C_1-C_4) alcoxi C_1-C_4, o -CO_2(alquilo C_1-C_4),

cada aparición de R^f es H o (alquilo C_1-C_4);

R^4 y R^6 son H;

R^{14} es alquilo C_1-C_4;

R^{C1} es H o alquilo C_1-C_4;

R^{C2} es alquilo C_1-C_4;

R^{15} es H o alquilo C_1-C_4;

R^{16} es H o alquilo C_1-C_4;

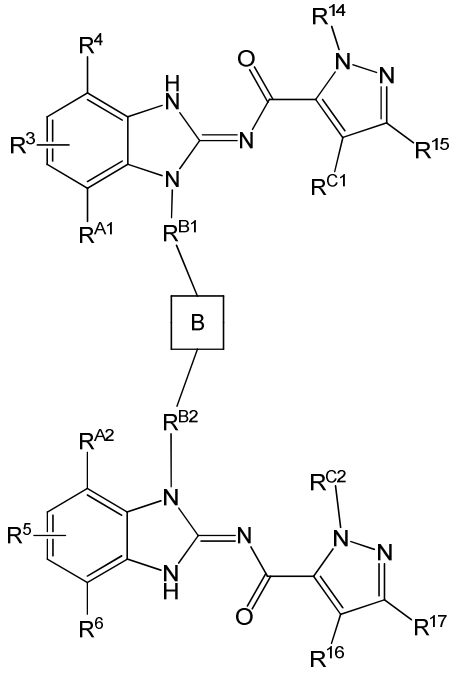
R^{17} es H o alquilo C_1-C_4; y

cada aparición de R^I y R^{II} es independientemente (alquil C_1-C_6)oxi-,

o un tautómero del mismo,

o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de la presente invención, el compuesto de la invención es de fórmula (I-B')



en donde

R^3 y R^5 son cada uno independientemente -CON(R^d)(R^f), o uno de R^3 y R^5 es -CON(R^d)(R^f), y el otro de R^3 y R^5 es H o -CO_2(R^c);

R^c es alquilo C_1-C_4;

R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente –CH_2-;

B es -halo(alquilo C_1-C_5), –alquilo C_1-C_5 sin sustituir, o –alquenilo C_2-C_5- sin sustituir;

R^{A2} y R^{A1} son cada uno independientemente H, halógeno, hidroxilo, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido,

en donde el alquilo C_1-C_6 de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C_1-C_4, -N(R^e)(R^f), -CO_2(R^f), fenilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; en donde dicho fenilo opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_6)amino-, (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)amino-, halo(alquilo C_1-C_6), hidroxi-(alquilo C_1-C_4)-, halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

cada R^d es independientemente H o alquilo C_1-C_4;

R^e se selecciona entre H, (alquilo C_1-C_4), -CO(alquilo C_1-C_4), -OCO(alquilo C_1-C_4), o -CO_2(alquilo C_1-C_4);

cada R^f es H o (alquilo C_1-C_4);

R^4 y R^6 son H;

R^{14} es alquilo C_1-C_4;

R^{C1} es H o alquilo C_1-C_4;

R^{C2} es alquilo C_1-C_4;

R^{15} es H o alquilo C_1-C_4;

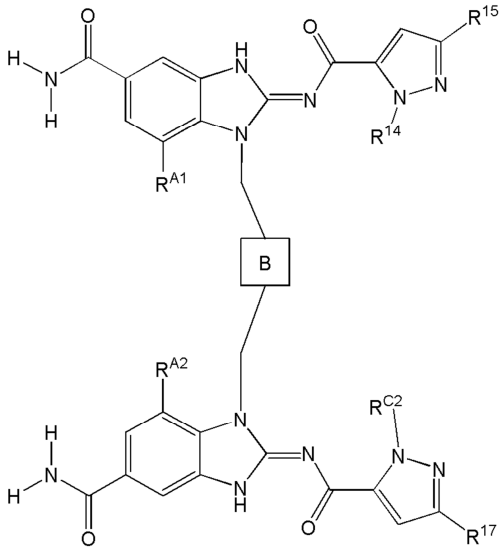
R^{16} es H o alquilo C_1-C_4;

R^{17} es H o alquilo C_1-C_4; y

cada aparición de R^I y R^{II} es independientemente (alquil C_1-C_6)oxi-,

un tautómero, una sal, o un profármaco del mismo.

En una realización de la presente invención, el compuesto de la invención es de fórmula (I-N-b'),



Fórmula (I-N-b´)

en donde

B es -halo(alquilo C_1-C_5), –alquilo C_1-C_5 sin sustituir, o –alquenilo C_2-C_5- sin sustituir;

R^{A2} y R^{A1} son cada uno independientemente H, halógeno, hidroxilo, $–O-P(O)(OH)_2$, $–O-P(O)(R^IR^{II})_2$, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido,

en donde el alquilo C_1-C_6 de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C_1-C_4,

$-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, fenilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, y en donde dicho fenilo opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, $–O-P(O)(OH)_2$, $–O-P(O)(R^IR^{II})_2$,

amino, (alquil C_1-C_6)amino-, (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)amino-, halo(alquilo C_1-C_6), hidroxi-(alquilo C_1-C_4)-, -(alquil C_1-C_4)-$O-P(O)(OH)_2$, -(alcoxi C_1-C_4)-$O-P(O)(R_IR_{II})_2$, halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4)-$O-P(O)(OH)_2$, -(alcoxi C_2-C_4)-$O-P(O)(R^IR^{II})_2$, -(alquil C_1-C_6)-NH_2, -alquil C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4) y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

R^e se selecciona entre H, (alquilo C_1-C_4), -CO(alquilo C_1-C_4), -OCO(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-NH_2, -(alquil C_1-C_4) alcoxi C_1-C_4, o $-CO_2$(alquilo C_1-C_4),

cada R^f es H o (alquilo C_1-C_4);

R^{14} es alquilo C_1-C_4;

R^{C2} es alquilo C_1-C_4;

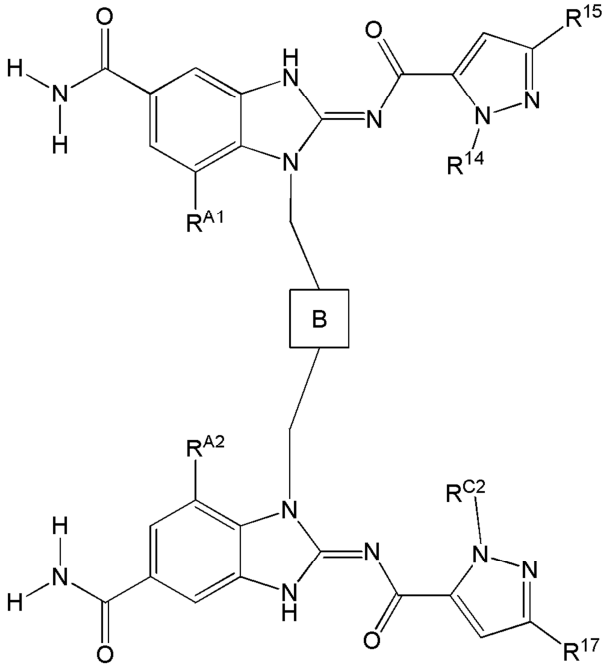
R^{15} es alquilo C_1-C_4; y

R^{17} es alquilo C_1-C_4;

cada aparición de R^I y R^{II} es independientemente (alquil C_1-C_6)oxi-,

un tautómero, una sal, o un profármaco del mismo.

En una realización de la presente invención, el compuesto de la invención tiene la fórmula (I-P-b'),



Fórmula (I-P-b')

en donde

B es -halo(alquilo C_1-C_5), –alquilo C_1-C_5 sin sustituir, o –alquenilo C_2-C_5- sin sustituir;

R^{A2} y R^{A1} son cada uno independientemente H, halógeno, hidroxilo, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido,

en donde el alquilo C_1-C_6 de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C_1-C_4,

-N$(R^e)(R^f)$, -$CO_2(R^f)$, fenilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo de 5-6

miembros opcionalmente sustituido, y en donde dicho fenilo opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)(OH)$_2$, –O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, amino, (alquil C_1-C_6)amino-, (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)amino-, halo(alquilo C_1-C_6), hidroxi-(alquilo C_1-C_4)-, -(alquil C_1-C_4)-O-P(O)(OH)$_2$, -(alcoxi C_1-C_4)-O-P(O)(R_IR_{II})$_2$, halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)(OH)$_2$, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, -(alquil C_1-C_6)-NH_2, y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

R^e se selecciona entre H, (alquilo C_1-C_4), -CO(alquilo C_1-C_4), -OCO(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-NH_2, -(alquil C_1-C_4) alcoxi C_1-C_4, o -CO_2(alquilo C_1-C_4),

cada R^f es H o (alquilo C_1-C_4);

R^{14} es alquilo C_1-C_4;

R^{C2} es alquilo C_1-C_4;

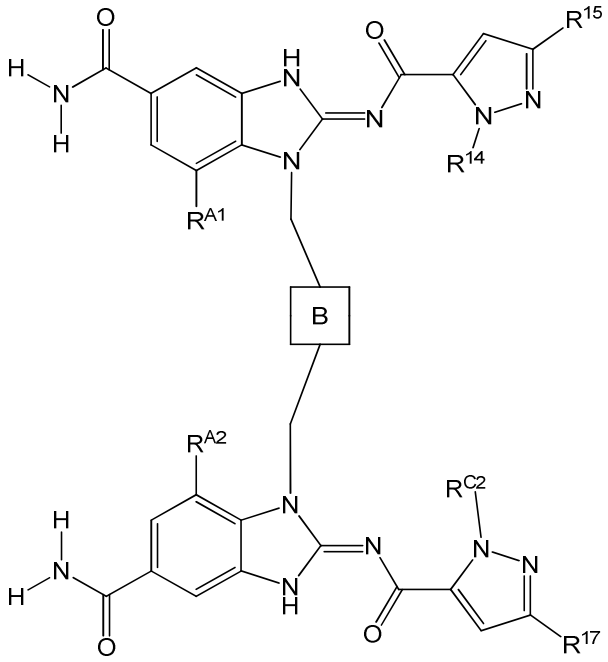
R^{15} es alquilo C_1-C_4; y

R^{17} es alquilo C_1-C_4;

cada aparición de R^I y R^{II} es independientemente (alquil C_1-C_6)oxi-,

un tautómero, una sal, o un profármaco del mismo.

En una realización de la presente invención, el compuesto de la invención tiene la fórmula (I-b'),



en donde

B es -halo(alquilo C_1-C_5), –alquilo C_1-C_5 sin sustituir, o –alquenilo C_2-C_5- sin sustituir;

R^{A2} y R^{A1} son cada uno independientemente H, halógeno, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido,

en donde el alquilo C_1-C_6 de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C_1-C_4, -$N(R^e)(R^f)$, -$CO_2(R^f)$, fenilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, y en donde dicho fenilo opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_6)amino-, (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)amino-, halo(alquilo C_1-C_6), hidroxi-(alquilo C_1-C_4)-, halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

R^e es H, (alquilo C_1-C_4), -CO(alquilo C_1-C_4), -OCO(alquilo C_1-C_4), o -CO_2(alquilo C_1-C_4), cada aparición de R^f es H o (alquilo C_1-C_4);

R^{14} es alquilo C_1-C_4;

R^{C2} es alquilo C_1-C_4;

R^{15} es alquilo C_1-C_4; y

R^{17} es alquilo C_1-C_4;

cada aparición de R^I y R^{II} es independientemente (alquil C_1-C_6)oxi-,

un tautómero, una sal, o un profármaco del mismo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I-N-B'), (I-P-B'), (I-N-b'), o (I-P-b'), en donde R^{A2} y R^{A1} son cada uno independientemente H, halógeno, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, y el alquilo C_1-C_6 de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, –O-$P(O)(OH)_2$, –O-$P(O)(R^IR^{II})_2$, -$N(R^e)(R^f)$, alcoxi C_1-C_4, fenilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un nitrógeno u oxígeno como miembro del anillo, cada R^e se selecciona independientemente entre H, (alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-NH_2, o -(alquil C_1-C_4)alcoxi C_1-C_4 y cada R^f es independientemente H o (alquilo C_1-C_4).

En una realización, el compuesto de fórmula (I-N-B'), (I-P-B'), (I-B'), (I-N-b'), (I-P-b') o (I-b'), en donde R^{A2} y R^{A1} son cada uno independientemente H, halógeno, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, y el alquilo C_1-C_6 de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, -N(R^e)(R^f), alcoxi C_1-C_4, fenilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un nitrógeno u oxígeno como miembro del anillo, y R^e y R^f son cada uno independientemente H o (alquilo C_1-C_4).

En una realización, el compuesto de fórmula (I-N-B'), (I-P-B'), (I-N-b'), o (I-P-b'), en donde al menos uno de R^{A2} o R^{A1} es independientemente H, halógeno, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, y el alquilo C_1-C_6 de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre -N(R^e)(R^f), tetrahidropirano**,** pirrolidinilo**,** piperazinilo, piperidilo y morfolinilo, cada R^e se selecciona independientemente entre H, (alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-NH_2, o -(alquil C_1-C_4)alcoxi C_1-C_4 y cada R^f es independientemente H o (alquilo C_1-C_4).

En una realización, el compuesto de fórmula (I-N-B'), (I-P-B'), (I-B'), (I-N-b'), (I-P-b') o (I-b'), en donde al menos uno de R^{A2} o R^{A1} es cada uno independientemente H, halógeno, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, y el alquilo C_1-C_6 de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre -N(R^e)(R^f), tetrahidropirano**,** pirrolidinilo**,** piperazinilo, piperidilo o morfolinilo, y R^e y R^f son cada uno independientemente H o (alquilo C_1-C_4).

En una realización, el compuesto de fórmula (I-N-B'), (I-P-B'), (I-B'), (I-N-b'), (I-P-b') o (I-b'), en donde

B es –alquilo C_1-C_5 sin sustituir, o –alquenilo C_2-C_5- sin sustituir;

R^{A2} y R^{A1} son cada uno independientemente H, halógeno, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido,

en donde el alquilo C_1-C_6 de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-

2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C_1-C_4,
-N(R^e)(R^f), -CO_2(R^f), fenilo sin sustituir y heterocicloalquilo de 5-6 miembros sin sustituir,

R^e es H, (alquilo C_1-C_4), -CO(alquilo C_1-C_4), -OCO(alquilo C_1-C_4), o -CO_2(alquilo C_1-C_4),
cada aparición de R^f es H o (alquilo C_1-C_4);
R^{14} es alquilo C_1-C_4;
R^{C2} es alquilo C_1-C_4;
R^{15} es alquilo C_1-C_4; y
R^{17} es alquilo C_1-C_4;
cada aparición de R^I y R^{II} es independientemente (alquil C_1-C_6)oxi-,
o un tautómero del mismo,
o una sal del mismo,
o un profármaco del mismo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I-b'), en donde
B es –alquenilo C_2-C_5- sin sustituir;
R^{A2} y R^{A1} son cada uno independientemente H, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido,
en donde el alquilo C_1-C_6 de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C_1-C_4, heterocicloalquilo de 5-6 miembros sin sustituir,
R^{14} es alquilo C_1-C_4;
R^{C2} es alquilo C_1-C_4;
R^{15} es alquilo C_1-C_4; y
R^{17} es alquilo C_1-C_4;
o un tautómero del mismo,
o una sal del mismo,
o un profármaco del mismo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I-b'), en donde
B es etenilo sin sustituir;
R^{A2} y R^{A1} son cada uno independientemente H o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente

sustituido,

en donde el alquilo C_1-C_6 de dicho (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre hidroxilo o morfolinilo sin sustituir;

R^{14} es metilo o etilo;

R^{C2} es metilo o etilo;

R^{15} es metilo o etilo; y

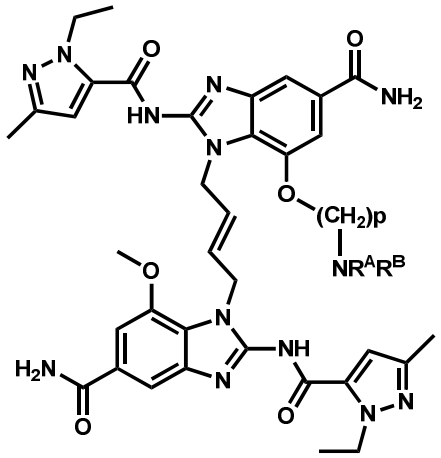
R^{17} es metilo o etilo;

o un tautómero del mismo,

o una sal del mismo,

o un profármaco del mismo.

En una realización, el compuesto de fórmula A,



en donde

P es un número entero entre 1 a 6,

R^A y R^B son independientemente H, (alquilo C_1-C_4)

o N, R^A y R^B forma un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido,

en donde el anillo heterocíclico se selecciona entre el grupo que consiste en morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo, y

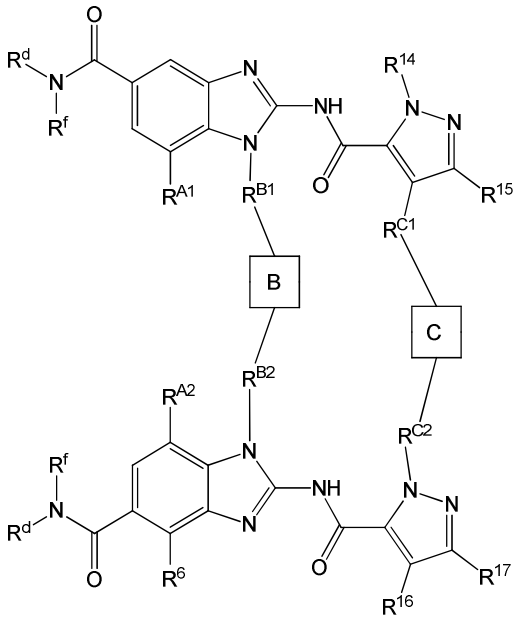
el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes de hidroxilo o alcoxilo C_1-C_3,

o un tautómero del mismo,

o una sal del mismo,

o un profármaco del mismo.

En una realización, el compuesto de la invención tiene la fórmula (I-P-bc)



en donde

R^{C1} y R^{C2} son cada uno independientemente $–CH_2$-,

C es -halo(alquilo C_1-C_5), –alquilo C_1-C_5 sin sustituir, o –alquenilo C_2-C_5- sin sustituir;

R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente $–CH_2$-;

B es -halo(alquilo C_1-C_5), –alquilo C_1-C_5 sin sustituir, o –alquenilo C_2-C_5- sin sustituir;

R^{A2} y R^{A1} son cada uno independientemente H, halógeno, hidroxilo, $–O\text{-}P(O)(OH)_2$, $–O\text{-}P(O)(R^IR^{II})_2$, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido,

en donde el alquilo C_1-C_6 de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, $–O\text{-}P(O)(OH)_2$, $–O\text{-}P(O)(R^IR^{II})_2$, alcoxi C_1-C_4, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, fenilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; en donde dicho fenilo opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, $–O\text{-}P(O)(OH)_2$, $–O\text{-}P(O)(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_6)amino-, (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)amino-, halo(alquilo C_1-C_6), hidroxi-(alquilo C_1-C_4)-, -(alquil C_1-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$,

-(alcoxi C_1-C_4)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)(OH)$_2$,

-(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, -(alquil C_1-C_6)-NH_2, y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

cada R^d es independientemente H o alquilo C_1-C_4;

R^e se selecciona entre H, (alquilo C_1-C_4), -CO(alquilo C_1-C_4), -OCO(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-NH_2,

-(alquil C_1-C_4) alcoxi C_1-C_4, o -CO_2(alquilo C_1-C_4),

cada R^f es H o (alquilo C_1-C_4);

R^6 es H;

R^{14} es alquilo C_1-C_4;

R^{15} es alquilo C_1-C_4;

R^{16} es alquilo C_1-C_4;

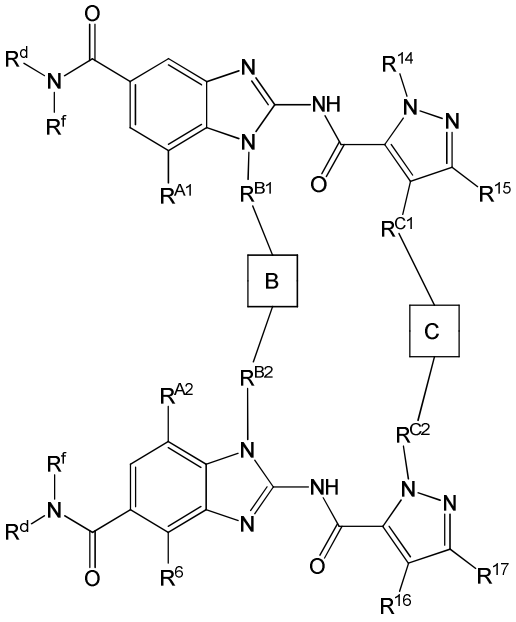
R^{17} es alquilo C_1-C_4; y

cada aparición de R^I y R^{II} es independientemente (alquil C_1-C_6)oxi-,

o un tautómero del mismo;

o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el compuesto de la invención tiene la fórmula (I-bc)



En donde

R^{C1} y R^{C2} son cada uno independientemente –CH_2-,

C es -halo(alquilo C_1-C_5), –alquilo C_1-C_5 sin sustituir, o –alquenilo C_2-C_5- sin sustituir;

R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente –CH_2-;

B es -halo(alquilo C_1-C_5), –alquilo C_1-C_5 sin sustituir, o –alquenilo C_2-C_5- sin sustituir;
R^{A2} y R^{A1} son cada uno independientemente H, halógeno, hidroxilo,
(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido,
en donde el alquilo C_1-C_6 de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C_1-C_4, -$N(R^e)(R^f)$, -$CO_2(R_f)$, fenilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; en donde dicho fenilo opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_6)amino-, (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)amino-, halo(alquilo C_1-C_6), hidroxi-(alquilo C_1-C_4)-, halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4) y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;
cada R^d es independientemente H o alquilo C_1-C_4;
R^e se selecciona entre H, (alquilo C_1-C_4), -CO(alquilo C_1-C_4), -OCO(alquilo C_1-C_4), o -CO_2(alquilo C_1-C_4),
cada R^f es H o (alquilo C_1-C_4);
R^6 es H;
R^{14} es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido;
R^{15} es alquilo C_1-C_4;
R^{16} es alquilo C_1-C_4;
R^{17} es alquilo C_1-C_4; y
cada aparición de R^I y R^{II} es independientemente (alquil C_1-C_6)oxi-,
o un tautómero del mismo,
o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I-P-bc), en donde R^{A2} y R^{A1} son cada uno independientemente H, halógeno, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, y el alquilo C_1-C_6 de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -$N(R^e)(R^f)$, alcoxi C_1-C_4, fenilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un nitrógeno u oxígeno como miembro del anillo, cada R^e se selecciona independientemente entre H, (alquilo C_1-C_4), -

(alquil C_1-C_4)-NH_2, o -(alquil C_1-C_4)alcoxi C_1-C_4 y cada R^f es independientemente H o (alquilo C_1-C_4).

En una realización, el compuesto de fórmula (I-P-bc) o (I-bc), en donde R^{A2} y R^{A1} son cada uno independientemente H, halógeno, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, y el alquilo C_1-C_6 de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, -N(R^e)(R^f), alcoxi C_1-C_4, fenilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un nitrógeno u oxígeno como miembro del anillo, y R^e y R^f son cada uno independientemente H o (alquilo C_1-C_4).

En una realización, el compuesto de fórmula (I-P-bc), en donde al menos uno de R^{A2} o R^{A1} es independientemente H, halógeno, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, y el alquilo C_1-C_6 de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre -N(R^e)(R^f), tetrahidropirano**,** pirrolidinilo**,** piperazinilo, piperidilo y morfolinilo, cada R^e se selecciona independientemente entre H, (alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-NH_2, o -(alquil C_1-C_4)alcoxi C_1-C_4 y cada R^f es independientemente H o (alquilo C_1-C_4).

En una realización, el compuesto de fórmula (I-P-bc) o (I-bc), en donde al menos uno de R^{A2} o R^{A1} es cada uno independientemente H, halógeno, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, y el alquilo C_1-C_6 de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre -N(R^e)(R^f), tetrahidropirano**,** pirrolidinilo**,** piperazinilo, piperidilo o morfolinilo, y R^e y R^f son cada uno independientemente H o (alquilo C_1-C_4).

Los compuestos representativos de la presente invención incluyen los compuestos de los ejemplos. Se apreciará que la presente invención abarca compuestos de fórmula (I-N), de fórmula (I) y de fórmula (I-P) en forma de la base libre y como sales de los mismos, por ejemplo, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I-N), de fórmula (I) y de fórmula (I-P) en forma de una base libre. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I-N), de fórmula (I) y de fórmula (I-P) en forma de una sal, en particular, una sal farmacéuticamente aceptable. Además se apreciará que, en una realización, la invención se refiere a los compuestos de los ejemplos en forma de base libre. En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de los ejemplos en forma de una

sal, en particular, una sal farmacéuticamente aceptable.

Las realizaciones específicas de los compuestos de la presente invención incluyen:

1,1'-((2R,3R)-2,3-dihidroxibutano-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida);

(E)-1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida);

1,1'-((metilazanodiil)bis(etano-2,1-diil))bis(2-(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxamida);

1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo;

1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(E)-1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida);

8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamida;

8-etil-10,18,30-trimetil-7,20-dioxo-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-tetradecahidro-1*H*-benzo[4,5]imidazo[2,1-b]benzo[4,5]imidazo[1,2-i]dipirazolo[5,1-m:4',3'-*t*][1,3,6,9,11,14]hexaazaciclodocosina-3,24-dicarboxamida; y

1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,17,18,19-hexahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']diindeno-4,12-dicarboxamida;

en forma de base libre,

o un tautómero de los mismos; o una sal de los mismos, en particular una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Las realizaciones adicionales de los compuestos de la presente invención incluyen:

(*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(*E*)-1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-

morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida);

(*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-((4-metoxibencil)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

1,1'-(2,2,3,3-tetrafluorobutano-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida);

(3-(((*Z*)-6-carbamoil-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propil)fosfato de ti-*terc*-butilo;

dihidrogenofosfato de 3-(((*Z*)-6-carbamoil-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propilo;

(*E*)-7-bromo-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(*E*)-3-(5-carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)propanoato de etilo;

ácido etil (*E*)-3-(5-Carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)propanoico;

1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo;

1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-

il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo;

ácido 1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico;

(*E*)-1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida);

1,1'-(butano-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida);

(*E*)-8-etil-4,26-bis(3-hidroxipropoxi)-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-dodecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-2,24-dicarboxamida;

(*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1Hbenzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(2-metoxietoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(*E*)-1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida);

(*E*)-7-(benciloxi)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1Hbenzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1Hbenzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(*E*)-1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(7-butoxi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida);

(*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1Hbenzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(*E*)-1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-isopropoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida);

(*E*)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(morfolinometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-

5-carboxamida;

en forma de base libre,

o un tautómero de los mismos; o una sal de los mismos, en particular una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización de los compuestos de la presente invención incluye:

(*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-

morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

dihidrogenofosfato de 3-(((*Z*)-6-carbamoil-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propilo;

dihidrogenofosfato de (E)-3-((5-carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propilo;

dihidrogenofosfato de 3-(((Z)-6-carbamoil-3-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propilo;

o un tautómero de los mismos; o una sal de los mismos, en particular una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, los compuestos de fórmula (I-N), de fórmula (I) o de fórmula (I-P) no son los siguientes compuestos:

(*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

dihidrogenofosfato de 3-(((*Z*)-6-carbamoil-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propilo;

dihidrogenofosfato de (E)-3-((5-carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propilo;

dihidrogenofosfato de 3-(((Z)-6-carbamoil-3-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propilo;

o un tautómero de los mismos; o una sal de los mismos, en particular una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, los compuestos de fórmula (I-N), de fórmula (I) o de fórmula (I-P) no son los siguientes compuestos:

(*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

o un tautómero de los mismos; o una sal de los mismos, en particular una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, los compuestos de fórmula (I-N), de fórmula (I) o de fórmula (I-P) no son los siguientes compuestos:

(*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

o un tautómero de los mismos; o una sal de los mismos, en particular una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, los compuestos de fórmula (I-N), de fórmula (I) o de fórmula (I-P) no son los siguientes compuestos:

(*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-

benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

o un tautómero de los mismos; o una sal de los mismos, en particular una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, los compuestos de fórmula (I-N), de fórmula (I) o de fórmula (I-P) no son los siguientes compuestos:

(*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

o un tautómero de los mismos; o una sal de los mismos, en particular una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, los compuestos de fórmula (I-N), de fórmula (I) o de fórmula (I-P) no son los siguientes compuestos:

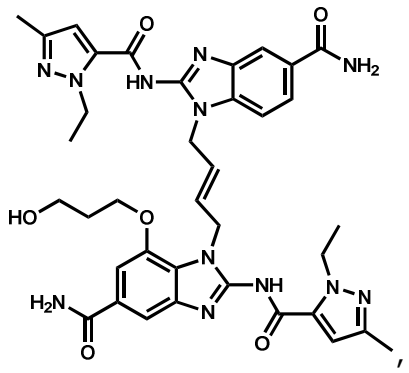
dihidrogenofosfato de 3-(((*Z*)-6-carbamoil-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propilo;

dihidrogenofosfato de (E)-3-((5-carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propilo;

dihidrogenofosfato de 3-(((Z)-6-carbamoil-3-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-

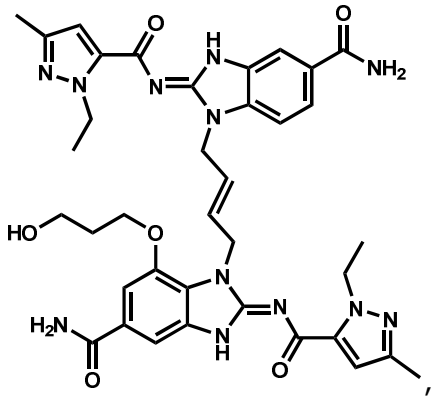
1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propilo; o un tautómero de los mismos; o una sal de los mismos, en particular una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, el compuesto de fórmula (I-N), de fórmula (I) o de fórmula (I-P) es (*E*)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



o un tautómero del mismo;
o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

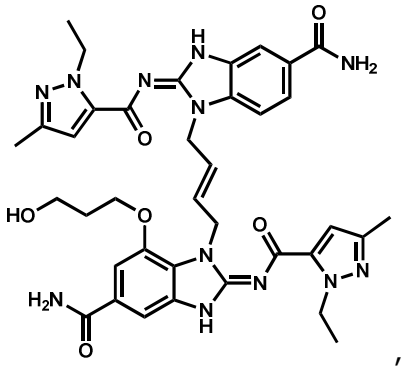
En una realización, el compuesto de fórmula (I-N), de fórmula (I) o de fórmula (I-P) es (E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



o un tautómero del mismo;

o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

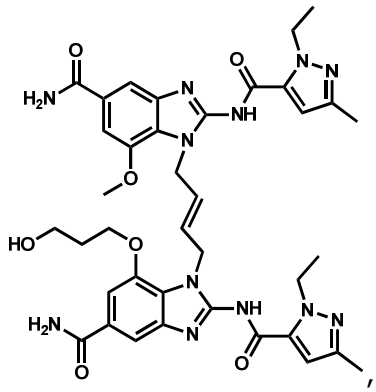
En una realización, el compuesto de fórmula (I-N), de fórmula (I) o de fórmula (I-P) es (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



,

o un tautómero del mismo;
o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I-N), de fórmula (I) o de fórmula (I-P) es (*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

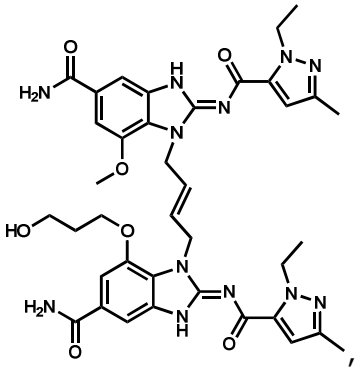


,

o un tautómero del mismo;
o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I-N), de fórmula (I) o de fórmula (I-P) es (E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-

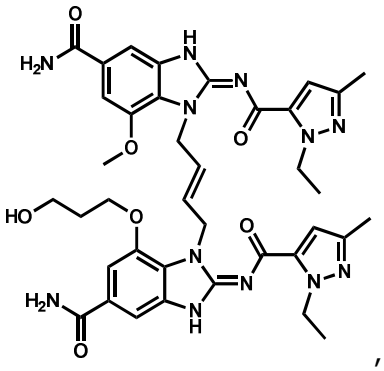
pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



o un tautómero del mismo;

o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

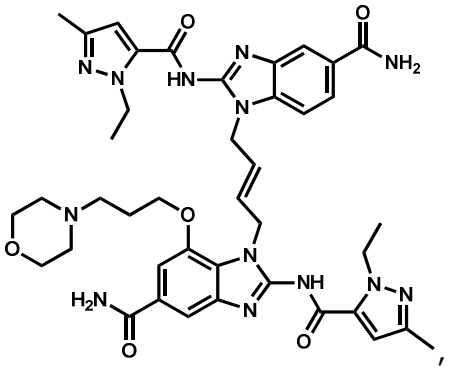
En una realización, el compuesto de fórmula (I-N), de fórmula (I) o de fórmula (I-P) es (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



o un tautómero del mismo;

o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

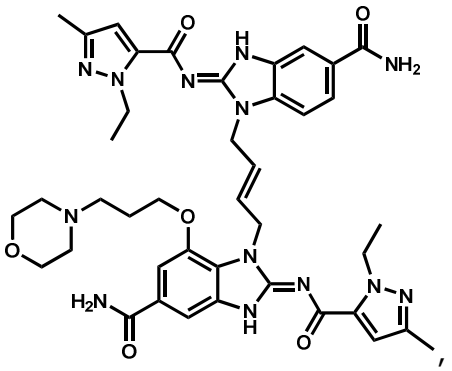
En una realización, el compuesto de fórmula (I-N), de fórmula (I) o de fórmula (I-P) es (*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



o un tautómero del mismo;

o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

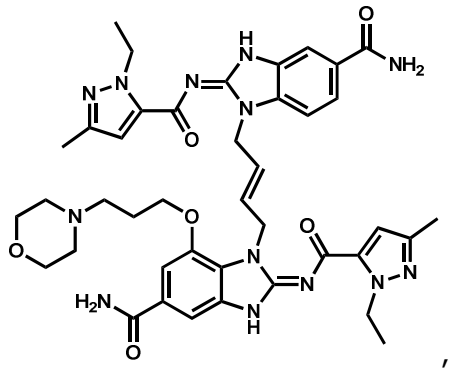
En una realización, el compuesto de fórmula (I-N), de fórmula (I) o de fórmula (I-P) es (E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



o un tautómero del mismo;

o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

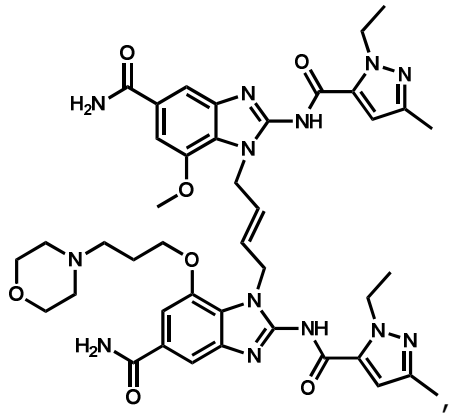
En una realización, el compuesto de fórmula (I-N), de fórmula (I) o de fórmula (I-P) es (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



o un tautómero del mismo;

o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

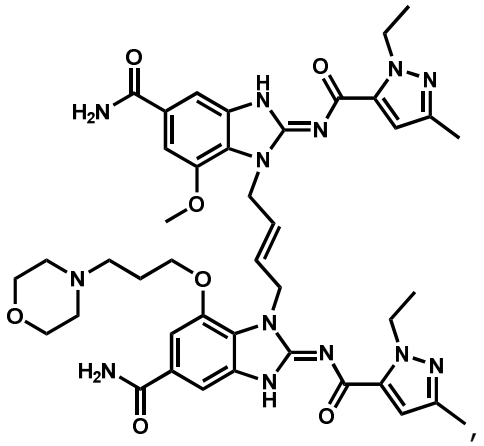
En una realización, el compuesto de fórmula (I-N), de fórmula (I) o de fórmula (I-P) es (*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



o un tautómero del mismo;

o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

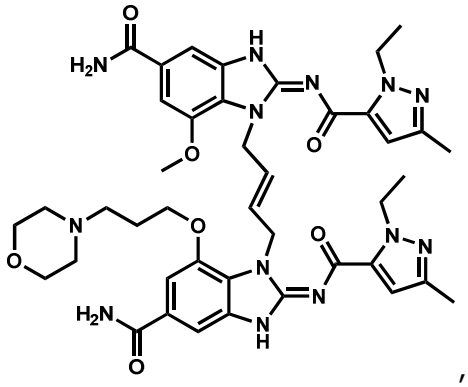
En una realización, el compuesto de fórmula (I-N), de fórmula (I) o de fórmula (I-P) es (E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



o un tautómero del mismo;

o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

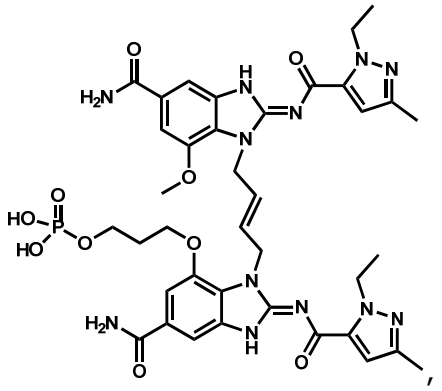
En una realización, el compuesto de fórmula (I-N), de fórmula (I) o de fórmula (I-P) es (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



o un tautómero del mismo;

o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

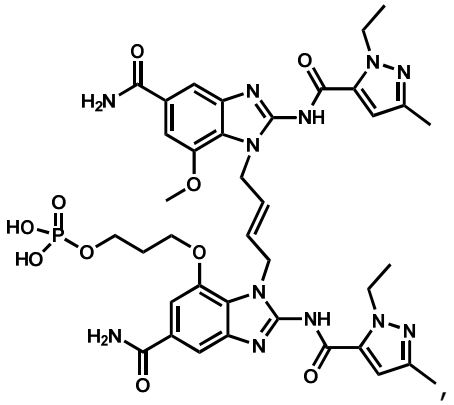
En una realización, el compuesto de fórmula (I-N), de fórmula (I) o de fórmula (I-P) es dihidrogenofosfato de 3-(((*Z*)-6-carbamoil-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propilo



o un tautómero del mismo;

o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

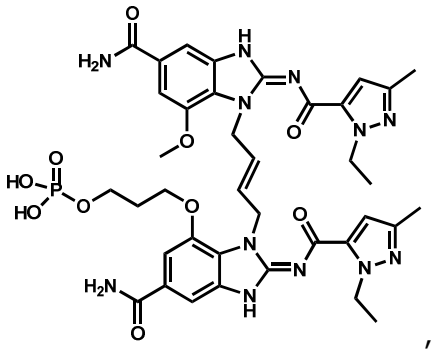
En una realización, el compuesto de fórmula (I-N), de fórmula (I) o de fórmula (I-P) es dihidrogenofosfato de (E)-3-((5-carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propilo



o un tautómero del mismo;

o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I-N), de fórmula (I) o de fórmula (I-P) es o dihidrogenofosfato de 3-(((Z)-6-carbamoil-3-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propilo



,

o un tautómero del mismo;

o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos (también citados como un centro quiral), tal como un carbono quiral, o un resto -SO- quiral. Los compuestos de la presente invención que contienen uno o más centros quirales pueden estar presentes en forma de mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas, mezclas enantioméricamente enriquecidas, mezclas diastereoméricamente enriquecidas, o en forma de estereoisómeros individuales enantiomérica o diastereoméricamente pura.

La estereoquímica del centro quiral presente en los compuestos de la presente invención está representada generalmente en los nombres de los compuestos y/o en las estructuras químicas ilustradas en la presente memoria. En los casos donde no se especifique la estereoquímica de un centro quiral presente en un compuesto de la presente invención o en cualquier estructura química ilustrada en la presente memoria, se pretende que la estructura abarque cualquier estereoisómero y todas las mezclas de los mismos. Por consiguiente, la presente invención abarca todos los isómeros de los compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I), y sales de los mismos, ya sea en forma de isómeros individuales aislados de tal forma que estén sustancialmente libres del otro isómero (es decir, puros) o en forma de mezclas (es decir, racematos y mezclas racémicas). Un isómero individual aislado de tal forma que esté sustancialmente libre del otro isómero (es decir, puro) puede aislarse de tal forma que esté presente menos de un 10%, particularmente menos de aproximadamente un 1%, por ejemplo menos de aproximadamente un 0,1% del otro isómero.

Los estereoisómeros individuales de un compuesto de la presente invención pueden resolverse (o enriquecerse mezclas de estereoisómeros) usando métodos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, dicha resolución puede llevarse a cabo (1) mediante la formación de sales, complejos u otros derivados estereoisoméricos; (2) mediante reacción selectiva con un reactivo específico de estereoisómero, por ejemplo, mediante oxidación o reducción enzimática; o (3) mediante cromatografía de gas-líquido o líquida en un ambiente

quiral, por ejemplo, sobre un soporte quiral, tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que en los casos donde el estereoisómero deseado se convierta en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se necesita una etapa adicional para liberarla forma deseada. Como alternativa, pueden sintetizarse los estereoisómeros específicos mediante síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o convirtiendo un enantiómero en el otro mediante transformación asimétrica.

La invención también incluye varias formas deuteradas de los compuestos de la presente invención. Cada átomo de hidrógeno disponible unido a un átomo de carbono puede reemplazarse independientemente con un átomo de deuterio. Un experto habitual en la materia sabrá cómo sintetizar formas deuteradas de los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, hay disponibles en el comercio α-aminoácidos α-deuterados o pueden prepararse mediante técnicas convencionales (véase, por ejemplo: *Elemes, Y. y Ragnarsson, U. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1996, 6, 537-40*). El empleo de dichos compuestos puede permitir la preparación de compuestos en los que el átomo de hidrógeno en un centro quiral se reemplaza con un átomo de deuterio. Pueden emplearse otros materiales de partida deuterados disponibles en el comercio en la preparación de análogos deuterados de los compuestos de la presente invención (véase, por ejemplo: metil-d_3-amina disponible de Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI), o pueden sintetizarse usando técnicas convencionales que emplean reactivos deuterados (por ejemplo, por reducción usando deuteruro de litio y aluminio o borodeuteruro de sodio o mediante intercambio de metal-halógeno seguido de inactivación con D_2O o metanol-d_3).

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I) pueden incluir sales de adición de ácido o sales de adición de base. Para revisiones de sales farmacéuticamente aceptables adecuadas véase Berge *et al., J. Pharm. Sci.,* 66:1-19, (1977) y P. H. Stahl y C. G. Wermuth, Eds., *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA (2002).

Las sales de compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I) que contienen una amina básica u otro grupo funcional básico pueden prepararse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, tal como tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico u orgánico adecuado. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables formadas de este modo incluyen acetato, adipato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, canforato, canforsulfonato (camsilato), caprato (decanoato), caproato (hexanoato), caprilato (octanoato), carbonato, bicarbonato, cinamato, citrato, ciclamato, dodecilsulfato (estolato), etano-1,2-disulfonato (edisilato), etanosulfonato (esilato), formiato,

fumarato (hemifumarato, etc.), galactarato (mucato), gentisato (2,5-dihidroxibenzoato), glucoheptonato (gluceptato), gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicerofosforato, glicolato, hipurato, hidrobromuro, hidrocloruro (dihidrocloruro, etc.), hidroyoduro, isobutirato, lactato, lactobionato, laurato, maleato, malato, malonato, mandelato, metanosulfonato (mesilato), naftaleno-1,5-disulfonato (napadisilato), naftaleno-sulfonato (napsilato), nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato (difosfato, etc.), proprionato, piroglutamato, salicilato, sebacato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, *p*-toluenosulfonato (tosilato), undecilenato, 1-hidroxi-2-naftoato, 2,2-dicloroacetato, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), 2-oxoglutarato, 4-acetamidobenzoato, y 4-aminosalicilato.

Las sales de los compuestos divulgados que contienen un ácido carboxílico u otro grupo funcional ácido pueden prepararse haciéndolo reaccionar con una base adecuada. Dicha sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse con una base que proporcione un catión farmacéuticamente aceptable, que incluye sales de metales alcalinos (especialmente sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (especialmente calcio y magnesio), sales de aluminio y sales de amonio, así como sales preparadas a partir de bases orgánicas fisiológicamente aceptables, tales como trimetilamina, trietilamina, morfolina, piridina, piperidina, picolina, diciclohexilamina, *N,N*-dibenciletilendiamina, 2-hidroxietlamina, *bis*-(2-hidroxietil)amina, tri-(2-hidroxietil)amina, procaína, dibencilpiperidina, deshidroabietilamina, *N,N*-bisdeshidroabietilamina, glucamina, *N*-metilglucamina, colidina, colina, quinina, quinolina, y aminoácidos básicos, tales como lisina y arginina.

La invención incluye dentro de su ámbito todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de las sales (por ejemplo, hidrobromuro, dihidrobromuro, fumarato, hemifumarato, etc.) de los compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I).

Cuando un compuesto divulgado o sal se nombre o ilustre por medio de su estructura, debe entenderse que el compuesto o la sal, incluyendo los solvatos (en particular, hidratos) del mismo, pueden existir en formas cristalinas, formas no cristalinas o una mezcla de las mismas. El compuesto o la sal, o los solvatos (en particular, hidratos) del mismo, también puede mostrar polimorfismo (es decir, la capacidad de presentarse en diferentes formas cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas se conocen típicamente como "polimorfos". Debe entenderse que la invención incluye todos los polimorfos de cualquier compuesto de la presente invención, por ejemplo, todas las formas polimórficas de cualquier compuesto nombrado o ilustrado por su estructura en la presente memoria, incluyendo cualquier sal y/o solvato (en particular, hidratos) del mismo.

Los polimorfos tienen la misma composición química pero difieren en su distribución,

disposición geométrica, y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, por lo tanto, pueden tener propiedades físicas diferentes tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad, y propiedades de disolución. Típicamente, los polimorfos muestran diferentes puntos de fusión, espectros de IR, y patrones de difracción de polvos de rayos X, que pueden usarse para su identificación. Se apreciará que pueden producirse diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones usadas al cristalizar/recristalizar el compuesto. Las formas polimórficas pueden caracterizarse y diferenciarse usando una serie de técnicas analíticas convencionales, incluyendo, pero sin limitación, patrones de difracción de rayos X de polvo (XRPD), espectros infrarrojos (IR), espectros de Raman, calorimetría de barrido diferencial (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSNMR).

El experto en la materia apreciará que los solvatos farmacéuticamente aceptables (en particular, hidratos) de un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), incluyendo solvatos farmacéuticamente aceptables de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), pueden formarse cuando las moléculas del disolvente se incorporan en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos, tales como etanol, o pueden implicar agua como disolvente que se incorpora en la red cristalina. Los solvatos en donde el agua es el disolvente que se incorpora en la red cristalina se citan típicamente como "hidratos".

La presente invención incluye dentro de su alcance todas las formas de sal y/o hidrato estequiométricas y no estequiométricas posibles.

Las sales y los solvatos (por ejemplo, hidratos e hidratos de sales) de los compuestos de la invención que son adecuados para su uso en medicina son aquellos en donde el contraión o el disolvente asociado sea farmacéuticamente aceptable. Se encuentran dentro del alcance de la presente invención aquellas sales que tengan contraiones no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, para su uso como intermedios en la preparación de otros compuestos de la invención.

Típicamente, puede prepararse fácilmente una sal farmacéuticamente aceptable mediante el uso de un ácido o una base deseada, según sea adecuado. La sal resultante puede cristalizar o precipitarse a partir de una solución, o formarse por trituración, y puede recuperarse por filtración, o por evaporación del disolvente.

Debido a que los compuestos de la presente invención están pensados para su uso en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que cada uno se proporciona preferentemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos un 60% pura, de manera más adecuada al menos un 75% pura y preferentemente al menos un 85% pura,

especialmente al menos un 98% pura (los % son en peso). Pueden usarse preparaciones impuras de los compuestos para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas.

La invención abarca todos los profármacos de los compuestos de la presente invención, que tras su administración al receptor son capaces de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la presente invención, o un metabolito o resto activo del mismo. Dichos derivados son reconocibles por los expertos en la materia, sin experimentación innecesaria. Sin embargo, se hace referencia a la enseñanza de Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5ª Edición, Vol 1: Principles and Practice, que se incorpora a la presente memoria por referencia en su alcance de enseñar dichos derivados.

Además, debe entenderse que la presente invención incluye dentro de su alcance todas las formas tautoméricas o isoméricas de cualquier forma de base libre de los compuestos de la presente invención así como todas las formas de sal estequiométricas y no estequiométricas. Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades y trastornos en los que es beneficiosa la modulación de STING. Dichas enfermedades y trastornos mediados por STING incluyen inflamación, enfermedades alérgicas y autoinmunitarias, enfermedades infecciosas, cáncer y síndromes precancerosos. Los compuestos de la invención también son útiles como composición inmunogénica o como adyuvante para vacunas. Por consiguiente, la invención se refiere a un método para modular STING que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de la invención.

Un aspecto de la invención proporciona métodos de tratamiento o prevención de enfermedades y trastornos mediados por STING, en los que es beneficioso el agonismo de STING. Las enfermedades/trastornos ilustrativos incluyen, pero sin limitación, cáncer, enfermedades infecciosas (por ejemplo, VIH, VHB, VHC, VPH, y gripe), adyuvante para vacunas.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en terapia. La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia. La presente invención proporciona en particular un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por STING.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como adyuvante para vacunas. Por lo tanto, también se proporciona una composición inmunogénica o un

adyuvante para vacunas que comprende un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización adicional de la invención, se proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes inmunoestimulantes.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por STING y/o para su uso como composición inmunogénica o como adyuvante para vacunas. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el alivio de la lesión orgánica o el daño soportado como resultado de una enfermedad o trastorno mediado por STING.

La invención proporciona además el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por STING. La invención proporciona además el uso de un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por STING, por ejemplo, las enfermedades y los trastornos citados en la presente memoria.

La invención proporciona además el uso de un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de una vacuna. Además, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de una composición inmunogénica que comprende un antígeno o una composición antigénica, para el tratamiento o prevención de enfermedades. Además, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de una composición de vacuna que comprende un antígeno o una composición antigénica, para el tratamiento o prevención de enfermedades.

En otra realización, la invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por STING que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un ser humano que lo necesite. En otra realización, la invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por STING que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I-N), (I) o (I-P) o una sal, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un ser humano que lo necesite.

En otra realización, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir enfermedades que comprende la administración a un sujeto humano que padece o es susceptible a una enfermedad, una composición inmunogénica que comprende un antígeno o una composición antigénica y un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir enfermedades que comprende la administración a un paciente humano que padece o es susceptible a una enfermedad, una composición de vacuna que comprende un antígeno o una composición antigénica y un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la inflamación. En un aspecto adicional, se proporciona un método para tratar la inflamación que comprende administrar a un ser humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la inflamación.

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad alérgica. En un aspecto adicional, se proporciona un método para tratar una enfermedad alérgica que comprende administrar a un ser humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad alérgica.

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria. En un aspecto adicional, se proporciona un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria que comprende administrar a un ser humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria.

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad infecciosa. En un aspecto adicional, se proporciona un método para tratar una enfermedad infecciosa que comprende administrar a un ser humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad infecciosa.

En una realización, la presente invención se refiere a un método para tratar una infección por VIH en un ser humano mediante la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la presente invención se refiere a un método para tratar una infección por VIH, en un ser humano que tiene o que está en riesgo de tener la infección mediante la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, la presente invención se refiere a un método para tratar una infección causante de SIDA, en un ser humano que está en riesgo de tener la infección mediante la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la presente invención se refiere a un método para tratar una infección por VHB en un ser humano mediante la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la presente invención se refiere a un método para tratar una infección por VHB, en un ser humano que tiene o que está en riesgo de tener la infección mediante la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la presente invención se refiere a un método para tratar una infección por VHC en un ser humano mediante la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la presente invención se refiere a un método para tratar una infección por VHC, en un ser humano que tiene o que está en riesgo de tener la infección mediante la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de

fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la presente invención se refiere a un método para tratar la gripe en un ser humano mediante la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la presente invención se refiere a un método para tratar la gripe, en un ser humano que tiene o que está en riesgo de tener la infección mediante la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la presente invención se refiere a un método para tratar una infección por papilomavirus humano (VPH) en un ser humano mediante la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la presente invención se refiere a un método para tratar una infección por VPH, en un ser humano que tiene o que está en riesgo de tener la infección mediante la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Tal como se usa en la presente memoria, los términos "cáncer", "neoplasia" y "tumor" se usan de manera intercambiable y, ya se encuentren en forma singular o plural, se refieren a células que han sufrido una transformación maligna que las convierte en patológicas para el organismo hospedador. Las células primarias del cáncer pueden distinguirse fácilmente de las células no cancerosas mediante técnicas bien establecidas, en particular examen histológico. La definición de una célula cancerosa, tal como se usa en la presente memoria, incluye no solo una célula de cáncer primaria, sino cualquier célula procedente de un ancestro de la célula cancerosa. Esto incluye células cancerosas metastatizadas, y cultivos in vitro y líneas celulares procedentes de células cancerosas. Cuando se hace referencia a un tipo de cáncer que normalmente se manifiesta en forma de un tumor sólido, un tumor "clínicamente detectable" es uno que es detectable basándose en la masa tumoral; por ejemplo, mediante procedimientos tales como escáner por tomografía computarizada (TC), obtención de imágenes por resonancia magnética (IRM), rayos X, ultrasonidos o palpación en un examen físico, y/o que es detectable debido a la expresión de uno o más antígenos específicos del cáncer en una muestra obtenible de un paciente. Los tumores pueden ser un cáncer hematopoyético (o hematológico o hemático o relacionado con la sangre), por ejemplo, cánceres procedentes de células sanguíneas o células inmunitarias, que pueden citarse como "tumores líquidos". Los ejemplos específicos de afecciones clínicas basadas en tumores

hematológicos incluyen leucemias, tales como leucemia mielocítica crónica, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica crónica y leucemia linfocítica aguda; neoplasias malignas de células plasmáticas, tales como mieloma múltiple, MGUS y macroglobulinemia de Waldenstrom; linfomas, tales como linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin; y similares.

El cáncer puede ser cualquier cáncer en el que está presente o se ha diagnosticado como cáncer hematológico un número anormal de blastocitos o una proliferación celular no deseada, incluyendo neoplasias malignas tanto linfoides como mieloides. Las neoplasias malignas mieloides incluyen, pero sin limitación, leucemia mieloide (o mielocítica o mielógena o mieloblástica) aguda (diferenciada o no diferenciada), leucemia promieloide (o promielocítica o promielógena o promieloblástica) aguda, leucemia mielomonocítica (o mielomonoblástica) aguda, leucemia monocítica (o monoblástica) aguda, eritroleucemia y leucemia megacariocítica (o megacarioblástica). Estas leucemias pueden citarse conjuntamente como leucemia mieloide (o mielocítica o mielógena) aguda (AML). Las neoplasias malignas mieloides también incluyen trastornos mieloproliferativos (MPD) que incluyen, pero sin limitación, leucemia mielógena (o mieloide) crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), trombocitopenia (o trombocitosis) esencial, y policitemia vera (PCV). Las neoplasias mieloides malignas también incluyen mielodisplasia (o síndrome mielodisplásico o MDS), que pueden citarse como anemia refractaria (RA), anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB), y anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (RAEBT); así como mielofibrosis (MFS) con o sin metaplasia mieloide agnogénica.

Los cánceres hematopoyéticos también incluyen neoplasias malignas linfoides, que pueden afectar a los nódulos linfáticos, bazo, médula ósea, sangre periférica, y/o sitios extranodales. Los cánceres linfoides incluyen neoplasias malignas de células B, que incluyen, pero sin limitación, linfomas no Hodgkin de células B (B-NHL). Los B-NHL pueden ser indolentes (o de bajo grado), de grado intermedio (o agresivos) o de grado alto (muy agresivos). Los linfomas indolentes de células B incluyen linfoma folicular (FL); leucemia linfocítica pequeña (SLL); linfoma de la zona marginal (MZL), incluyendo MZL nodal, MZL extranodal, MZL esplénico y MZL esplénico con linfocitos vellosos; linfoma linfoplasmacítico (LPL); y linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT o de zona marginal extranodal). Los B-NHL de grado intermedio incluyen linfoma de células del manto (MCL) con o sin implicación leucémica, linfoma difuso de células grandes (DLBCL), linfoma folicular de células grandes (o de grado 3 o de grado 3B), y linfoma mediastinal primario (PML). Los B-NHL de alto grado incluyen linfoma de Burkitt (BL), linfoma de tipo Burkitt, linfoma de células pequeñas no escindidos (SNCCL) y linfoma linfoblástico. Otros B-NHL incluyen linfoma inmunoblástico (o inmunocitoma), linfoma de efusión primario, linfomas asociados con el VIH

(o relacionados con el SIDA), y trastorno o linfoma linfoproliferativo post-trasplante (PTLD). Las neoplasias de células B incluyen también, pero sin limitación, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia prolinfocítica (PLL), macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), tricoleucemia (HCL), leucemia de linfocitos granulares grandes (LGL), leucemia linfoide (o linfocítica o linfoblástica) aguda, y enfermedad de Castleman. La NHL también puede incluir linfoma no Hodgkin de células T (T-NHL), que incluyen, pero sin limitación, linfoma no Hodgkin de células T no especificado de otro modo (NOS), linfoma periférico de células T (PTCL), linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), trastorno linfoide angioinmunoblástico (AILD), linfoma de linfocitos citolíticos naturales/células T nasal, linfoma gamma/delta, linfoma cutáneo de células T, micosis fungoide, y síndrome de Sezary.

Los cánceres hematopoyéticos también incluyen linfoma (o enfermedad) de Hodgkin, incluyendo linfoma de Hodgkin clásico, linfoma de Hodgkin nodular esclerosante, linfoma de Hodgkin de celularidad mixta, linfoma de Hodgkin predominante de linfocitos (LP), linfoma de Hodgkin LP nodular, y linfoma de Hodgkin sin linfocitos. Los cánceres hematopoyéticos también incluyen enfermedades o cánceres de células plasmáticas, tales como mieloma múltiple (MM) incluyendo MM latente, gammopatía monoclonal de significación no determinada (o desconocida o no clara) (MGUS), plasmacitoma (hueso, extramedular), linfoma linfoplasmacítico (LPL), macroglobulinemia de Waldenstrom, leucemia de células plasmáticas, y amiloidosis primaria (AL). Los cánceres hematopoyéticos también pueden incluir otros cánceres de células hematopoyéticas adicionales, incluyendo leucocitos (o neutrófilos) polimorfonucleares, basófilos, eosinófilos, células dendríticas, plaquetas, eritrocitos y linfocitos citolíticos naturales. Los tejidos que incluyen células hematopoyéticas citados en la presente memoria como "tejidos de células hematopoyéticas" incluyen médula ósea; sangre periférica; timo; y tejidos linfoides periféricos, tales como el bazo, nódulos linfáticos, tejidos linfoides asociados con la mucosa (tales como los tejidos linfoides asociados con el intestino), amígdalas, placas de Peyer y apéndice, y tejidos linfoides asociados con otra mucosa, por ejemplo, los revestimientos bronquiales.

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer y síndromes precancerosos. En un aspecto adicional se proporciona un método para tratar el cáncer y síndromes precancerosos que comprende administrar a un ser humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento

del cáncer y síndromes precancerosos.

Las enfermedades autoinmunitarias asociadas incluyen, pero sin limitación, vasculitis asociada con STING con aparición en la infancia (SAVI), síndrome de Aicardi Goutieres (AGS), lupus sabañón, ataxia telangectasia (también citada como síndrome de Louis-Bar), vasculopatía retinal con leucodistrofia cerebral (RCVL), lupus eritematoso sistémico (SLE), lupus cutáneo, nefritis lúpica, psoriasis, diabetes mellitus, incluyendo diabetes mellitus insulinodependiente (IDDM), dermatomiositis, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), SIDA, polimiositis, esclerosis sistémica (esclerodermia), y síndrome de Sjögren (SS), artritis reumatoide, artritis psoriásica, poliartritis, miastenia grave, poliarteritis nodosa, vasculitis, vasculitis cutánea, vasculitis asociada con anticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANCA), púrpura de Henoch-Schönlein, hepatitis autoinmunitaria, colangitis esclerosante primaria, granulomatosis de Wegener, polianitis microscópica, enfermedad de Behcet, espondilitis, arteritis de células gigantes, polimialgia reumática, fenómeno de Raynaud, cirrosis biliar primaria, angiitis primaria de la polianiitis microscópica del sistema nervioso central, neuromielitis óptica y enfermedad del tejido conectivo mixto.

La inflamación representa un grupo de respuestas vasculares, celulares y neurológicas a un traumatismo. La inflamación puede caracterizarse como el movimiento de células inflamatorias, tales como monocitos, neutrófilos y granulocitos en los tejidos. Esto normalmente está asociado con una función de barrera endotelial reducida y edema en los tejidos. La inflamación puede clasificarse como aguda o crónica. La inflamación aguda es la respuesta inicial del organismo a estímulos dañinos y se logra mediante el movimiento aumentado de plasma y leucocitos desde la sangre a los tejidos lesionados. Una cascada de eventos bioquímicos propaga y madura la respuesta inflamatoria, que implica al sistema vascular local, el sistema inmune, y diversas células en el tejido lesionado. La inflamación prolongada, conocida como inflamación crónica, da lugar a un cambio progresivo en el tipo de células que están presentes en el sitio de inflamación y se caracteriza por la destrucción y curación simultánea del tejido a causa del proceso inflamatorio.

Cuando se produce como parte de una respuesta inmunitaria a la infección o como una respuesta aguda a un trauma, la inflamación puede ser beneficiosa y normalmente es auto-limitante. Sin embargo, la inflamación puede ser perjudicial en varias condiciones. Esto incluye la producción de inflamación excesiva en respuesta a agentes infecciosos, que puede dar lugar a un daño orgánico significativo y a la muerte (por ejemplo, en una situación de septicemia). Además, la inflamación crónica es generalmente perjudicial y se encuentra en la causa de numerosas enfermedades crónicas, causando un daño grave e irreversible a los tejidos. En dichas situaciones, la respuesta inmunitaria se dirige a menudo

contra los tejidos propios (autoinmunidad), aunque las respuestas crónicas a entidades exógenas también puede dar lugar a un daño acompañante a los tejidos propios.

El objetivo de la terapia antiinflamatoria es, por lo tanto, reducir esta inflamación, inhibir la autoinmunidad cuando está presente, y permitir que avance el proceso fisiológico de curación y reparación de tejidos.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar la inflamación de cualquier tejido y los órganos del cuerpo, incluyendo inflamación musculoesquelética, inflamación vascular, inflamación neural, inflamación del sistema digestivo, inflamación ocular, inflamación del sistema reproductivo, y otra inflamación, tal como se ejemplifica más adelante.

La inflamación musculoesquelética se refiere a cualquier afección inflamatoria del sistema musculoesquelético, en particular aquellas afecciones que afectan a las articulaciones esqueléticas, incluyendo las articulaciones de la mano, muñeca, codo, hombro, mandíbula, columna vertebral, cuello, cadera, rodilla, tobillo, y pie, y afecciones que afectan a tejidos que conectan los músculos a los huesos, tales como tendones. Los ejemplos de inflamación musculoesquelética que pueden tratarse con compuestos de la invención incluyen artritis (incluyendo, por ejemplo, artrosis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, artritis infecciosa aguda y crónica, artritis asociada con gota y seudogota, y artritis idiopática juvenil), tendinitis, sinovitis, tenosinovitis, bursitis, fibrositis (fibromialgia), epicondilitis, miositis, y osteítis (incluyendo, por ejemplo, enfermedad de Paget, osteítis del pubis, y osteítis quística fibrosa).

La inflamación ocular se refiere a la inflamación de cualquier estructura del ojo, incluyendo los párpados. Los ejemplos de inflamación ocular que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen blefaritis, blefarocalasis, conjuntivitis, dacrioadenitis, queratitis, queratoconjuntivitis seca (ojo seco), escleritis, triquiasis, y uveítis.

Los ejemplos de inflamación del sistema nervioso central que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen encefalitis, síndrome de Guillain-Barre, meningitis, neuromiotonía, narcolepsia, esclerosis múltiple, mielitis, vasculitis del SNC, y esquizofrenia.

Los ejemplos de inflamación de la vasculatura o el sistema linfático que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen artroesclerosis, artritis, flebitis, vasculitis, y linfangitis.

Los ejemplos de afecciones inflamatorias del sistema digestivo que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen colangitis, coleocistitis, enteritis, enterocolitis, gastritis, gastroenteritis, enfermedad inflamatoria del intestino (tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), ileitis, y proctitis.

Los ejemplos de afecciones inflamatorias del sistema reproductivo que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen cervicitis, corioamnionitis, endometritis, epididimitis, onfalitis, ooforitis, orquitis, salpingitis, abscesos tubo-ováricos, uretritis, vaginitis, vulvitis, y vulvodinia.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar afecciones autoinmunitarias que tienen un componente inflamatorio. Dichas afecciones incluyen alopecia diseminada aguda universalizada, enfermedad de Behcet, enfermedad de Chagas, vasculitis asociada con STING con aparición en la infancia (SAVI), síndrome de Aicardi Goutieres (AGS), lupus sabañón, ataxia telangectasia (también citada como síndrome de Louis-Bar), vasculopatía retinal con leucodistrofia cerebral (RCVL), vasculitis asociada con ANCA, síndrome de la fatiga crónica, disautonomía, encefalomielitis, espondilitis anquilosante, anemia aplásica, hidradenitis supurativa, hepatitis autoinmunitaria, ooforitis autoinmunitaria, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus de tipo I, arteritis de células gigantes, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Grave, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Hashimoto, púrpura de Henoch-Schönlein, enfermedad de Kawasaki, lupus eritematoso, colitis microscópica, poliarteritis microscópica, enfermedad del tejido conectivo mixto, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de opsocionus mioclono, neuritis óptica, tiroiditis de ord, pénfigo, poliarteritis nodosa, polimialgia, artritis reumatoide, síndrome de Reiter, síndrome de Sjögren, arteritis temporal, granulomatosis de Wegener, anemia hemolítica autoinmunitaria caliente, cistitis intersticial, enfermedad de Lyme, morfea, psoriasis, sarcoidosis, esclerodermia, colitis ulcerosa, y vitíligo.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar enfermedades de hipersensibilidad mediadas por células T que tienen un componente inflamatorio. Dichas afecciones incluyen hipersensibilidad de contacto, dermatitis de contacto (incluyendo la debida a hiedra venenosa), urticaria, alergias cutáneas, alergias respiratorias (fiebre del heno, rinitis alérgica) y enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca).

Otras afecciones inflamatorias que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, apendicitis, dermatitis, dermatomiositis, endocarditis, fibrositis, gingivitis, glositis, hepatitis, hidradenitis supurativa, iritis, laringitis, mastitis, miocarditis, nefritis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, neumonitis, prostatitis, pielonefritis, y estomatitis, rechazo de trasplantes (que implica órganos, tales como el riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas (por ejemplo, células de islote), médula ósea, córnea, intestino delgado, aloinjertos de piel, homoinjertos de piel, y xenoinjertos de válvulas cardíacas, enfermedad del suero, y enfermedad de injerto contra hospedador), pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, síndrome de la dificultad

respiratoria agua, síndrome de Sezary, hiperplasia adrenal congénita, tiroiditis no supurativa, hipercalcemia asociada con el cáncer, pénfigo, dermatitis herpetiforme bullosa, eritema multiforme grave, dermatitis exfoliativa, dermatitis seborreica, rinitis alérgica estacional o perenne, asma bronquial, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, conjuntivitis alérgica, queratitis, herpes zóster oftálmico, iritis y oridociclitis, coriorretinitis, neuritis óptica, sarcoidosis sintomática, tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada, quimioterapia, púrpura trombocitopénica idiopática en adultos, trombocitopenia secundaria en adultos, anemia hemolítica (autoinmunitaria) adquirida, leucemia y linfomas en adultos, leucemia aguda de la infancia, enteritis regional, vasculitis autoinmunitaria, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rechazo de trasplantes de órganos sólidos, septicemia. Los tratamientos preferidos incluyen el tratamiento del rechazo de trasplantes, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, diabetes de tipo 1, asma, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, enfermedad pulmonar crónica, e inflamación que acompaña a enfermedades infecciosas (por ejemplo, septicemia). En una realización, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar el asma.

Los ejemplos de enfermedades y afecciones cancerosas en las que un compuesto de la presente invención puede tener efectos antitumorales potencialmente beneficiosos incluyen, pero sin limitación, cánceres de pulmón, huesos, páncreas, piel, cabeza, cuello, útero, ovarios, estómago, colon, mama, esófago, intestino delgado, intestino, sistema endocrino, glándula tiroidea, glándula paratiroidea, glándula adrenal, uretra, próstata, pene, testículos, uréter, vejiga, riñón o hígado; cáncer de recto; cáncer de la región anal; carcinomas de trompa de Falopio, endometrio, cuello de útero, vagina, vulva, pelvis renal, células renales; sarcoma de tejidos blandos; mixoma; rabdomioma; fibroma; lipoma; teratoma; colangiocarcinoma; hepatoblastoma; angiosarcoma; hemangioma; hepatoma; fibrosarcoma; condrosarcoma; mieloma; leucemia crónica o aguda; linfomas linfocíticos; linfoma primario del SNC; neoplasias del SNC; tumores del eje espinal; carcinomas de células escamosas; sarcoma sinovial; mesoteliomas pleurales malignos; glioma del tallo cerebral; adenoma pituitario; adenoma bronquial; hamartoma condromatoso; inesotelioma; enfermedad de Hodgkin o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

De manera adecuada, la presente invención se refiere a un método para tratar o aliviar la gravedad de cánceres seleccionados entre el grupo que consiste en cáncer de cerebro (gliomas), glioblastomas, astrocitomas, glioblastoma multiforme, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, de cabeza y

cuello, riñón, hígado, melanoma, ovario, pancreático, adenocarcinoma, carcinoma ductal, carcinoma adenoescamoso, carcinoma ce células acinares, glucagonoma, insulinoma, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes de hueso, tiroides, leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, tricoleucemia, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia linfoblástica de células T aguda, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de células T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer vulvar, cáncer de cuello de útero, cáncer de endometrio, cáncer renal, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de las glándulas salivales, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de boca, GIST (tumor estromal gastrointestinal) y cáncer testicular. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar tumores sólidos o líquidos. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar el sarcoma, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gastroesofágico, melanoma, el cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), carcinoma de células renales de células claras (RCC), linfomas, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN), carcinoma hepatocelular (HCC), y/o linfoma no Hodgkin (NHL). De manera adecuada, la presente invención se refiere a un método para tratar o aliviar la gravedad de síndromes precancerosos en un mamífero, incluyendo un ser humano, en donde el síndrome precanceroso se selecciona entre: neoplasia intraepitelial de cuello de útero, gammapatía monoclonal de significado desconocido (MGUS), síndrome mielodisplásico, anemia aplásica, lesiones de cuello de útero, nevos cutáneos (pre-melanoma), neoplasia intraepitelial prostática (intraductal) (NIP), carcinoma ductal *in situ* (CDIS), pólipos de colon y hepatitis grave o cirrosis.

En un aspecto, el ser humano tiene un tumor sólido. En un aspecto, el tumor se selecciona entre cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, melanoma, carcinoma de células renales (RCC), cáncer de esófago, carcinoma de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de ovarios y cáncer pancreático. En un aspecto, el ser humano tiene uno o más de los siguientes: cáncer colorrectal (CRC), de esófago, cuello de útero, vejiga, mama, de cabeza y cuello, ovario, melanoma, carcinoma de células renales (RCC), EC de células escamosas, carcinoma de pulmón no microcítico, mesotelioma, y cáncer de próstata. En otro aspecto, el ser humano tiene un tumor líquido, tal como linfoma difuso de

células B grandes (DLBCL), mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma folicular, leucemia mieloide aguda y leucemia mielógena crónica.

En una realización, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de cánceres de piel (por ejemplo, cáncer de piel no melanoma, el carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales) o queratosis actínicas. Además de un efecto de campo para eliminar cánceres de piel superficiales, los compuestos de la presente invención pueden prevenir el desarrollo de cánceres de piel posteriores y de queratosis actínicas premalignas en pacientes tratados.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de una o más enfermedades que afectan a mamíferos que se caracterizan por la proliferación celular en la zona de trastornos asociados con la neovascularización y/o permeabilidad vascular, incluyendo trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos, incluyendo artritis (artritis reumatoide) y restenosis; trastornos fibróticos, incluyendo cirrosis hepática y ateroesclerosis; los trastornos proliferativos de células mesangiales incluyen glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefroesclerosis diabética, síndromes microangiopáticos trombóticos, retinopatías proliferativas, rechazo del trasplante de órganos y glomerulopatías; y los trastornos metabólicos incluyen psoriasis, diabetes mellitus, cicatrización crónica de heridas, inflamación y enfermedades neurodegenerativas.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar enfermedades neurodegenerativas. Las enfermedades neurodegenerativas ejemplares incluyen, pero sin limitación, esclerosis múltiple, la enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar una enfermedad infecciosa, que es cualquier enfermedad instigada o coincidente con una infección a causa de un patógeno. Los patógenos se definen ampliamente como cualquier especie de organismo que es exógena para un ambiente de tejido humano. Los patógenos comunes causantes de enfermedades incluyen bacterias (muchas como TB), virus (muchos como VHB, VIH, gripe) y protozoos parasíticos (como *P. falciparum* que causa la malaria). Los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar enfermedades infecciosas causadas por bacterias, tales como infección por TB (*Mycobacterium tuberculosis*), clamidia, infección por tularemia (*Francisella tularensis*), infección por plasmodio o infecciones por virus de ADN o ARN. Los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar enfermedades infecciosas causadas por las familias de virus de ADN: *Herpesviridae* (virus del herpes simple-1, virus asociado con el sarcoma de Kaposi y el virus de Epstein-Barr), *Papillomaviridae* (papilomavirus humano), adenovirus y *Hepadnaviridae* (virus de la hepatitis

B). Los ejemplos de familias de virus de ARN incluyen los *Retroviridiae* (virus de la inmunodeficiencia humana), *Flaviviridae* (virus del dengue, virus de la hepatitis C), *Orthomixoviridae* (gripe), y *Coronaviridae* (coronavirus humano y coronzovirus del SARS).

Los compuestos de la presente invención pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Como moduladores de la respuesta inmunitaria, los compuestos de la presente invención pueden usarse también en monoterapia o usarse en combinación con otro agente terapéutico en el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que es beneficiosa la modulación de STING. Las terapias combinadas de acuerdo con la presente invención comprenden por lo tanto la administración de un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos otro agente terapéuticamente activo diferente. En una realización, las terapias combinadas de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico diferente. Los compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los otros agentes terapéuticos pueden administrarse juntos en una sola composición farmacéutica o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede suceder simultánea o secuencialmente en cualquier orden. Las cantidades de los compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los demás agentes terapéuticos y los tiempos relativos de administración se seleccionarán para lograr el efecto terapéutico combinado deseado. Por lo tanto, en un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más agentes terapéuticos diferentes.

Los compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos diferentes que pueden ser útiles en la prevención o tratamiento de enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias, o enfermedades autoinmunitarias, por ejemplo, inmunoterapia con antígenos, antihistamínicos, esteroides, AINES, broncodilatadores (por ejemplo, beta 2 agonistas, agonistas adrenérgicos, agentes anticolinérgicos, teofilina), metotrexato, moduladores de leucotrienos y agentes similares; terapia con anticuerpos monoclonales, tales como anti-IgE, anti-TNF, anti-IL-5, anti-IL-6, anti-IL-12, anti-IL-1 y agentes similares; terapias de receptores, por ejemplo, entanercept y agentes similares; inmunoterapias no específicas de antígenos (por ejemplo, interferón u otras citocinas/quimiocinas, moduladores de receptores de citocinas/quimiocinas, agonistas o antagonistas de citocinas, agonistas de TLR y agentes similares).

Los compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse en combinación con radioterapia y/o cirugía y/o al menos un agente terapéutico distinto que pueda ser útil en el tratamiento del cáncer y de síndromes precancerosos. Puede utilizarse en la combinación cualquier agente antineoplásico que tenga actividad contra un tumor susceptible que se esté tratando. Los agentes antineoplásicos típicos útiles incluyen, pero sin limitación, agentes antimicrotúbulos, tales como diterpenoides y alcaloides de la vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes, tales como mostazas de nitrógeno, oxaazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas, y triazenos; agentes antibióticos, tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de topoisomerasa II, tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos, tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos antifolato; inhibidores de topoisomerasa I, tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de vías de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis no receptores de tirosina; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptoticos; inhibidores de la señalización del ciclo celular; agentes de inmuno-oncología y agentes inmunoestimuladores.

Los agentes anti-microtúbulos o agentes antimitóticos son agentes específicos de fase activos contra los microtúbulos de las células tumorales durante la fase M o de mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de agentes anti-microtúbulos incluyen, pero sin limitación, diterpenoides y alcaloides de la vinca.

Los diterpenoides, que proceden de fuentes naturales, son agentes anti-cáncer específicos de fase que funcionan en las fases G_2/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad de β-tubulina de los microtúbulos, mediante la unión con esta proteína. El desensamblaje de la proteína parece inhibirse, deteniéndose la mitosis y produciéndose la muerte celular. Los ejemplos de diterpenoides incluyen, pero sin limitación, paclitaxel y su análogo, docetaxel.

El paclitaxel, 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster de 5β,20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexa-hidroxitax-11-en-9-ona con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto de diterpeno natural aislado del árbol del tejo del Pacífico, *Taxus brevifolia* y está disponible comercialmente en forma de solución inyectable, TAXOL®. Es un miembro de la familia taxano de los terpenos. El paclitaxel ha sido aprobado para su uso clínico en el tratamiento del cáncer de ovario refractario en los Estados Unidos (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. lntem, Med., 111:273, 1989) y para el tratamiento del cáncer de mama (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797, 1991). Es un candidato potencial para el tratamiento de neoplasias de la piel (Einzig et. al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) y de carcinomas de cabeza y cuello (Forastire et. al., Sem.

Oncol., 20:56, 1990). El compuesto también muestra un potencial para el tratamiento de la enfermedad del riñón poliquístico (Woo et al., Nature, 368:750. 1994), el cáncer de pulmón y la malaria. El tratamiento de pacientes con paclitaxel da como resultado la supresión de la médula ósea (múltiples linajes celulares, Ignoff, R.J. et. al, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998) relacionada con la duración de la dosificación por encima de una concentración umbral (50 nM) (Kearns, C.M. et. al., Seminars in Oncology, 3(6) p. 16-23, 1995).

El docetaxel, N-*terc*-butil éster, 13 éster de (2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina con trihidrato de 4-acetato 2 benzoato de 5β-20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona; está disponible comercialmente en forma de una solución inyectable como TAXOTERE®. El docetaxel está indicado para el tratamiento del cáncer de mama. El docetaxel es un derivado semisintético del paclitaxel *q.v.*, preparado usando un precursor natural, 10-desacetil-baccatina III, extraído de la aguja del árbol del tejo europeo.

Los alcaloides de la vinca son agentes antineoplásicos específicos de fase derivados de la planta vincapervinca. Los alcaloides de la vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular uniéndose específicamente a la tubulina. Por consiguiente, la molécula de tubulina unida es incapaz de polimerizarse formando microtúbulos. Se cree que la mitosis se detiene en la metafase y le sigue la muerte celular. Los ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, pero sin limitación, vinblastina, vincristina, y vinorelbina.

La vinblastina, sulfato de vincaleucoblastina, está disponible comercialmente como VELBAN® en forma de una solución inyectable. Aunque tiene una posible indicación como tratamiento de segunda línea para varios tumores sólidos, está principalmente indicada en el tratamiento del cáncer de testículos y varios linfomas, incluyendo enfermedad de Hodgkin; y linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis de la vinblastina.

La vincristina, 22-oxo-sulfato de vincaleucoblastina, está disponible comercialmente como ONCOVIN® en forma de una solución inyectable. La vincristina está indicada para el tratamiento de leucemias agudas y también ha resultado ser útil en regímenes de tratamiento para linfomas malignos de Hodgkin y no Hodgkin. La alopecia y los efectos neurológicos son el efecto secundario más común de la vincristina y en menor medida, se producen mielosupresión y mucositis gastrointestinal.

La vinorelbina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-C'-norvincaleucoblastina [R-(R*,R*)-2,3-dihidroxibutanodioato (1:2)(sal)], disponible comercialmente en forma de una solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide de la vinca semisintético. La vinorelbina está indicada para su uso como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, tales como cisplatino, en el tratamiento

de diversos tumores sólidos, en particular, cánceres de pulmón no microcítico, de mama avanzado y de próstata refractario a hormonas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la vinorelbina.

Los complejos de coordinación de platino son agentes anticáncer no específicos de fase, que interactúan con el ADN. Los complejos de platino entran en las células tumorales, sufren hidratación y forman reticulaciones intra e intercadena con el ADN causando efectos biológicos adversos al tumor. Los ejemplos de complejos de coordinación de platino incluyen, pero sin limitación, oxaliplatino, cisplatino y carboplatino.

El cisplatino, cis-diaminodicloroplatino, está disponible comercialmente como PLATINOL® en forma de una solución inyectable. El cisplatino está indicado principalmente en el tratamiento de cáncer testicular y ovárico metastásico y del cáncer de vejiga avanzado.

El carboplatino, diamina [1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O'] de platino, está disponible comercialmente como PARAPLATIN® en forma de una solución inyectable. El carboplatino está indicado principalmente en el tratamiento de primera y segunda línea del carcinoma de ovarios avanzado.

Los agentes alquilantes son agentes anticáncer no específicos de fase y fuertes electrófilos. Típicamente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, mediante alquilación, con el ADN a través de restos nucleófilos de la molécula de ADN, tales como grupos fosfato, amino, amino, hidroxi, carboxilo e imidazol. Dicha alquilación altera la función del ácido nucleico, dando lugar a la muerte celular. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero sin limitación, mostazas de nitrógeno, tales como ciclofosfamida, melfalano, y clorambucilo; sulfonatos de alquilo, tales como busulfán; nitrosoureas, tales como carmustina; y triazenos, tales como dacarbazina.

La ciclofosfamida, monohidrato de 2-óxido de 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxaazafosforina, está disponible comercialmente en forma de una solución inyectable o comprimidos como CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada para su uso como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple, y leucemias.

El melfalano, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está disponible comercialmente en forma de una solución inyectable o comprimidos como ALKERAN®. El melfalano está indicado para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple y el carcinoma epitelial no reseccionable de ovario. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del melfalano.

El clorambucilo, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico, está disponible comercialmente como LEUKERAN® en comprimidos. El clorambucilo está indicado para el

tratamiento paliativo de la leucemia linfática crónica, y de linfomas malignos, tales como linfosarcoma, linfoma folicular gigante, y enfermedad de Hodgkin.

El busulfán, dimetanosulfonato de 1,4-butanodiol, está disponible comercialmente como MYLERAN® en comprimidos. El busulfán está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia mielógena crónica.

La carmustina, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, está disponible comercialmente en forma de viales individuales de material liofilizado como BiCNU®. La carmustina está indicada para tratamiento paliativo en forma de agente individual o en combinación con otros agentes para tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, y linfomas no Hodgkin.

La dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está disponible comercialmente en forma de viales individuales de material como DTIC-Dome®. La dacarbazina está indicada para el tratamiento del melanoma maligno metastásico y para su uso en combinación con otros agentes para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Hodgkin.

Los antibióticos antineoplásicos son agentes no específicos de fase, que se unen a o intercalan con el ADN. Típicamente, dicha acción da como resultado complejos de ADN estables o la rotura de la hebra, que altera la función normal de los ácidos nucleicos, lo que da lugar a la muerte celular. Los ejemplos de agentes antibióticos antineoplásicos incluyen, pero sin limitación, actinomicinas, tales como dactinomicina, antraciclinas, tales como daunorrubicina y doxorrubicina; y blemocinas.

La dactinomicina, también conocida como actinomicina D, está disponible comercialmente en forma inyectable como COSMEGEN®. La dactinomicina está indicada para el tratamiento del tumor de Wilm y del rabdomiosarcoma.

La daunorrubicina, hidrocloruro de (8S-cis-)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-α-L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenodiona, está disponible comercialmente en forma liposomal inyectable como DAUNOXOME® o en forma inyectable como CERUBIDINE®. La daunorrubicina está indicada para inducir la remisión en el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda y del sarcoma de Kaposi avanzado asociado con el VIH.

La doxorrubicina, hidrocloruro de (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-α-L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicoloil,7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenodiona, está disponible comercialmente en forma inyectable como RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. La doxorrubicina está indicada principalmente para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y de la leucemia mieloblástica aguda, pero también un

componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas.

La bleomicina, una mezcla de antibióticos de glucopéptidos citotóxicos aislada de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está disponible comercialmente como BLENOXANE®. La bleomicina está indicada como tratamiento paliativo, como agente individual o en combinación con otros agentes, del carcinoma de células escamosas, linfomas, y carcinomas testiculares.

Los inhibidores de topoisomerasa II incluyen, pero sin limitación, epipodofilotoxinas. Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos específicos de fase derivados de la planta de la mandrágora. Las epipodofilotoxinas afectan típicamente a células en las fases S y G_2 del ciclo celular formando un complejo ternario con la topoisomerasa II y el ADN causando roturas de la hebra de ADN. Las roturas de hebra se acumulan y causan la muerte celular. Los ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero sin limitación, etopósido y tenipósido.

El etopósido, 9[4,6-0-(R)-etiliden-β-D-glucopiranósido] de 4'-desmetil-epipodofilotoxina, está disponible comercialmente en forma de una solución inyectable o como cápsulas como VePESID® y se conoce comúnmente como VP-16. El etopósido está indicado como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de los cánceres testicular y de pulmón no microcítico.

El tenipósido, 9[4,6-0-(R)-teniliden-β-D-glucopiranósido] de 4'-desmetil-epipodofilotoxina, está disponible comercialmente en forma de una solución inyectable como VUMON® y se conoce comúnmente como VM-26. El tenipósido está indicado como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda en niños.

Los agentes antimetabolitos neoplásicos son agentes antineoplásicos específicos de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular inhibiendo la síntesis de ADN o inhibiendo la síntesis de bases púricas o pirimidínicas y de este modo limitando la síntesis del ADN. Por consiguiente, la fase S no continúa y se produce la muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, y gemcitabina.

El 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1H,3H)pirimidindiona, está disponible comercialmente como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo da lugar a la inhibición de la síntesis de timidilato y también se incorpora tanto en el ARN como en el ADN. El resultado es típicamente la muerte celular. El 5-fluorouracilo está indicado como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen 5-fluoro desoxiuridina (floxuridina) y monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina.

La citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2 (1H)-pirimidinona, está disponible comercialmente como CYTOSAR-U® y se la conoce comúnmente como Ara-C. Se cree que la citarabina muestra especificidad de fase celular en la fase S mediante la inhibición de la extensión de la cadena de ADN mediante incorporación terminal de la citarabina en la cadena de ADN en crecimiento. La citarabina está indicada como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de la citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicitidina (gemcitabina).

La mercaptopurina, monohidrato de 1,7-dihidro-6H-purin-6-tiona, está disponible comercialmente como PURINETHOL®. La mercaptopurina muestra especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo la síntesis del ADN mediante un mecanismo aún por determinar. La mercaptopurina está indicada como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. Un análogo útil de la mercaptopurina es la azatioprina.

La tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purin-6-tiona, está disponible comercialmente como TABLOID®. La tioguanina muestra especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo la síntesis del ADN mediante un mecanismo aún por determinar. La tioguanina está indicada como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxinoniladenina, fosfato de fludarabina, y cladribina.

La gemcitabina, monohidrocloruro de 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (isómero β), está disponible comercialmente como GEMZAR®. La gemcitabina muestra especificidad de fase celular en la fase S mediante el bloqueo de la progresión de las células a través del límite G1/S. La gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado y sola en el tratamiento del cáncer pancreático localmente avanzado.

El metotrexato, ácido N-[4[[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico, está disponible comercialmente como metotrexato sódico. El metotrexato muestra efectos sobre la fase celular específicamente en la fase S mediante la inhibición de la síntesis, reparación y/o replicación de ADN mediante la inhibición de la reductasa del ácido hidrofólico que es necesaria para la síntesis de nucleótidos de purina y de timidilato. El metotrexato está indicado como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del coriocarcinoma, leucemia meníngea, linfoma no Hodgkin, y carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga.

Las camptotecinas, incluyendo, camptotecina y derivados de camptotecina están

disponibles o en desarrollo como inhibidores de topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de topoisomerasa I. Los ejemplos de camptotecinas incluyen, pero sin limitación, irinotecán, topotecán, y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metilen)-10,11-etilendioxi-20-camptotecina descritas más adelante.

El irinotecán HCl, hidrocloruro de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino)carboniloxi]-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14(4H,12H)-diona, está disponible comercialmente en forma de la solución inyectable CAMPTOSAR®. El irinotecán es un derivado de la camptotecina que se une, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo de topoisomerasa I - ADN. Se cree que la citotoxicidad se produce como resultado de roturas bicatenarias irreparables causadas por la interacción del complejo ternario topoisomerasa I:ADN:irinotecán o SN-38 con las enzimas de replicación. El irinotecán está indicado para el tratamiento del cáncer metastásico del colon o el recto.

El topotecán HCl, monohidrocloruro de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14-(4H,12H)-diona, está disponible comercialmente en forma de la solución inyectable HYCAMTIN®. El topotecán es un derivado de la camptotecina que se une al complejo de topoisomerasa I - ADN y previene la relegación de las roturas monocatenarias causadas por la topoisomerasa I en respuesta a la tensión torsional de la molécula de ADN. El topotecán está indicado como tratamiento de segunda línea del carcinoma metastásico de ovarios y el cáncer de pulmón microcítico.

Las hormonas y los análogos hormonales son compuestos útiles para tratar cánceres en los que existe una relación entre las hormonas y el crecimiento y/o ausencia de crecimiento del cáncer. Los ejemplos de hormonas y análogos hormonales útiles en el tratamiento del cáncer incluyen, pero sin limitación, adrenocorticosteroides, tales como prednisona y prednisolona, que son útiles en el tratamiento del linfoma maligno y de la leucemia aguda en niños, aminoglutetimida y otros inhibidores de aromatasa, tales como anastrozol, letrozol, vorazol, y exemestano, útiles en el tratamiento del carcinoma adrenocortical y del carcinoma mamario dependiente de hormonas que contiene receptores de estrógenos; progestinas, tales como acetato de megestrol, útiles en el tratamiento del cáncer de mama dependiente de hormonas y del carcinoma endometrial; estrógenos, y antiestrógenos, tales como fulvestrant, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona y 5α-reductasas, tales como finasterida y dutasterida, útiles en el tratamiento del carcinoma de próstata y la hipertrofia benigna de próstata; antiestrógenos, tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, así como moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMS), tales como aquellos descritos en las Patentes de

los Estados Unidos n.º 5.681.835, 5.877.219, y 6.207.716, útiles en el tratamiento del carcinoma mamario dependiente de hormonas y otros cánceres susceptibles; y hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y análogos de la misma que estimulan la liberación de la hormona luteinizante (LH) y/o de la hormona folículo estimulante (FSH) para el tratamiento del carcinoma de próstata, por ejemplo, agonistas y antagonistas de LHRH, tales como acetato de goserelina y luprolida.

Los inhibidores de las vías de transducción de señales son aquellos inhibidores que bloquean o inhiben procesos químicos que evocan un cambio intracelular. Tal como se usa en la presente memoria, este cambio es la proliferación o diferenciación celular. Los inhibidores de transducción de señales útiles en la presente invención incluyen inhibidores de tirosina cinasas receptoras, tirosinas cinasas no receptoras, bloqueantes del dominio SH2/SH3, serina/treonina cinasas, fosfatidilinositol-3 cinasas, señalización de mioinositol, y oncogenes Ras.

Varias proteína cinasas receptoras catalizan la fosforilación de restos tirosilo específicos en diversas proteínas implicadas en la regulación del crecimiento celular. Dichas proteína tirosina cinasas pueden clasificarse ampliamente como cinasas receptoras o no receptoras.

Las tirosina cinasa receptoras son proteínas transmembrana que tienen un dominio de unión a ligando extracelular, un dominio transmembrana, y un dominio de tirosina cinasa. Las tirosina cinasas receptoras están implicadas en la regulación del crecimiento celular y normalmente se denominan receptores de factores de crecimiento. Se ha demostrado que la activación inadecuada o incontrolada de muchas de estas cinasas, es decir, la actividad aberrante de receptor de factor de crecimiento de cinasa, por ejemplo, mediante sobreexpresión o mutación, da como resultado un crecimiento celular incontrolado. Por consiguiente, se ha relacionado la actividad aberrante de dichas cinasas con el crecimiento de tejidos malignos. Por consiguiente, los inhibidores de dichas cinasas podrían proporcionar métodos de tratamiento para el cáncer. Los receptores de factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFr), erbB2, erbB4, ret, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFr), tirosina cinasa con dominios similares a inmunoglobulina y homología con el factor de crecimiento epidérmico (TIE-2), receptor de factor de crecimiento insulínico -I (IGFI), factor estimulante de colonias de macrófagos (cfms), BTK, ckit, cmet, receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptores de Trk (TrkA, TrkB, y TrkC), receptores de efrina (eph), y el protooncogen RET. Se encuentran en desarrollo varios inhibidores de receptores de crecimiento e incluyen

antagonistas de ligando, anticuerpos, inhibidores de tirosina cinasa y oligonucleótidos antisentido. Los receptores de factores de crecimiento y los agentes que inhiben la función de recepción de factores de crecimiento se describen, por ejemplo, en Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818; Shawver et al DDT Vol 2, n.º 2 febrero de 1997; y Lofts, F. J. et al, "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul y Kerr, David, CRC press 1994, Londres.

Las tirosina cinasas que no son cinasas de receptores de factores de crecimiento se denominan tirosina cinasas no receptoras. Las tirosina cinasas no receptoras útiles en la presente invención, que son dianas o dianas potenciales de fármacos anticáncer, incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (cinasa de adhesión focal), tirosina cinasa de Bruton, y Bcr-Abl. Dichas cinasas no receptoras y agentes que inhiben dicha función de tirosina cinasa no receptora se describen en Sinh, S. y Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465 - 80; y Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404.

Los bloqueantes de dominio SH2/SH3 son agentes que alteran la unión del dominio SH2 o SH3 en una serie de enzimas o proteínas adaptadoras que incluyen, la subunidad p85 de PI3-K, cinasas de la familia Src, moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2) y Ras-GAP. Se describen los dominios SH2/SH3 como dianas para fármacos anticáncer en Smithgall, T.E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32.

Los inhibidores de serina/treonina cinasas, incluyendo bloqueantes de la cascada de MAP cinasa que incluyen bloqueantes de Raf cinasas (rafk), cinasa regulada por mitógeno o extracelular (MEK), y cinasas reguladas extracelulares (ERK); y bloqueantes de miembros de la familia de proteína cinasa C, incluyendo bloqueantes de las PKC (alfa, beta, gamma, épsilon, mu, lambda, iota, zeta). familia de IkB cinasa (IKKa, IKKb), cinasas de la familia PKB, miembros de la familia de akt cinasa, y cinasas receptoras de TGF beta. Dichas serina/treonina cinasas y los inhibidores de las mismas se describen en Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803; Brodt, P, Samani, A., y Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys. 27:41-64; Philip, P.A., y Harris, A.L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3-27, Lackey, K. et al Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223-226; Patente de los Estados Unidos n.º 6.268.391; y Martinez-Iacaci, L., et al, Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52.

Los inhibidores de los miembros de fosfatidil inositol-3 cinasa, incluyendo bloqueantes de PI3-cinasa, ATM, DNA-PK, y Ku también son útiles en la presente invención. Dichas cinasas se describen en Abraham, R.T. (1996), Current Opinion in Immunology. 8 (3)

412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), Oncogene 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 29 (7):935-8; y Zhong, H. et al, Cancer res, (2000) 60(6), 1541-1545.

También son útiles en la presente invención los inhibidores de la señalización del mio-inositol, tales como bloqueantes de fosfolipasa C y los análogos del mioinositol. Dichos inhibidores de señales se describen en Powis, G., y Kozikowski A., (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed., Paul Workman y David Kerr, CRC press 1994, Londres.

Otro grupo de inhibidores de vías de transducción de señales son los inhibidores del oncogén Ras. Dichos inhibidores incluyen inhibidores de farnesiltransferasa, geranil-geranil transferasa, y CAAX proteasas así como oligonucleótidos antisentido, ribozimas e inmunoterapia. Se ha demostrado que dichos inhibidores bloquean la activación de ras en células que contienen ras mutante de tipo silvestre, actuando de este modo como agentes antiproliferativos. La inhibición del oncogén ras se describe en Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), Journal of Biomedical Science. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), Current Opinion in Lipidology. 9 (2) 99 - 102; y BioChim. Biophys. Acta, (19899) 1423(3):19-30.

Tal como se ha mencionado anteriormente, los anticuerpos antagonistas para la unión a ligando de cinasa receptora también pueden servir como inhibidores de la transducción de señales. Este grupo de inhibidores de vías de transducción de señales incluye el uso de anticuerpos humanizados para el dominio de unión a ligando extracelular de las tirosina cinasas receptoras. Por ejemplo, el anticuerpo específico de EGFR, Imclone C225 (véase Green, M.C. et al, Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev., (2000), 26(4), 269-286); el anticuerpo de erbB2 Herceptin® (véase Tyrosine Kinase Signaling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, Breast cancer Res., 2000, 2(3), 176-183); y el anticuerpo específico para VEGFR2 2CB (véase Brekken, R.A. et al, Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice, Cancer Res. (2000) 60, 5117-5124).

También pueden ser útiles agentes terapéuticos anti-angiogénicos, incluyendo inhibidores de la angiogénesis de MEK no receptora. Agentes anti-angiogénicos, tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, por ejemplo, el anticuerpo anti-factor de crecimiento celular endotelial vascular, bevacizumab [Avastin™], y compuestos que funcionan a través de otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de integrina αvβ3, endostatina y angiostatina).

Los agentes usados en regímenes inmunoterapéuticos también pueden ser útiles en

combinación con los compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I). Estrategias inmunoterapéuticas, incluyendo, por ejemplo, estrategias *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tal como la transfección con citocinas, tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, estrategias para reducir la energía de las células T, estrategias que usan células inmunitarias transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citocinas, estrategias que usan células tumorales transfectadas con citocinas y estrategias que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

También pueden usarse en la combinación de la presente invención agentes usados en regímenes proapoptóticos (por ejemplo, oligonucleótidos antisentido para bcl-2).

Los inhibidores de la señalización del ciclo celular inhiben moléculas implicadas en el control del ciclo celular. Una familia de proteín cinasas, denominadas cinasas dependientes de ciclina (CDK) y su interacción con una familia denominada de proteínas denominada ciclinas, controla la progresión a lo largo del ciclo celular eucariota. La activación e inactivación coordinada de diferentes complejos de ciclina/CDK es necesaria para la progresión normal a lo largo del ciclo celular. Se encuentran en desarrollo varios inhibidores de la señalización del ciclo celular. Por ejemplo, los ejemplos de cinasas dependientes de ciclina, incluyendo CDK2, CDK4, y CDK6 y los inhibidores para las mismas se describen en, por ejemplo, Rosania et al, Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(2):215-230.

En una realización, la combinación de la presente invención comprende un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente antineoplásico seleccionado entre agentes antimicrotúbulos, complejos de coordinación de platino, agentes alquilantes, agentes antibióticos, inhibidores de topoisomerasa II, antimetabolitos, inhibidores de topoisomerasa I, hormonas y análogos hormonales, inhibidores de vías de transducción de señales, inhibidores de la angiogénesis tirosina MEK receptora, agentes inmunoterapéuticos, agentes proapoptoticos, e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

En una realización, la combinación de la presente invención comprende un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente antineoplásico que es un agente anti-microtúbulos seleccionado entre diterpenoides y alcaloides de la vinca.

En una realización adicional, al menos un agente antineoplásico es un diterpenoide. En una realización adicional, al menos un agente antineoplásico es un alcaloide de la vinca.

En una realización, la combinación de la presente invención comprende un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal del mismo, en particular una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente antineoplásico, que es un complejo de coordinación de platino.

En una realización adicional, al menos un agente antineoplásico es paclitaxel, carboplatino, o vinorelbina. En una realización adicional, al menos un agente antineoplásico es carboplatino. En una realización adicional, al menos un agente antineoplásico es vinorelbina. En una realización adicional, al menos un agente antineoplásico es paclitaxel. En una realización, la combinación de la presente invención comprende un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente antineoplásico que es un inhibidor de vías de transducción de señales.

En una realización adicional, el inhibidor de la vía de transducción de señales es un inhibidor de una cinasa receptora de factor de crecimiento como VEGFR2, TIE2, PDGFR, BTK, erbB2, EGFr, IGFR-1, TrkA, TrkB, TrkC, o c-fms. En una realización adicional, el inhibidor de la vía de transducción de señales es un inhibidor de una serina/treonina cinasa rafk, akt, o PKC-zeta. En una realización adicional, el inhibidor de la vía de transducción de señales es un inhibidor de una tirosina cinasa no receptora seleccionada de la familia de cinasas src. En una realización adicional, el inhibidor de la vía de transducción de señales es un inhibidor de c-src. En una realización adicional, el inhibidor de la vía de transducción de señales es un inhibidor del oncogén Ras seleccionado entre los inhibidores de farnesil transferasa y geranilgeranil transferasa. En una realización adicional, el inhibidor de la vía de transducción de señales es un inhibidor de una serina/treonina cinasa seleccionada del grupo que consiste en PI3K.

En una realización adicional, el inhibidor de la vía de transducción de señales es un inhibidor dual de EGFr/erbB2, por ejemplo, N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina.

En una realización, la combinación de la presente invención comprende un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente antineoplásico que es un inhibidor de la señalización del ciclo celular. En una realización adicional, el inhibidor de la señalización del ciclo celular es un inhibidor de CDK2, CDK4 o CDK6.

Los ejemplos adicionales de otros agentes terapéuticos (por ejemplo, agentes anti-neoplásicos) para su uso en combinación o coadministrados con un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I) son los inmunomoduladores.

Tal como se usa en la presente memoria, "inmunomoduladores" se refiere a cualquier sustancia, incluyendo anticuerpos monoclonales, que afecta al sistema inmunitario.

Los inmunomoduladores pueden usarse como agentes anti-neoplásicos para el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, los inmunomoduladores incluyen, pero sin limitación, anticuerpos anti-CTLA-4 tales como ipilimumab (YERVOY) y anticuerpos anti-PD-1 (Opdivo/nivolumab y Keytruda/pembrolizumab). Otros inmunomoduladores incluyen, pero sin limitación, anticuerpos para ICOS, anticuerpos para OX-40, anticuerpos para PD-L1, anticuerpos para LAG3, anticuerpos para TIM-3, anticuerpos para 41BB y anticuerpos para GITR.

Los ejemplos adicionales de otros agentes terapéuticos (agente antineoplásico) para su uso en combinación o coadministrados con un compuesto de la presente invención son agentes anti-PD-L1. Se conocen en la técnica anticuerpos anti-PD-L1 y métodos para producirlos. Dichos anticuerpos para PD-L1 pueden ser policlonales o monoclonales, y/o recombinantes, y/o humanizados. Se divulgan anticuerpos para PD-L1 ilustrativos en las Patentes de los Estados Unidos n.º 8.217.149, 8.383.796, 8.552.154, 9.212.224, y 8.779.108, y en las Publicaciones de Patente de los Estados Unidos n.º 20110280877, 2014/0341902 y 20130045201. Se divulgan anticuerpos ejemplares adicionales para PD-L1 (también citado como CD274 o B7-H1) y métodos de uso en las Patentes de los Estados Unidos n.º 7.943.743, 8.168.179; y 7.595.048 WO2014055897, WO2016007235 y las Publicaciones de Patente de los Estados Unidos n.º 20130034559, 20130034559 y 20150274835. Se encuentran en desarrollo anticuerpos para PD-L1 como agentes inmunomoduladores o como inmunomoduladores para el tratamiento del cáncer.

En una realización, el anticuerpo para PD-L1 es un anticuerpo divulgado en la Patente de los Estados Unidos n.º 8.217.149. En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 comprende las CDR de un anticuerpo divulgado en la Patente de los Estados Unidos n.º 8.217.149. En otra realización, el anticuerpo para PD-L1 es un anticuerpo divulgado en la Patente de los Estados Unidos n.º 8.779.108. En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 comprende las CDR de un anticuerpo divulgado en la Solicitud de los Estados Unidos n.º 8.779.108. En otra realización, el anticuerpo para PD-L1 es un anticuerpo divulgado en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 20130045201. En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 comprende las CDR de un anticuerpo divulgado en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 20130045201. En una realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es BMS-936559 (MDX-1105), que se describió en el documento WO 2007/005874. En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es MPDL3280A (RG7446). En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es MEDI4736, que es un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 descrito en los documentos WO 2011/066389 y US 2013/034559. En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es TECENTRIQ™ (atezolizumab), que es una inmunoterapia para el cáncer anti-PDL1 que se aprobó en mayo de 2016 en los Estados

Unidos para tipos específicos de cáncer de vejiga. En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es YW243.55.S70 que es un anti-PD-L1 descrito en el documento WO 2010/077634 y en la Patente de los Estados Unidos n.º 8.217.149. Los ejemplos de anticuerpos anti-PD-L1 útiles para los métodos de la presente invención, y los métodos para producir los mismos se describen en la Solicitud de Patente PCT WO 2010/077634, WO 2007/005874, WO 2011/066389, Patente de los Estados Unidos n.º 8.217.149, y el documento US 2013/034559.

Otros ejemplos de mAb que se unen a PD-L1 humano, y útiles en el método de tratamiento, los medicamentos y los usos de la presente invención, se describen en los documentos WO2013/019906, W02010/077634 A1 y US8383796. Los mAb anti-PD-L1 humano específicos útiles como antagonista de PD-1 en el método de tratamiento, los medicamentos y los usos de la presente invención incluyen MPDL3280A, BMS-936559, MEDI4736, MSB0010718C.

Los ejemplos adicionales de otros agentes terapéuticos (agente antineoplásico) para su uso en combinación o coadministrados con un compuesto de la presente invención son antagonistas de PD-1.

"Antagonista de PD-1" significa cualquier compuesto químico o molécula biológica que bloquee la unión de PD-L1 expresado en una célula cancerosa a PD-1 expresado en una célula inmunitaria (célula T, célula B o célula NKT) y preferentemente bloquea también la unión de PD-L2 expresado en una célula cancerosa al PD-1 expresado en la célula inmunitaria. Los nombres alternativos o sinónimos para PD-1 y sus ligandos incluyen: PDCD1, PD1, CD279 y SLEB2 para PD-1; PDCD1L1, PDL1, B7H1, B7-4, CD274 y B7-H para PD-L1; y PDCD1L2, PDL2, B7-DC, Btdc y CD273 para PD-L2. En cualquier realización de los aspectos o realizaciones de la presente invención en los que se vaya a tratar a un individuo humano, el antagonista de PD-1 bloquea la unión de PD-L1 humano a PD-1 humano, y preferentemente bloquea la unión tanto de PD-L1 como de PD-L2 humano a PD-1 humano. Las secuencias de aminoácidos de PD-1 humano pueden encontrarse en el locus del NCBI n.º: NP_005009. Las secuencias de aminoácidos de PD-L1 y PD-L2 humano pueden encontrarse en el locus del NCBI n.º: NP_054862 y NP_079515, respectivamente.

Los antagonistas de PD-1 útiles en cualquiera de los aspectos de la presente invención incluyen un anticuerpo monoclonal (mAb), o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente a PD-1 o a PD-L1, y preferentemente se une específicamente a PD-1 humano o a PD-L1 humano. El mAB puede ser un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado o un anticuerpo quimérico, y puede incluir una región constante humana. En algunas realizaciones, la región constante humana se selecciona

entre el grupo que consiste en las regiones constantes de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, y en realizaciones preferidas, la región constante humana es una región constante de IgG1 o IgG4. En algunas realizaciones, el fragmento de unión a antígeno se selecciona entre el grupo que consiste en fragmentos Fab, Fab'-SH, F(ab')2, scFv y Fv.

Los ejemplos de mAb que se unen a PD-1 humano, y que son útiles en los diversos aspectos y realizaciones de la presente invención, se describen en los documentos US7488802, US7521051, US8008449, US8354509, US8168757, WO2004/004771, WO2004/072286, WO2004/056875, y US2011/0271358.

Los mAb anti-PD-1 humano específicos útiles como antagonista de PD-1 en cualquiera de los aspectos y realizaciones de la presente invención incluyen: MK-3475, un mAb de IgG4 humanizado con la estructura descrita en *WHO Drug Information*, Vol. 27, n.º 2, páginas 161-162 (2013) y que comprende las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera mostradas en la figura 6; nivolumab, un mAb de IgG4 humano con la estructura descrita en *WHO Drug Information*, Vol. 27, n.º 1, páginas 68-69 (2013) y que comprende las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera mostradas en la figura 7; los anticuerpos humanizados h409A11, h409A16 y h409A17, que se describen en el documento WO2008/156712, y AMP-514, que se encuentra en desarrollo por Medimmune.

Otros antagonistas de PD-1 útiles en cualquiera de los aspectos y realizaciones de la presente invención incluyen una inmunoadhesina que se une específicamente a PD-1, y preferentemente se une específicamente a PD-1 humano, por ejemplo, una proteína de fusión que contiene la parte extracelular o de unión a PD-1 de PD-L1 o PD-L2 fusionada a una región constante, tal como una región Fc de una molécula de inmunoglobulina. Los ejemplos de moléculas de inmunoadhesión que se unen específicamente a PD-1 se describen en los documentos WO2010/027827 y WO2011/066342. Las proteínas de fusión específicas útiles como antagonista de PD-1 en el método de tratamiento, los medicamentos y los usos de la presente invención incluyen AMP-224 (También conocida como B7-DCIg), que es una proteína de fusión de PD-L2-FC y que se une a PD-1 humano.

KEYTRUDA/pembrolizumab es un anticuerpo anti-PD-1 comercializado por Merck para el tratamiento del cáncer de pulmón. La secuencia de aminoácidos de pembrolizumab y los métodos para usarlo se divulgan en la Patente de los Estados Unidos n.º 8.168.757.

Opdivo/nivolumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano comercializado por Bristol Myers Squibb dirigido contra el receptor inmunomodulador negativo de la superficie celular humana PD-1 (muerte programada-1 o muerte celular programada-1/PCD-1) con actividad de inmunopotenciación. Nivolumab se une a y bloquea la activación de PD-1, una proteína transmembrana de la superfamilia de Ig, mediante sus

ligandos, PD-L1 y PD-L2, dando como resultado la activación de células T y respuestas inmunitarias mediadas por células contra células tumorales o patógenos. PD-1 activado regula negativamente la activación de células T y la función efectora mediante la supresión de la activación de la vía de PI3K/Akt. Otros nombres para nivolumab incluyen: BMS-936558, MDX-1106, y ONO-4538. La secuencia de aminoácidos para nivolumab y los métodos para usarlo y producirlo se divulgan en la Patente de los Estados Unidos n.º 8.008.449.

Los ejemplos adicionales de otros agentes terapéuticos (agente antineoplásico) para su uso en combinación o coadministrados con un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I) son anticuerpos para ICOS.

ICOS es un receptor de células T coestimulador con relación estructural y funcional con la superfamilia de CD28/CTLA-4-Ig (Hutloff, et al., "ICOS is an inducible T-cell co-stimulator structurally and functionally related to CD28", Nature, 397: 263-266 (1999)). La activación de ICOS se produce mediante la unión a través de ICOS-L (B7RP-1/B7-H2). Ni B7-1 ni B7-2 (ligandos para CD28 y CTLA4) se unen o activan a ICOS. Sin embargo, se ha demostrado que ICOS-L se une débilmente tanto a CD28 como a CTLA-4 (Yao S et al., "B7-H2 is a costimulatory ligand for CD28 in human", Immunity, 34(5); 729-40 (2011)). La expresión de ICOS parece estar restringida a las células T. Los niveles de expresión de ICOS varían entre diferentes subconjuntos de células T y con el estado de activación de las células T. Se ha demostrado expresión de ICOS en TH17 en reposo, células T foliculares colaboradoras (TFH) y T reguladoras (Treg); sin embargo, a diferencia de CD28; no se expresa a alto nivel en poblaciones de células T efectoras T_H1 y T_H2 (Paulos CM et al., "The inducible costimulator (ICOS) is critical for the development of human Th17 cells", Sci Transl Med, 2(55); 55ra78 (2010)). La expresión de ICOS se induce en gran medida en células T efectoras CD4+ y CD8+ después de la activación mediante el acoplamiento a TCR (Wakamatsu E, et al., "Convergent and divergent effects of costimulatory molecules in conventional and regulatory CD4+ T cells", Proc Natal Acad Sci USA, 110(3); 1023-8 (2013)).

Las CDR de anticuerpos murinos para ICOS humano que tienen actividad agonista se muestran en el documento PCT/EP2012/055735 (WO 2012/131004). También se divulgan anticuerpos para ICOS en los documentos WO 2008/137915, WO 2010/056804, EP 1374902, EP1374901, y EP1125585.

Se divulgan anticuerpos agonistas para ICOS o proteínas de unión a ICOS en el documento WO2012/13004, WO 2014/033327, WO2016/120789, US20160215059, y US20160304610. En una realización, los anticuerpos agonistas para ICOS incluyen proteínas

de unión a ICOS o partes de unión a antígeno de las mismas que comprenden una o más de: la CDRH1 como se expone en la SEQ ID NO: 1; la CDRH2 como se expone en la SEQ ID NO: 2; la CDRH3 como se expone en la SEQ ID NO: 3; la CDRL1 como se expone en la SEQ ID NO: 4; la CDRL2 como se expone en la SEQ ID NO: 5 y/o la CDRL3 como se expone en la SEQ ID NO: 6 o un equivalente directo de cada CDR en donde un equivalente directo tiene no más de dos sustituciones de aminoácidos en dicha CDR como se divulga en el documento WO2016/120789, que se incorpora a la presente memoria por referencia en su totalidad. En una realización, la proteína de unión a ICOS o la parte de unión a antígeno de la misma es un anticuerpo agonista para ICOS que comprende un dominio V_H que comprende una secuencia de aminoácidos al menos un 90% idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 7 y/o un dominio V_L que comprende una secuencia de aminoácidos al menos un 90% idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 8 expuesta en el documento WO2016/120789 en donde dicha proteína de unión a ICOS se une específicamente a ICOS humano. En una realización, la proteína de unión a ICOS es un anticuerpo agonista para ICOS que comprende un dominio V_H que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 7 y un dominio V_L que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 8 como se expone en el documentoWO2016/120789.

Yervoy (ipilimumab) es un anticuerpo para CTLA-4 completamente humano comercializado por Bristol Myers Squibb. La estructura de proteína de ipilimumab y sus métodos de uso se describen en las Patentes de los Estados Unidos n.º 6.984.720 y 7.605.238.

CD134, también conocido como OX40, es un miembro de la superfamilia de TNFR de receptores que no se expresan de manera constitutiva en células T no expuestas previamente , a diferencia de CD28. OX40 es una molécula coestimuladora secundaria, expresada tras 24 a 72 horas después de su activación; su ligando, OX40L, tampoco se expresa en células presentadoras de antígenos en reposo, pero sí después de su activación. La expresión de OX40 es dependiente de la activación completa de la célula T; sin CD28, la expresión de OX40 se retrasa y es a niveles cuatro veces menores. Los anticuerpos para OX-40, proteínas de fusión de OX-40 y los métodos para usarlos se divulgan en las Patentes de los Estados Unidos n.º: US 7.504.101; US 7.758.852; US 7.858.765; US 7.550.140; US 7.960.515; WO2012027328; WO2013028231.

En una realización, la proteína de unión a antígeno OX40 es una divulgada en el documento WO2012/027328 (PCT/US2011/048752), con fecha de presentación internacional del 23 de agosto de 2011. En otra realización, la proteína de unión a antígeno comprende las CDR de un anticuerpo divulgado en el documento WO2012/027328 (PCT/US2011/048752),

con fecha de presentación internacional del 23 de agosto de 2011, o CDR con un 90% de identidad respecto de las secuencias de CDR divulgadas. En una realización adicional, la proteína de unión a antígeno comprende una VH, una VL, o ambas de un anticuerpo divulgado en el documento WO2012/027328 (PCT/US2011/048752), con fecha de presentación internacional del 23 de agosto de 2011, o una VH o una VL con un 90% de identidad respecto de las secuencias de VH o VL divulgadas.

En otra realización, la proteína de unión a antígeno de OX40 se divulga en el documento WO2013/028231 (PCT/US2012/024570), con fecha de presentación internacional del 9 de febrero de 2012, que se incorpora a la presente memoria por referencia en su totalidad. En otra realización, la proteína de unión a antígeno comprende las CDR de un anticuerpo divulgado en el documento WO2013/028231 (PCT/US2012/024570), con fecha de presentación internacional del 9 de febrero de 2012, o CDR con un 90% de identidad respecto de las secuencias de CDR divulgadas. En una realización adicional, la proteína de unión a antígeno comprende una VH, una VL, o ambas de un anticuerpo divulgado en el documento WO2013/028231 (PCT/US2012/024570), con fecha de presentación internacional del 9 de febrero de 2012, o una VH o una VL con un 90% de identidad respecto de las secuencias de VH o VL divulgadas. En una realización, la proteína de unión a antígeno de OX0 es un anticuerpo agonista aislado para OX40 que comprende una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia al menos un 90% idéntica respecto de la secuencia de la SEQ ID NO: 10 tal como se expone en el documento WO2013/028231 y una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia al menos un 90% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, tal como se expone en el documento WO2013/028231. En una realización, la proteína de unión a antígeno de OX40 es un anticuerpo aislado que comprende una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10 tal como se expone en el documento WO2013/028231 y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, tal como se expone en el documento WO2013/028231.

Por lo tanto, en una realización, se proporcionan métodos de tratamiento a un ser humano que lo necesite que comprenden administrar un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I) o una sal del mismo y al menos un inmunomodulador. En una realización, el inmunomodulador se selecciona entre un anticuerpo agonista de ICOS, un anticuerpo para OX-40 o un anticuerpo para PD-1. En una realización, el ser humano tiene cáncer. También se proporciona en la presente memoria el uso de un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal del mismo en combinación con al menos un inmunomodulador para el tratamiento de un ser humano que lo necesite.

Los ejemplos adicionales de otros agentes terapéuticos para su uso en combinación o coadministrados con un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal del mismo son agentes inmunoestimulantes.

Tal como se usa en la presente memoria, "agente inmunoestimulante" se refiere a cualquier agente que pueda estimular el sistema inmunitario. Tal como se usa en la presente memoria, los agentes inmunoestimulantes incluyen, pero sin limitación, adyuvantes para vacunas, tales como agonistas de receptor de tipo Toll, bloqueantes de puntos de control de células T, tales como mAb para PD-1 y CTL4 y agonistas de puntos de control de células T, tales como mAb agonistas para OX-40 e ICOS. Tal como se usa en la presente memoria, "agente inmunoestimulante" se refiere a cualquier agente que pueda estimular el sistema inmunitario. Tal como se usa en la presente memoria, los agentes inmunoestimulantes incluyen, pero sin limitación, adyuvantes para vacunas.

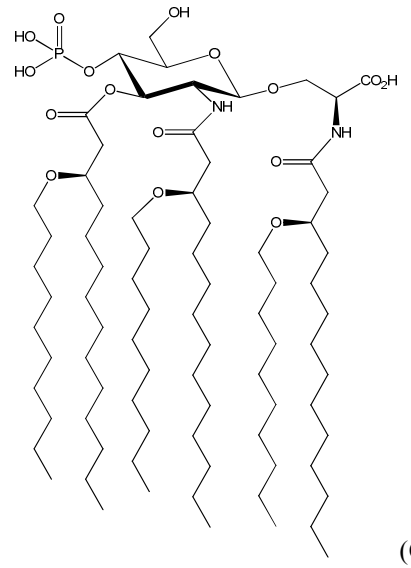
La expresión "receptor de tipo Toll" (o "TLR"), tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un miembro de la familia de proteínas de receptores de tipo Toll o a un fragmento del mismo que perciba un producto microbiano y/o inicie una respuesta inmunitaria adaptativa. En una realización, un TLR activa a una célula dendrítica (DC). Los receptores de tipo Toll (TLR) son una familia de receptores de reconocimiento de patrones que inicialmente se identificaron como sensores del sistema inmunitario innato que reconoce a patógenos microbianos. Los TLR reconocen estructuras distintas en los microbios, a menudo citadas como "PAMP" (patrones moleculares asociados a patógenos). La unión de ligandos a los TLR desencadena una cascada de vías de señalización intracelular que induce la producción de factores implicados en la inflamación y la inmunidad. En seres humanos, se han identificado diez TLR. Los TLR que se expresan en la superficie de células incluyen TLR-1, -2, -4, -5, y -6, mientras que TLR-3, -7/8, y -9 se expresan en el compartimento del RE. Pueden identificarse subconjuntos de DC humanas basándose en los distintos patrones de expresión de TLR. A modo de ejemplo, el subconjunto mieloide o "convencional" de DC (mDC) expresa los TLR 1-8 cuando se estimulan, y se produce una cascada de marcadores de activación (por ejemplo, CD80, CD86, clase I y II del CMH, CCR7), citocinas proinflamatorias, y quimiocinas. Un resultado de esta estimulación y de la expresión resultante es el cebado específico de antígeno de células T CD4+ y CD8+. Estas DC adquieren una capacidad aumentada para captar antígenos y presentarlos de una manera adecuada a las células T. Por el contrario, el subconjunto plasmacitoide de las DC (pDC) expresa únicamente TLR7 y TLR9 tras su activación, con la consiguiente activación de células NK así como de células T. Ya que las células tumorales en fase de muerte pueden afectar de manera adversa a la función de la DC, se ha sugerido que la activación de DC con agonistas

de TLR puede ser beneficiosa para el cebado de la inmunidad antitumoral en una estrategia de inmunoterapia para el tratamiento del cáncer. También se ha sugerido que un tratamiento exitoso del cáncer de mama usando radiación y quimioterapia requiere de la activación de TLR4.

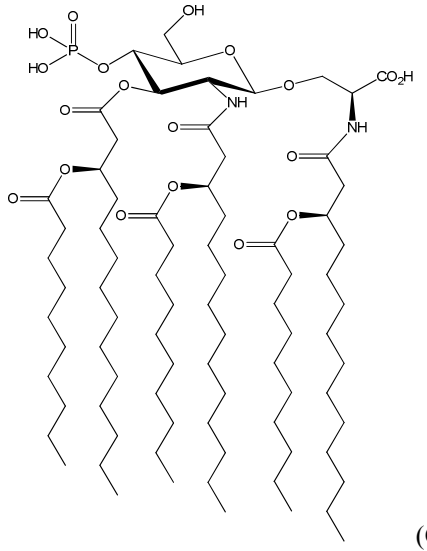
Los agonistas de TLR conocidos en la técnica y que resultan útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, los siguientes: Pam3Cys, un agonista de TLR1/2; CFA, un agonista de TLR2; MALP2, un agonista de TLR2; Pam2Cys, un agonista de TLR2; FSL-I, un agonista de TLR-2; Hib-OMPC, un agonista de TLR-2; ácido poliinosínico:policitidílico (Poli I:C), un agonista de TLR3; ácido poliadenosin-poliuridílico (poli AU), un agonista de TLR3; ácido poliinosínico-policitidílico estabilizado con poli-L-lisina y carboximetilcelulosa (Hiltonol), un agonista de TLR3; flagelina bacteriana, un agonista de TLR5; imiquimod, un agonista de TLR7; resiquimod, un agonista de TLR7/8; loxoribina, un agonista de TLR7/8; y dinucleótido CpG no metilado (CpG-ODN), un agonista de TLR9.

Los agonistas de TLR conocidos en la técnica adicionales y que resultan útiles en la presente invención también incluyen, pero sin limitación fosfatos de alquil glucosamina (AGP) que se unen al receptor TLR4 y se sabe que son útiles como adyuvantes para vacunas y como agentes inmunoestimulantes para estimular la producción de citocinas, activar macrófagos, promover la respuesta inmunitaria innata, y aumentar la producción de anticuerpos en animales inmunizados. Un ejemplo de un agonista de TLR4 de origen natural es el LPS bacteriano. Un ejemplo de un agonista de TLR4 semisintético es el lípido A de monofosforilo (MPL). Los AGP y sus efectos inmunomoduladores a través de TLR4 se divulgan en publicaciones de patente tales como WO 2006/016997, WO 2001/090129, y/o la Patente de los Estados Unidos n.º 6.113.918 y se han comunicado en la bibliografía. Se divulgan derivados de AGP adicionales en la Patente de los Estados Unidos n.º 7.129.219, la Patente de los Estados Unidos n.º 6.525.028 y la Patente de los Estados Unidos n.º 6.911.434. Determinados AGP actúan como agonistas de TLR4, mientras que otros se reconocen como antagonistas de TLR4.

En una realización, el agente inmunoestimulante para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención es un agonista de TLR4. En una realización, los agonistas de TLR4 se citan como CRX-601 y CRX-527. Sus estructuras se exponen a continuación:



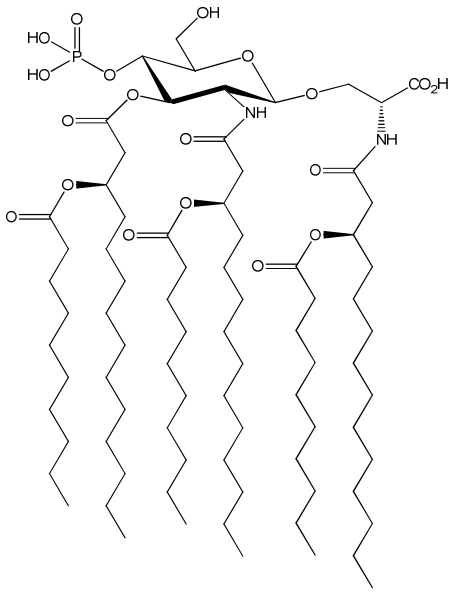
(CRX-601)



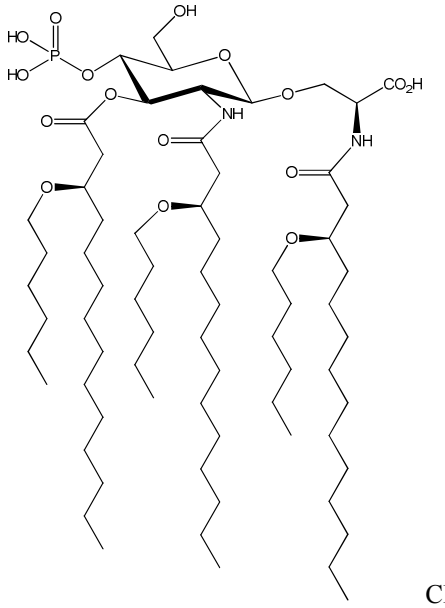
(CRX-527)

Además, otra realización preferida emplea el agonista de TLR4, CRX 547 que tiene la estructura mostrada.

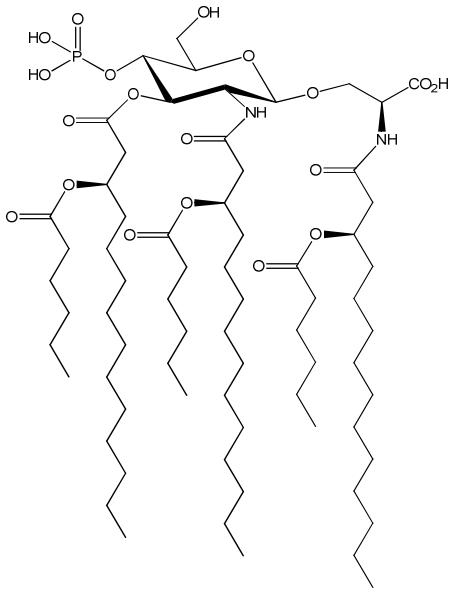
CRX 547



Otras realizaciones adicionales incluyen AGP, tales como CXR 602 o CRX 526 que proporcionan estabilidad aumentada a los AGP que tienen cadenas de acilo o alquilo secundarias más cortas.



CRX 602



CRX-526

Por lo tanto, en una realización, se proporcionan métodos de tratamiento a un ser humano que lo necesite que comprenden administrar un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I) o una sal del mismo y al menos un agente inmunoestimulante. En una realización, el agente inmunoestimulante es un agonista de TLR4. En una realización, el agente inmunoestimulante es un AGP. En otra realización más, el agonista de TLR4 se selecciona entre un compuesto que tiene la fórmula CRX-601, CRX-527, CRX-547, CRX-602 o CRX-526. En una realización, el ser humano tiene cáncer. También se proporciona en la presente memoria el uso de un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal del mismo en combinación con al menos un agente inmunoestimulante para el tratamiento de un ser humano que lo necesite.

Además de os agentes inmunoestimulantes descritos anteriormente, las composiciones de la presente invención pueden comprender además otros agentes terapéuticos que, debido a su naturaleza adyuvante, pueden actuar estimulando el sistema inmunitario para que responda a los antígenos de cáncer presentes en las células cancerosas inactivadas. Dichos adyuvantes incluyen, pero sin limitación, lípidos, liposomas, bacterias inactivadas que inducen inmunidad innata (por ejemplo, *Listeria monocytogenes* inactivada o atenuada), composiciones que median la activación inmunitaria innata a través de receptores de tipo (NOD) (NLR), receptores basados en el gen inducible por ácido retinoico similar a (RIG)-1 (RLR), y/o los receptores de lectina de tipo C (CLR). Los ejemplos de PAMP incluyen lipoproteínas, lipopolipéptidos, peptidoglucanos, zimosano, lipopolisacárido, porinas neisserianas, flagelina, profilina, galactoceramida, dipéptido de muramilo. Los peptidoglucanos, lipoproteínas, y ácidos lipoteicoicos son componentes de la pared celular de

los grampositivos. Los lipopolisacáridos se expresan por la mayoría de bacterias, siendo MPL solo un ejemplo. Flagelina se refiere al componente estructural de los flagelos bacterianos que se secreta por bacterias patógenas y comensales. La rt.-galactosilceramida (rt.-GalCer) es un activador de los linfocitos T citolíticos naturales (NKT). El dipéptido de muramilo es un motivo de peptidoglucano bioactivo común para todas las bacterias.

Debido a sus cualidades adyuvantes, los agonistas de TLR se usan preferentemente en combinaciones con otras vacunas, adyuvantes y/o inmunomoduladores, y pueden combinarse en diversas combinaciones. Por lo tanto, en determinadas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria de fórmula (I-N), (I-P) o (I) que se unen a STING e inducen la activación de TBKI dependiente de STING y una célula tumoral inactivada que expresa y secreta una o más citocinas que estimulan la inducción, reclutamiento y/o maduración de DC, tal como se describen en la presente memoria pueden administrarse conjuntamente con uno o más agonistas de TLR con fines terapéuticos.

La indoleamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO1) es una enzima inmunosupresora clave que modula la respuesta inmunitaria antitumoral promoviendo la generación de células T reguladoras y bloqueando la activación de células T efectoras, facilitando de este modo el crecimiento tumoral permitiendo que las células cancerosas escapen a la vigilancia inmunitaria. (Lemos H,′ et al., Cancer Res. 15 de abril de 2015;76(8):2076-81), (Munn DH, et at., Trends Immunol. marzo de 2016;37(3):193-207). Los principios activos adicionales (agentes antineoplásicos) para su uso en combinación o coadministrados con los compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I) inventados en la presente memoria son inhibidores de IDO. El epacadostat, ((Z)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[2-(sulfamoilamino)etilamino]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamidina) es un inhibidor oral altamente potente y selectivo de la enzima IDO1 que revierte la supresión inmunitaria asociada a tumores y restaura las respuestas inmunitarias antitumorales eficaces. El epacadostat se divulga en la Patente de los Estados Unidos n.º 8.034.953.

Los ejemplos adicionales de otros agentes terapéuticos (agente antineoplásico) para su uso en combinación o coadministrados con un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I) son inhibidores de CD73 y antagonistas de adenosina A2a y A2b.

En una realización, el compuesto de la invención puede emplearse con otros métodos terapéuticos para tratar enfermedades infecciosas. En particular, se prevén agentes antivíricos y antibacterianos.

Los compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse en combinación con al menos un agente terapéutico distinto útil en la prevención o tratamiento de infecciones bacterianas o víricas.

Los ejemplos de dichos agentes incluyen, sin limitación: inhibidores de la polimerasa, tales como aquellos divulgados en el documento WO 2004/037818-A1, así como aquellos divulgados en los documentos WO 2004/037818 y WO 2006/045613; JTK-003, JTK-019, NM-283, HCV-796, R-803, R1728, R1626, así como aquellos divulgados en los documentos WO 2006/018725, WO 2004/074270, WO 2003/095441, US2005/0176701, WO 2006/020082, WO 2005/080388, WO 2004/064925, WO 2004/065367, WO 2003/007945, WO 02/04425, WO 2005/014543, WO 2003/000254, EP 1065213, WO 01/47883, WO 2002/057287, WO 2002/057245 y agentes similares; inhibidores de la replicación, tales como aciclovir, famciclovir, ganciclovir, cidofovir, lamivudina y agentes similares; inhibidores de proteasa, tales como los inhibidores de la proteasa del VIH saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, y los inhibidores de la proteasa del VHC BILN2061, VX-950, SCH503034; y agentes similares; nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa, tales como zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavudina, adefovir, adefovir dipivoxilo, fozivudina, todoxil, emtricitabina, alovudina, amdoxovir, elvucitabina, tenofovir disproxil fumarato, tenofovir alafenamida fumarato/hemifumarato, y agentes similares; no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (incluyendo un agente que tiene actividad antioxidativa, tales como inmunocal, oltipraz etc.) tales como nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, immunocal, oltipraz, capravirina, TMC-278, TMC-125, etravirina, rilpivirina y agentes similares; inhibidores de la entrada, tales como enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, 5-hélice y agentes similares; inhibidores de la integrasa, tales como dolutegravir, elvitegravir, raltegravir L-870.180 y agentes similares; inhibidores de la brotación, tales como PA-334 y PA-457, y agentes similares; inhibidores del receptor de quimiocinas, tales como vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc (UK-427.857), TAK449, así como aquellos divulgados en los documentos WO 02/74769, WO 2004/054974, WO 2004/055012, WO 2004/055010, WO 2004/055016, WO 2004/055011, y WO 2004/054581, y agentes similares; potenciadores farmacocinéticos, tales como cobicistat; inhibidores de neuraminidasa, tales como CS-8958, zanamivir, oseltamivir, peramivir y agentes similares; bloqueantes de canales de iones, tales como amantadina o rimantadina y agentes similares; y ARN de interferencia y oligonucleótidos antisentido, tales como ISI-14803 y agentes similares; agentes antivíricos con un mecanismo de acción indeterminado, por ejemplo, aquellos divulgados en los documentos WO 2005/105761, WO 2003/085375, WO 2006/122011, ribavirina, y agentes similares.

Los compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también que pueden usarse en combinación con otros agentes

terapéuticos que pueden ser útiles en el tratamiento de la infección por herpesvirus asociada al sarcoma de Kaposi (KSHV y relacionada con KSHV) incluyen, sin limitación, agentes quimioterapéuticos, tales como bleomicina, vinblastina, vincristina, ciclofosfamida, prednisona, alitretinoina y antraciclinas liposómicas, tales como doxorrubicina, daunorrubicina, agentes inmunoterapéuticos, tales como rituximab, tocilizumab, siltuximab y otros, tales como paclitaxel y rapamicina.

En una realización de la presente invención, el al menos un agente terapéutico diferente es un agente antimicobacteriano o un antibiótico bactericida. Los compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que también pueden usarse en combinación con al menos un agente terapéutico distinto que puede ser útil en el tratamiento de la infección por TB (*Mycobacterium tuberculosis*) y la Tularemia (*Francisella tularensis*) incluyen, sin limitación, los agentes orales de primera línea isoniazid, rifampicina, pirazinamida, etambutol, estreptomicina, rifabutina; agentes inyectables, incluyendo kanamicina, amikacina, capreomicina, estreptomicina; fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino; agentes bacteriostáticos orales, como ácido para-aminosalicílico, cicloserina, terizidona, tionamida, protionamida; SQ-109 PNU-100480, Rifapentina Linezolid, PA-824 AZD5847, Gatifloxacino, Moxifloxacino, Sirturo (bedaquilina), Delamanid (OPC-67683) y agentes con un mecanismo de acción no determinado en el tratamiento de la TB resistente a fármacos, incluyendo clofazimina, linezolid, amoxicilina/clavulanato, tioacetazona, imipenem/cilastatina alta dosis de isoniazid claritromicina, ciprofloxacino. Los compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden usarse en combinación con un agente antimicobacteriano (tal como isoniazid (INH), etambutol (Myambutol®), rifampina (Rifadin®), y pirazinamida (PZA)) un antibiótico bactericida (tal como rifabutina (Mycobutin®) o rifapentina (Priftin®)), un aminoglucósido (Capreomycin®), una fluoroquinolona (levofloxacino, moxifoxacino, ofloxacino), tioamida (etionamida), ciclosporina (Sandimmune®), ácido para-aminosalicílico (Paser®), cicloserina (Seromycin®), kanamicina (Kantrex®), estreptomicina, viomicina, capreomicina (Capastat®)), bedaquilina fumarato (Sirturo®), oxazolidinona (Sutezolid®), PNU-100480, o delamanid (OPC-67683).

Los compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse en combinación con al menos un agente terapéutico distinto que puede ser útil en el tratamiento de la clamidia incluyen, sin limitación, acromicina, doxiciclina, eritromicina, levofloxacino, ofloxacino.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en combinación con al menos un agente terapéutico diferente que puede ser útil en el tratamiento de la

infección por plasmodium incluyen, sin limitación, cloroquina, atovaquona-proguanilo, artemeter-lumefantrina, mefloquina, quinina, quinidina, doxociclina, cindamicina, artesunato, primaquina.

En el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse en combinación con un bloqueante de glutamato (Riluzol (Rilutek®)), quinidina (Nuedexta ®), anticolinérgicos (amitriptilina ®, Artane ®, parche de escopolamina (Transderm Scop ®)), simpatomiméticos (seudoefedrina), mucolíticos (guaifenesina), o analgésicos (tramadol (Ultram ®); ketorolac (Toradol®); morfina; parche de fentanilo (Duragesic®)).

En el tratamiento de la esclerosis múltiple, un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I) o sales farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse en combinación con corticosteroides (prednisona, metilprednisolona), interferón beta-1A (Avonex®, Extavia®, Rebif®, Betaseron®), peginterferón beta-1A (Plegridy®), acetato de glatiramer (Copaxone®); acetato de glatiramer (Glatopa®-equivalente genérico de Copaxone); fumarato de dimetilo (Tecfidera®); Fingolimod (Gilenya®)); teriflunomida (Aubagio®); dalfampridina (Ampyra®); daclizumab (Zinbryta); alemtuzumab (Lemtrada®); natalizumab (Tysabri®); o hidrocloruro de mitoxantrona (Novantrone®).

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse como adyuvantes para mejorar la respuesta inmunitaria provocada contra cualquier antígeno dado y/o reducir la reactogenicidad/toxicidad en un paciente, en particular, un ser humano, que lo necesite. Como tal, un compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con composiciones de vacuna para modificar, especialmente para potenciar, la respuesta inmunitaria, por ejemplo, aumentando el nivel o la duración de la protección y/o permitiendo una reducción en la dosis de antígeno.

Los compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse en combinación con una o más vacunas o antígenos inmunogénicos útiles en la prevención o el tratamiento de infecciones víricas. Dichas vacunas o antígenos inmunogénicos incluyen, sin limitación, proteínas o partículas procedentes de patógenos, tales como virus atenuados, partículas víricas, y proteínas víricas usadas típicamente como sustancias inmunogénicas. Los ejemplos de virus y agentes víricos incluyen, sin limitación, poliovirus, Coronaviridiae y coronavirus, rinovirus (todos los subtipos), adenovirus (todos los subtipos), hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D, papilomavirus humano (incluyendo todos los subtipos), virus de la rabia, virus linfotrófico de células T humanas (todos los subtipos), virus de la rubéola, virus de las paperas, virus de Coxackie A (todos los subtipos), virus de Coxackie B (todos los subtipos), enterovirus

humanos, herpesvirus, incluyendo citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, herpesvirus humanos (todos los subtipos), virus del herpes simple, virus varicela zóster, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (todos los subtipos), virus de Epstein-Barr, reovirus (todos los subtipos), filovirus, incluyendo el virus de Marburgo y el virus del Ébola (todas las cepas), arenavirus, incluyendo virus de la coriomeningitis linfocítica, virus de Lassa, virus de Junin, y virus de Machupo, arbovirus, incluyendo el virus del Nilo occidental, virus del dengue (todos los serotipos), virus del Zika, virus de la fiebre de la pulga de Colorado, virus de Sindbis, Togaviridae, Flaviviridae, Bunyaviridae, Reoviridae, Rhabdoviridae, Orthomyxoviridae, Poxvirus, incluyendo ortopoxvirus (virus de la varicela, virus de la viruela del mono, virus vaccinia, virus de la viruela vacuna), yatapoxvirus (tanapoxvirus, virus del tumor del mono de Yaba), parapoxvirus, molluscipoxvirus, fiebre amarilla, Hantavirus, incluyendo de Hantaan, Seoul, Dobrava, Sin Nombre, Puumala, y Saarema similar a Dobrava, virus de parainfluenza humana y virus de la gripe (todos los tipos), gripe H1N1 y virus de la gripe porcina, virus sincitial respiratorio (todos los subgrupos), rotavirus, incluyendo los rotavirus humanos A-E, rotavirus bovino, rotavirus del mono Rhesus, poliomavirus, incluyendo el virus de simio 40, JC virus, BK virus, Coltivirus, eyach virus, calcivirus, y Parvoviridae incluyendo dependovirus, parvovirus y eritrovirus.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición inmunogénica que comprende un antígeno o una composición antigénica y un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, se proporciona una composición de vacuna que comprende un antígeno o una composición antigénica y un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden usarse en combinación con al menos un agente terapéutico diferente que puede ser útil en la prevención o tratamiento de infecciones víricas, por ejemplo, inmunoterapias (por ejemplo, interferón u otras citocinas/quimiocinas, moduladores de receptores de citocinas/quimiocinas, agonistas o antagonistas de citocinas y agentes similares); y vacunas terapéuticas, agentes antifibróticos, agentes antinflamatorios, tales como corticosteroides o AINE (agentes antiinflamatorios no esteroideos) y agentes similares.

Un compuesto que modula a STING, en particular un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en combinación con otros agentes antiinflamatorios, incluyendo corticosteroides orales o tópicos, agentes anti-TNF, ácido 5-aminosalicílico y preparaciones de mesalamina, hidroxicloroquina, tiopurinas, metotrexato, ciclofosfamida, ciclosporina, inhibidores de

calcineurina, ácido micofenólico, inhibidores de mTOR, inhibidores de JAK, inhibidores de Syk, agentes biológicos antiinflamatorios, incluyendo agentes biológicos anti-IL6, agentes anti-IL1, agentes biológicos anti-IL17, anti-CD22, o agentes anti-integrina, anti-IFNa, agentes biológicos anti-CD20 o CD4 y otros inhibidores de citocinas o agentes biológicos para receptores de células T o de células B o interleucinas.

Por ejemplo, en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico y de trastornos relacionados con el lupus, un compuesto que module a STING, en particular un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en combinación con al menos un agente terapéutico diferente, incluyendo, un corticosteroide (tal como prednisolona (Dleastone®, Orapred, Millipred, Omnipred, Econopred, Flo-Pred), un agente inmunosupresor (tal como metotrexato (Rhuematrex®, Trexall®), dexametasona (Decadron®, Solurex®), micofenolato mofetilo (Cellcept®), Tacrolimus®, Sirolimus®), terapia de células B (belimumab (Benlysta®), inhibidor de células B (Atacicept®, Apratuzumab® (anti-CD22), SBI-087 (anti-CD20), un anticuerpo anti-BAFF (LY2127399, A623), Velcade®), azatioprina (Azasan®, Imuran®), triamcinolona (Clinacort®, Kenalog-10®), hidroxicloroquina (Plaquenil®), talidomida (Immunoprin®, Contergan®), terapia de inmunoglobulinas (HyQiva®, Flebogamma®, Gamunex®, Privigen®, Gammagard®), terapia anti-interferón alfa (Rontalizumab®, Sifalimumab®, AGS-009®, IFN Kinoid), bloqueantes de TLR7 y TLR9 (IMO-3100), terapias anti-citocinas (anti-IL6 (CNTO-136), anti-interferón-gamma (AMG811), terapia inmunomoduladora (Lupuzor™, Abatacept, Orencia®, AMG557, Laquinimod, Paquinimod, Leflunomida, anti-ICOS (Medi-570), anticuerpo anti-ligando de CD40 (CDP7657)), y/o inhibidor de la agregación plaquetaria (aspirina).

En el tratamiento de la vasculitis y enfermedades con inflamación de los vasos sanguíneos pequeños o de tamaño mediano, un compuesto que module a STING, en particular un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en combinación con agentes alquilantes (ciclofosfamida, Cytoxan®), anticuerpo anti-reumático anti-CD20 (Rituxan®, Rituximab®), e inhibidores anti-TNFα (Etanrcept®).

En el tratamiento de la psoriasis, un compuesto que module a STING, en particular un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en combinación con ixekizumab, tildrakizumab (MK-3222), o secukinumab (AIN457).

En una realización de la presente invención, el al menos un agente terapéutico diferente se selecciona entre un corticosteroide inhalado, un beta agonista de larga duración, una combinación de un corticosteroide inhalado y un beta agonista de larga duración, un

beta agonista de corta duración, un modificador de leucotrienos, un anti-IgE, un broncodilatador de metilxantina, un inhibidor de mastocitos, un antagonista muscarínico de larga duración. Por ejemplo, en el tratamiento del asma, un compuesto que inhiba a STING, en particular un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en combinación con un corticosteroide inhalado ((ICS) tal como propionato de fluticasona (Flovent®), dipropionato de beclometasona (QVAR®), budesónida (Pulmicort), acetónido de trimcinolona (Azmacort®), flunisolida (Aerobid®), fuorato de mometasona (Asmanex® Twisthaler®), o ciclesónida (Alvesco®)), un beta agonista de larga duración ((LABA), tal como fumarato de formoterol (Foradil®), xinafoato de salmeterol (Serevent®)), una combinación de un ICS y LABA (tal como furoato de fluticasona y vilanterol (Breo Ellipta®), inhalación de formoterol/budesónida (Symbicort®), dipropionato de beclometasona/formoterol (Inuvair®), y propionato de fluticasona/salmeterol (Advair®), un beta agonista de corta duración ((SABA) tal como sulfato de albuterol (ProAir®, Proventil HFA®, Ventolin HFA®, AccuNeb® solución para inhalación), tartrato de levalbuterol (Xopenex® HFA), bromuro de ipratropio/albuterol (Combivent® Respimat®), bromuro de ipratropio (Atrovent® HFA), un modificador de leucotrienos (tal como montelukast sódico (Singulair®), zafirlukast (Accolate®), o zileuton (Zyflo®), y anti-IgE (tal como omalizumab (Xolair®)), un broncodilatador de metilxantina (tal como teofilina (Accurbron®, Aerolate®, Aquaphyllin®, Asbron®, Bronkodyl®, Duraphyl®, Elixicon®, Elixomin®, Elixophyllin®, Labid®, Lanophyllin®, Quibron-T®, Slo-Bid®, Slo-Phyllin®, Somophyllin®, Sustaire®, Synophylate®, T-Phyll®, Theo-24®, Theo-Dur®, Theobid®, Theochron®, Theoclear®, Theolair®, Theolixir®, Theophyl®, Theovent®, Uni-dur®, Uniphyl®), un inhibidor de mastocitos (tal como cromulin sódico (Nasalcrom®) y nedocromil sódico (Tilade®)), un antagonista muscarínico de larga duración ((LAMA) tal como furoato de mometasona/dihidrato de fumarato de formoterol (Dulera®)).

Otros agentes que pueden ser adecuados para su uso en terapia combinada en el tratamiento del asma incluyen un inhibidor de proteína tirosina cinasa (masitinib), CRTH2/D-antagonista de receptor de prostanoides (AMG 853), indacaterol (Arcapta®Neohaler®), un aerosol de inhalación de epinefrina (E004), furoato de fluticasona/proprionato de fluticasona, inhalación de vinanterol/polvo de furoato de fluticasona (Relovair™), propionato de fluticasona/dihidrato de fumarato de eformoterol (Flutiform®), reslizumab, inhalación de polvo seco de salbutamol, bromuro de tiotropio (Spiriva®HandiHaler®), formoterol/budesónida (Symbicort®SMART®), furoato de fluticasona (Veramyst®), VR506 de Vectura, lebrikizumab (RG3637), una combinación de inhibidor de fosfodiesterasa (PDE)-3 y (PDE)-4 (RPL554).

En una realización de la presente invención, el al menos un agente terapéutico diferente se selecciona entre un beta agonista de larga duración, un anticolinérgico inhalado o un antagonista muscarínico de larga duración, un inhibidor de fosfodiesterasa, una combinación de corticosteroide inhalado y beta agonista de larga duración, un beta agonista de corta duración, y un corticosteroide inhalado. Por ejemplo, en el tratamiento de la EPOC, un compuesto que module a STING, en particular un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse con un LABA (tal como xinafoato de salmeterol (Serevent), umeclidinio/vilanterol (Anuro Ellipta®), umeclidinio (Incruse Ellipta®), tartrato de aformoterol (Brovana®), polvo para inhalación de fumarato de formoterol (Foradil®), maleato de indacterol (Arcapta® Neohaler®), propionato de fluticasona/dihidrato de fumarato de eformoterol (Flutiform®)), un anticolinérgico inhalado de larga duración (o un antagonista muscarínico, tal como bromuro de tiotropio (Spiriva®), y bromuro de aclidinio (Tudorza® Pressair®), un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE-r) (tal como roflumilast, Daliresp®), una combinación de ICS/LABA (tal como furoato de fluticasona y vilanterol (Breo Ellipta®), propionato de fluticasona/salmeterol (Advair®), budesónida/formoterol (Symbicort®), mometasona/formoterol (Dulera®), bromuro de ipratropio/sulfato de albuterol (Duoneb®, Atrovent®), albuterol/ipratropio (Combivent Respimat®)), un SABA (tal como bromuro de ipratropio (Atrovent®), y sulfato de albuterol (ProAir®,Proventil®)), y un ICS (tal como budesónida (Pulmicort®) y propionato de fluticasona (Flovent®), dipropionato de beclometasona (QVAR®).

Otros agentes que pueden ser adecuados para su uso en terapia combinada en el tratamiento de la EPOC incluyen SCH257123 (un antagonista de CXCR2), bromuro de glucopirronio ((NVA237) Seebri® Breezhaler®), bromuro de glucopirronio y maleato de indacaterol ((QVA149) Ultibro® Breezhaler®), glucopirrolato y fumarato de formoterol (PT003), maleato de indacaterol (QVA149), olodaterol (Striverdi® Respimat®), tiotropio (Spiriva®)/olodaterol (Striverdi® Respimat®), e inhalación de aclidinio/formoterol.

En una realización de la presente invención, el al menos un agente terapéutico distinto se selecciona entre un corticosteroide oral, una globulina anti-timocitos, talidomida, clorambucilo, un bloqueante de los canales de calcio, un emoliente tópico, un inhibidor de ACE, un inhibidor de la recaptación de serotonina, un inhibido del receptor de endotelina-1, un agente antifibrótico, un inhibidor de la bomba de protones o imatinib, ARG201, y tocilizumab. Por ejemplo, en el tratamiento de la esclerodermia sistémica, un compuesto que module a STING, en particular un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en combinación con un corticosteroide oral (tal como prednisolona (Delatsone®, Orapred, Millipred, Omnipred,

Econopred, Flo-Pred), un agente inmunosupresor (tal como metotrexato (Rhuematrex®, Trexall®), ciclosporina (Sandimmune®), globulina anti-timocitos (Atgam®), micofenolato mofetilo (CellCept®), ciclofosfamida (Cytoxan®), FK506 (tacrólimus), talidomida (Thalomid®), clorambucilo (Leukeran®), azatioprina (Imuran®, Azasan®)), un bloqueante de los canales de calcio (tal como nifedipina (Procardia®, Adalat®) o nicardipina (Cardene®), un emoliente tópico (pomada de nitroglicerina), un inhibidor de ACE (tal como lisinopril (Zestril®, Prinivil®), diltaizem (Cardizem®, Cardizem SR®, Cardizem CD®, Cardia®, Dilacor®, Tiazac®)), un inhibidor de la recaptación de serotonina (tal como fluoxetina (Prozac®)), un inhibido del receptor de endotelina-1 (tal como bosentan (Tracleer®) o epoprostenol (Flolan®, Veletri®, Prostacyclin®)), un agente antifibrótico (tal como colchicina (Colcrys®), ácido para-aminobenzoico (PABA), dimetilsulfóxido (DMSO), y D-penicilamina (Cuprimine®, Depen®), interferón alfa e interferón gamma (INF-g)), un inhibidor de bombas de protones (tal como omeprazol (Prilosec®), metoclopramida (Reglan®), lansoprazol (Prevacid®), esomeprazol (Nexium®), pantoprazol (Protonix®), rabeprazol (Aciphex®)) o imatinib (Gleevec®) ARG201 (arGentis Pharmaceutical), belimumab (Benlysta®), tocilizumab (Actema®).

En el tratamiento del síndrome de Sjögren, un compuesto que module a STING, en particular un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en combinación con agentes antirreumáticos (hidroxicloroquina y Plaquenil®, Ridaura®, Kineret®), agonistas colinérgicos (Salagen®, Evoxac®), un inhibidor de JAK (Xelijanz®, y tratamientos anti-TNFα (Remicade®, Humira®, Enbrel®, Cimzia®, Simponi®).

En una realización de la presente invención, el al menos un agente terapéutico diferente es un factor de crecimiento neurotrófico ciliar o un agente de transferencia génica. Por ejemplo, en el tratamiento de la retinitis pigmentosa, un compuesto que module a STING, en particular un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en combinación con un factor de crecimiento neurotrófico ciliar (NT-501-CNTF) o un agente de transferencia génica, UshStat®.

En una realización de la presente invención, el al menos un agente terapéutico diferente se selecciona entre una vacuna trivalente para la gripe inactivada (IIV3), una vacuna tetravalente para la gripe inactivada (IIV4), una vacuna trivalente para la gripe recombinante, una vacuna tetravalente para la gripe viva atenuada, un agente antivírico, o una vacuna para la gripe inactivada. Por ejemplo, en el tratamiento de la gripe, un compuesto que module a STING, en particular un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en combinación con una vacuna trivalente para la gripe inactivada (IIV3) (tal como Afluria®, Fluarix®, Flucelvax®,

FluLaval®, Fluvirin®, Fluzone®), una vacuna tetravalente para la gripe inactivada (IIV4) (tal como Fluarix® Quadrivalent, Flulaval® Quadrivalent, Fluzone® Quadrivalent), una vacuna trivalente para la gripe recombinante (tal como FluBlok®), una vacuna tetravalente para la gripe viva atenuada (tal como FluMist® Quadrivalent), un agente antivírico (tal como oseltamivir (Tamiflu®), zanamivir (Relenza®), rimantadina (Flumadine®), o amantadina (Symmetrel®)), o Fluad®, Fludase, FluNhance®, Preflucel, o VaxiGrip®

En el tratamiento de una infección estafilocócica, un compuesto que module a STING, en particular un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en combinación con un antibiótico (tal como una cefalosporina de β-Lactama (Duricef®, Kefzol®, Ancef®, Biocef®, etc.), nafcilina (Unipen®), una sulfonamida (sulfametoxazol y trimetoprima (Bacrim®, Septra®,) sulfasalazina (Azulfidine®), sulfisoxazol de acetilo (Gantrisin®), etc), o vancomicina (Vancocin®)).

En una realización de la presente invención, el al menos un agente terapéutico diferente se selecciona entre un inmunomodulador tópico o inhibidor de calcineurina, un corticosteroide tópico, un corticosteroide oral, un interferón gamma, un antihistamínico, o un antibiótico. Por ejemplo, en el tratamiento de la dermatitis atópica, un compuesto que module a STING, en particular un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en combinación con un inmunomodulador tópico o inhibidor de calcineurina (tal como pimecrólimus (Elidel®) o pomada de tacrólimus (Protopic®)), un corticosteroide tópico (tal como hidrocortisona (Synacort®, Westcort®), betametasona (Diprolene®), flurandrenolida (Cordan®), fluticasona (Cutivate®), triamcinolona (Kenalog®), fluocinonida (Lidex®), y clobetasol (Temovate®)), un corticosteroide oral (tal como hidrocortisona (Cortef®), metilprednisolona (Medrol®), o prednisolona (Pediapred®, Prelone®), un inmunosupresor (tal como ciclosporina (Neoral®) o interferón gamma (Alferon N®, Infergen®, Intron A, Roferon-A®)), un antihistamínico (para el picor, tal como Atarax®, Vistaril®, Benadryl®), un antibiótico (tal como derivados de penicilina, flucloxacilina (Floxapen®) o dicloxacilina (Dynapen®), eritromicina (Eryc®, T-Stat®, Erythra-Derm®, etc.)), un agente inmunosupresor no esteroideo (tal como azatioprina (Imuran®, Azasan®), metotrexato (Rhuematrex®, Trexall®), ciclosporina (Sandimmune®), o micofenolato mofetilo (CellCept®)).

Los compuestos de la invención también pueden formularse con vacunas como adyuvantes para modular su actividad. Dichas composiciones pueden contener anticuerpos o fragmentos de anticuerpos o un componente antigénico, incluyendo, pero sin limitación, proteína, ADN, bacterias vivas o muertas y/o virus o partículas víricas, junto con uno o más componentes con actividad adyuvante, incluyendo, pero sin limitación, sales de aluminio,

emulsiones de aceite y agua, proteínas de choque térmico, preparaciones y derivados de lípido A, glucolípidos, otros agonistas de TLR, tales como ADN de CpG o agentes similares, citocinas, tales como GM-CSF o IL-12 o agentes similares.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un adyuvante para vacunas que comprende un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, se proporciona una composición de vacuna que comprende un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antígeno o una composición de antígeno.

Se entiende que una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa aquella cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente que necesita dicho tratamiento, es suficiente para tratar o prevenir, como se define en la presente memoria. Por lo tanto, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad de un agente de la invención que, cuando se administra a un ser humano que lo necesita, es suficiente para modular la actividad de STING, de tal forma que se reduce, alivia o previene una patología que está mediada por esa actividad. La cantidad de un compuesto dado que corresponderá a dicha cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto concreto (por ejemplo, la potencia (pCI_{50}), eficacia (CE_{50}), y la semivida biológica del compuesto particular), la patología y su gravedad, la identidad (por ejemplo, edad, tamaño y peso) del paciente que necesita el tratamiento, pero en cualquier caso se puede determinar de manera rutinaria por una persona experta en la materia. Del mismo modo, la duración del tratamiento y el periodo de tiempo de administración (periodo de tiempo entre dosis y la pauta de las dosis, por ejemplo, antes/con/después de las comidas) del compuesto variará según la identidad del mamífero que necesita tratamiento (por ejemplo, el peso), del compuesto particular y de sus propiedades (por ejemplo, propiedades farmacocinéticas), de la enfermedad o el trastorno y su gravedad y de las composiciones y métodos específicos que se estén empleando, pero en cualquier caso puede determinarse por un experto en la materia.

"Tratar" o "tratamiento" pretende indicar al menos la mitigación de una enfermedad o trastorno en un paciente. Los métodos de tratamiento para mitigar una enfermedad o trastorno incluyen el uso de los compuestos de la presente invención de cualquier modo convencionalmente aceptable, por ejemplo, para el retraso, la terapia o la cura de una enfermedad o trastorno mediada por STING, como se ha descrito anteriormente en la presente memoria. En una realización, "trata", "tratar" o "tratamiento", en referencia a un cáncer, se refiere a aliviar el cáncer, eliminar o reducir uno o más síntomas del cáncer, frenar

o eliminar la progresión del cáncer, y retrasar la reaparición de la afección en un paciente o sujeto afectado o diagnosticado previamente.

"Prevenir", "previene" o "prevención" se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para reducir la probabilidad de aparición de o el retraso de la aparición de una enfermedad o una manifestación biológica de la misma. La terapia profiláctica es adecuada, por ejemplo, cuando se considera que un sujeto se encuentra en alto riesgo de desarrollar un cáncer, tal como cuando el sujeto tiene un amplio historial familiar de cáncer o cuando el sujeto se ha expuesto a un carcinógeno.

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier vía de administración adecuada, incluyendo tanto administración sistémica como administración tópica. La administración sistémica incluye administración oral, administración parenteral, administración transdérmica, administración rectal y administración por inhalación. La administración parenteral se refiere a vías de administración distintas de la entérica, transdérmica, o por inhalación, y es típicamente mediante inyección o infusión. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intramuscular y subcutánea. La inhalación se refiere a la administración en los pulmones del paciente, ya sea inhalación a través de la boca o a través de las vías respiratorias nasales. La administración tópica incluye aplicación a la piel.

Además de las rutas de administración descritas anteriormente adecuadas para el tratamiento en oncología, las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración por inyección intratumoral o peritumoral. Se espera que la inyección intratumoral o peritumoral de un compuesto de la presente invención directamente en o adyacente a un solo tumor sólido desencadene una respuesta inmunitaria que pueda atacar y destruir a las células cancerosas por todo el organismo, reduciendo de manera sustancial y en algunos casos eliminando permanentemente el tumor del sujeto enfermo. La activación del sistema inmunitario de este modo para eliminar tumores en un sitio remoto se conoce comúnmente como el efecto abscopal y se ha demostrado en animales con múltiples modalidades terapéuticas, (*van der Jeught, et al., Oncotarget, 2015, 6(3), 1359-1381*). Una ventaja adicional de la administración local o intratumoral o peritumoral es la capacidad para lograr una eficacia equivalente con dosis mucho más pequeñas, minimizando o eliminando de este modo los acontecimientos adversos que pueden observarse con dosis sistémicas mucho más elevadas (Marabelle, A., et al., Clinical Cancer Research, 2014, 20(7), p1747-1756).

Los compuestos de la invención pueden administrarse una vez o de acuerdo con un régimen de dosificación en donde se administra una serie de dosis a diversos intervalos de tiempo durante un periodo de tiempo determinado. Por ejemplo, las dosis pueden

administrarse una, dos, tres, o cuatro veces al día. Las dosis pueden administrarse hasta que se logra el efecto terapéutico deseado o de manera indefinida para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosificación adecuados para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como la absorción, la distribución y la semivida, que pueden determinarse por un experto en la materia. Además, los regímenes de dosificación adecuados, incluyendo la duración en la que dichos regímenes se administran, para un compuesto de la invención dependen de la enfermedad o trastorno que se esté tratando, de la gravedad de la enfermedad o trastorno que se esté tratando, de la edad y el estado físico del paciente que se esté tratando, del historial médico del paciente que se esté tratando, de la naturaleza de la terapia concurrente, del efecto terapéutico deseado, y factores similares dentro del conocimiento y experiencia del experto en la materia. Además, dichos expertos en la materia entenderán que los regímenes de dosificación adecuados pueden requerir el ajuste dada la respuesta de un paciente individual al régimen de dosificación o con el paso del tiempo a medida que cambian las necesidades del paciente individual. Las dosis diarias totales oscilan entre 1 mg a 2000 mg, preferentemente, las dosis diarias totales oscilan entre 1 mg a 250 mg.

Para su uso en terapia, los compuestos de la invención se formularán normalmente, pero no necesariamente, en una composición farmacéutica antes de su administración a un paciente. Por consiguiente, la invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse a granel, en donde puede extraerse una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y después administrarse al paciente, tal como con polvos, jarabes, y soluciones para inyección. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en forma de dosis unitaria. Para aplicación oral, por ejemplo, pueden administrarse uno o más comprimidos o cápsulas. Una dosis de la composición farmacéutica contiene al menos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención (es decir, un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo). Cuando se preparan en forma de dosis unitaria, las composiciones farmacéuticas pueden contener de 1 mg a 1000 mg de un compuesto de la presente invención.

Tal como se proporciona en la presente memoria, pueden administrarse formas de dosificación unitaria (composiciones farmacéuticas) que contienen de 1 mg a 1000 mg de un compuesto de la invención una, dos, tres, o cuatro veces al día, preferentemente una, dos, o

tres veces al día, y más preferentemente, una o dos veces al día, para efectuar el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por STING.

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente un compuesto de la invención. Sin embargo, en determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen más de un compuesto de la invención. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales, (por ejemplo, compuestos farmacéuticamente activos).

Tal como se usa en la presente memoria, "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente implicado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente debe ser compatible con los demás ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezclan, de tal forma que se evitan las interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administra a un paciente y las interacciones que podrían dar como resultado composiciones farmacéuticas que no sean farmacéuticamente aceptables. Además, por supuesto, cada excipiente debe tener una pureza lo suficientemente elevada para hacer que sea farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables se formularán típicamente en una forma de dosificación adaptada para la administración al paciente mediante la vía de administración deseada. Las formas de dosificación convencional incluyen aquellas adaptadas para (1) administración oral, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobrecillos, y sellos; (2) administración parenteral, tal como soluciones, suspensiones, y polvos para reconstitución; (3) administración transdérmica, tal como parches transdérmicos; (4) administración rectal, tal como supositorios; (5) inhalación, tal como aerosoles y soluciones; y (6) administración tópica, tal como cremas, pomadas, lociones, soluciones, pastas, pulverizadores, espumas, y geles.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma de dosificación particular seleccionada. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden seleccionarse para una función particular que pueden cumplir en la composición. Por ejemplo, determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse respecto de su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse respecto de su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación

estables. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse respecto de su capacidad para facilitar el portado o el transporte del compuesto o de los compuestos de la invención una vez administrados al paciente desde un órgano, o parte del organismo, a otro órgano o parte del organismo. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse respecto de su capacidad para mejorar el cumplimiento por parte del paciente.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, emolientes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, co-disolventes, agentes suspensores, emulsionantes, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes colorantes, agentes anti-aglomerantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes aumentadores de la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos, y agentes tamponadores. Los expertos en la materia apreciarán que determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden cumplir más de una función y que pueden cumplir funciones alternativas dependiendo de en qué cantidad esté presente el excipiente en la formulación y de qué otros ingredientes estén presentes en la formulación.

Los expertos en la materia poseen el conocimiento y la habilidad de la técnica para permitirles seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables en cantidades adecuadas para su uso en la invención. Además, hay una serie de recursos disponibles para el experto en la materia que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles para seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y métodos conocidos para los expertos en la materia. Algunos de los métodos usados comúnmente en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

En un aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación sólida oral, tal como un comprimido o cápsula que comprende na cantidad eficaz de un compuesto de la invención y un diluyente o carga. Los diluyentes y cargas incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato de calcio, y fosfato de calcio dibásico. La forma de dosificación oral sólida puede

comprender además un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, y almidón pregelatinizado), gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, ácido algínico, tragacanto, goma guar, povidona, y celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma de dosificación oral sólida puede comprender además un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen crospovidona, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa, ácido algínico, y carboximetilcelulosa sódica. La forma de dosificación oral sólida puede comprender además un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, y talco. Por ejemplo, pueden prepararse comprimidos usando métodos convencionales y se formulan del siguiente modo: Compuesto, 5 mg; Celulosa microcristalina, 100mg; Lactosa, 100mg; Glicolato sódico de almidón, 30mg; Estearato de magnesio, 2mg; Peso total. 237 mg. Pueden prepararse cápsulas usando métodos convencionales y se formulan del siguiente modo: Compuesto, 15mg; Almidón deshidratado, 178mg; Estearato de magnesio, 2mg; Peso total. 195mg.

Se entenderá que los compuestos de la presente invención también pueden formularse con vacunas como adyuvantes para modular su actividad. Dichas composiciones pueden contener anticuerpos (anticuerpos) o fragmentos de anticuerpos o un componente antigénico, incluyendo, pero sin limitación, proteína, ADN, bacterias vivas o muertas y/o virus completos, inactivados o divididos o partículas víricas, proteínas recombinantes o fragmentos antigénicos de las mismas, opcionalmente junto con uno o más componentes con actividad adyuvante, incluyendo, pero sin limitación, sales de aluminio, emulsiones de aceite y agua, proteínas de choque térmico, saponinas, preparaciones y derivados de lípido A, glucolípidos, liposomas, agonistas de TLR, tales como ADN de CpG o agentes similares, citocinas, tales como GM-CSF o IL-12, o agentes similares.

Determinados compuestos de la invención pueden ser potentes inmunoestimulantes y por consiguiente, deben tomarse precauciones en su manipulación.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención, sino proporcionar directrices al experto en la materia para preparar y usar los compuestos, composiciones, y métodos de la presente invención. Aunque se describen realizaciones particulares de la presente invención, el experto en la materia apreciará que pueden efectuarse diversos cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

Se entenderá que determinados compuestos de la invención pueden ser potentes

inmunomoduladores y por consiguiente, deben tomarse precauciones en su manipulación.

Las reacciones descritas en la presente memoria son aplicables para producir compuestos de la invención que tengan una serie de diferentes grupos sustituyentes (por ejemplo, R^1, R^2, etc.), como se define en la presente memoria. El experto en la materia apreciará que en caso de que un sustituyente particular no sea compatible con los métodos sintéticos descritos en la presente memoria, el sustituyente puede protegerse con un grupo protector adecuado que sea estable a las condiciones de reacción. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger distintos sustituyentes usando dichos grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia; cuyos ejemplos pueden encontrarse en T. W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (4ª edición, J. Wiley and Sons, 2006). A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

Determinados compuestos intermedios descritos en la presente memoria forman un aspecto adicional más de la invención.

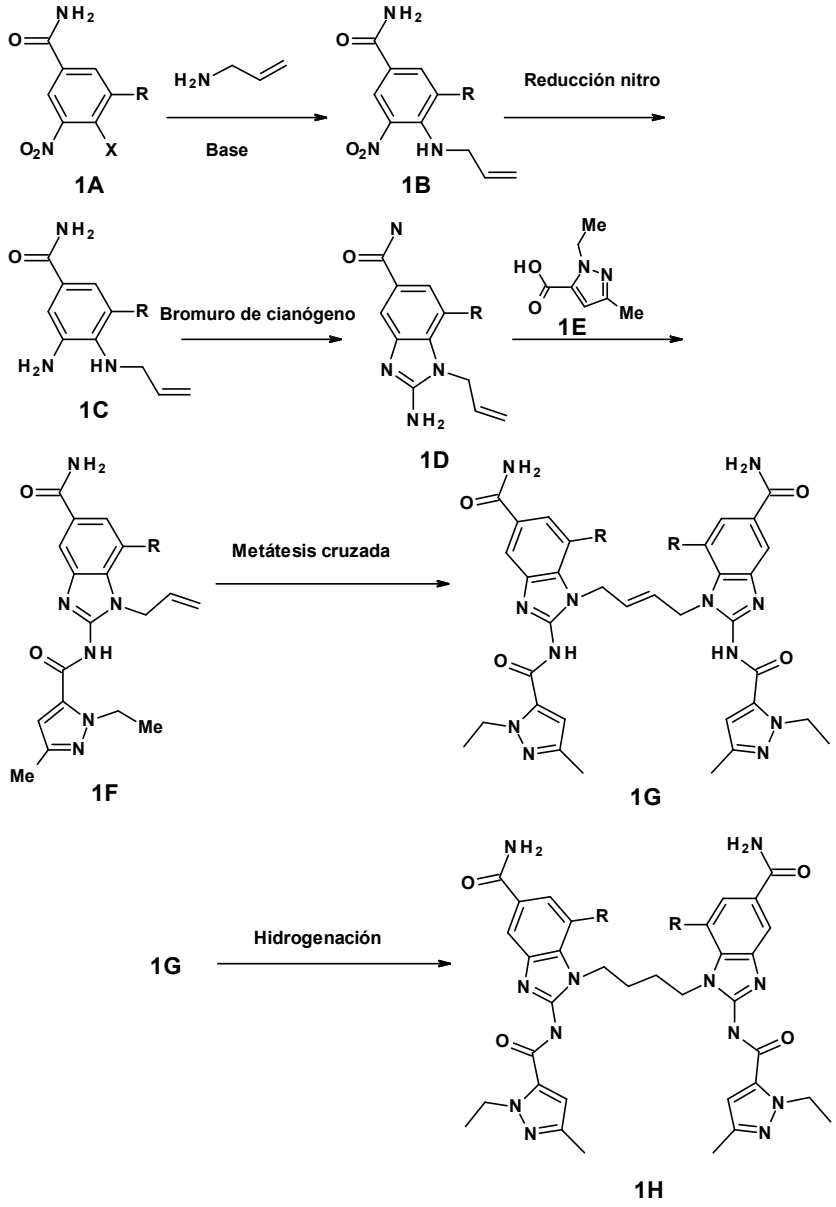
Métodos sintéticos generales

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando procedimientos sintéticos ilustrados en los esquemas de reacción a continuación, que pueden adaptarse fácilmente para preparar otros compuestos de la invención basándose en el conocimiento de un químico orgánico experto. Las síntesis proporcionadas en estos esquemas son aplicables para producir compuestos de la invención que tengan una diversidad de grupos R diferentes empleando precursores adecuados, que en caso necesario se protegen de manera adecuada, para lograr su compatibilidad con las reacciones descritas de manera general en la presente memoria. La posterior desprotección, cuando se necesite, proporciona compuestos de la naturaleza generalmente divulgada. Aunque se muestran esquemas solo con compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I), son ilustrativos de procesos que pueden usarse para producir los compuestos de la invención. Los intermedios (compuestos usados en la preparación de los compuestos de la invención) también pueden estar presentes en forma de sales.

Método 1: Puede tratarse una nitro-halo benzamida (1A) adecuada con una amina (usándose alilamina como ejemplo) en condiciones de acoplamiento básicas o mediadas por metal para dar la anilina (1B). La posterior reducción del grupo nitro en las condiciones adecuadas proporcionará la dianilina (1C). La reacción con bromuro de cianógeno proporciona el aminobencimidazol (1D). El acoplamiento peptídico entre el aminobencimidazol y el ácido pirazol (1E) genera el monómero de amidobencimidazol (1F). La reacción de metátesis cruzada entre dos moléculas de (1F) proporciona el dímero

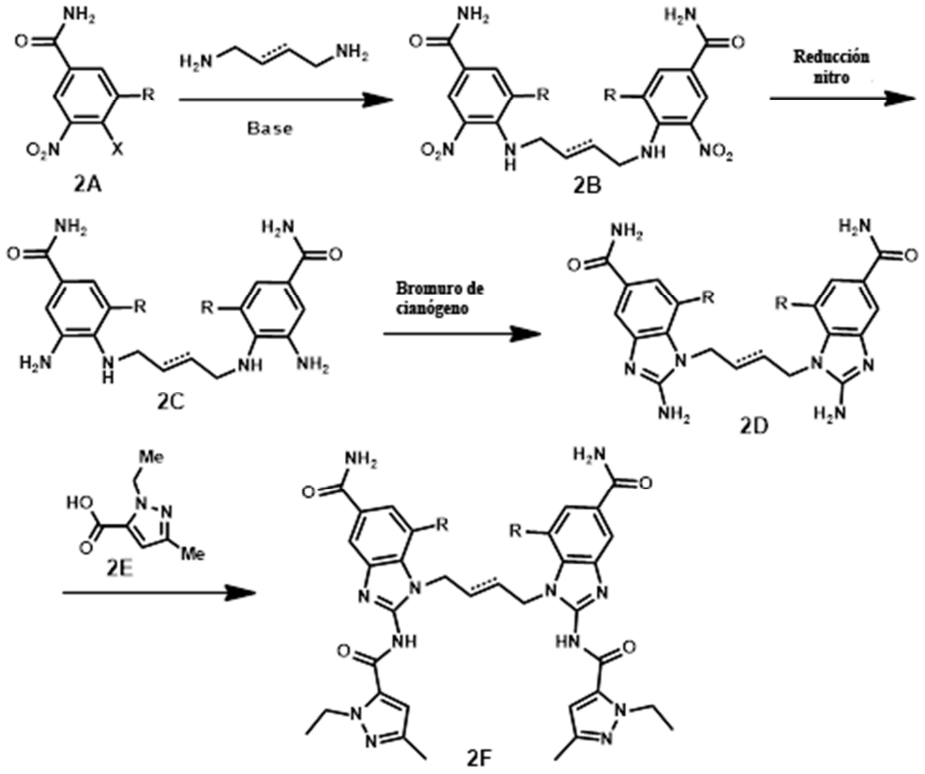
insaturado (1G), que puede hidrogenarse para dar el dímero saturado 1H.

Método 1:



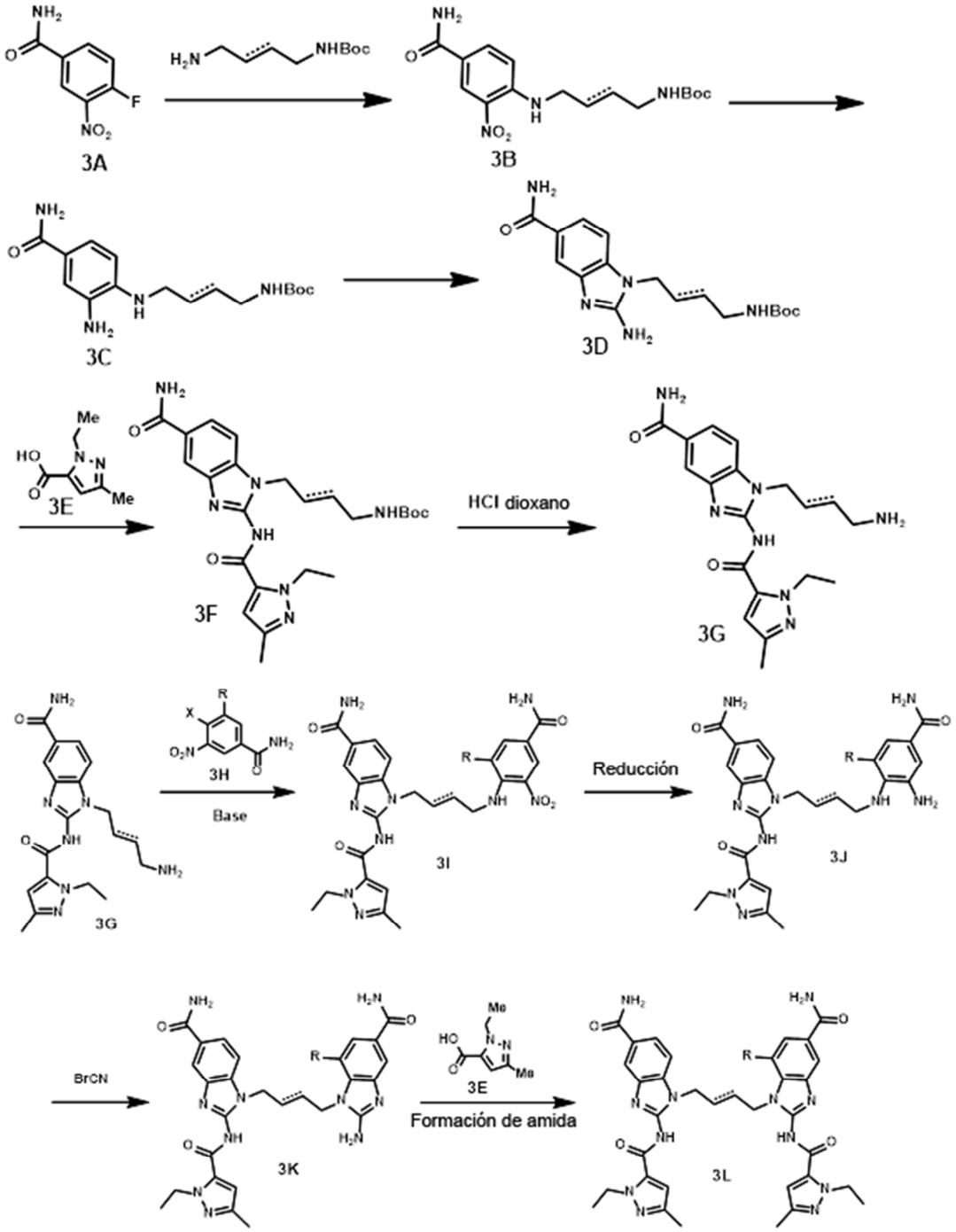
Método 2: Pueden tratarse dos moléculas de una nitro-halo benzamida (2A) adecuada con una diamina en condiciones de acoplamiento mediadas por base o metal para dar la anilina bisacoplada (2B). La posterior bis-reducción de los grupos nitro en las condiciones adecuadas puede proporcionar la dianilina (2C). La reacción con bromuro de cianógeno proporciona el dímero de aminobencimidazol (2D). El acoplamiento peptídico entre la bis amina (2D) y dos moléculas de ácido pirazol (2E) genera el dímero de amidobencimidazol (2F).

Método 2:



Método 3: Se trata la fluoronitrobenzamida (3A) con una diamina monoprotegida en condiciones de acoplamiento mediadas por base o metal para dar la anilina (3B). La posterior reducción del grupo nitro en las condiciones adecuadas puede proporcionar la dianilina (3C). La reacción con bromuro de cianógeno proporciona el aminobencimidazol (3D). El acoplamiento peptídico entre la amina (3D) y el ácido pirazol (3E) genera el amidobencimidazol (3I), que puede desprotegerse en las condiciones adecuadas para que el grupo protector de amina de la amina (3G). La amina (3G) puede acoplarse con una halonitrobenzamida (3H) adecuada para dar (3I); la reducción del grupo nitro puede proporcionar la dianilina (3J). El tratamiento de (3J) con bromuro de cianógeno genera el aminobencimidazol (3K), que puede tratarse con ácido pirazol (3E) en condiciones de acoplamiento de amida para dar el dímero asimétrico (3L).

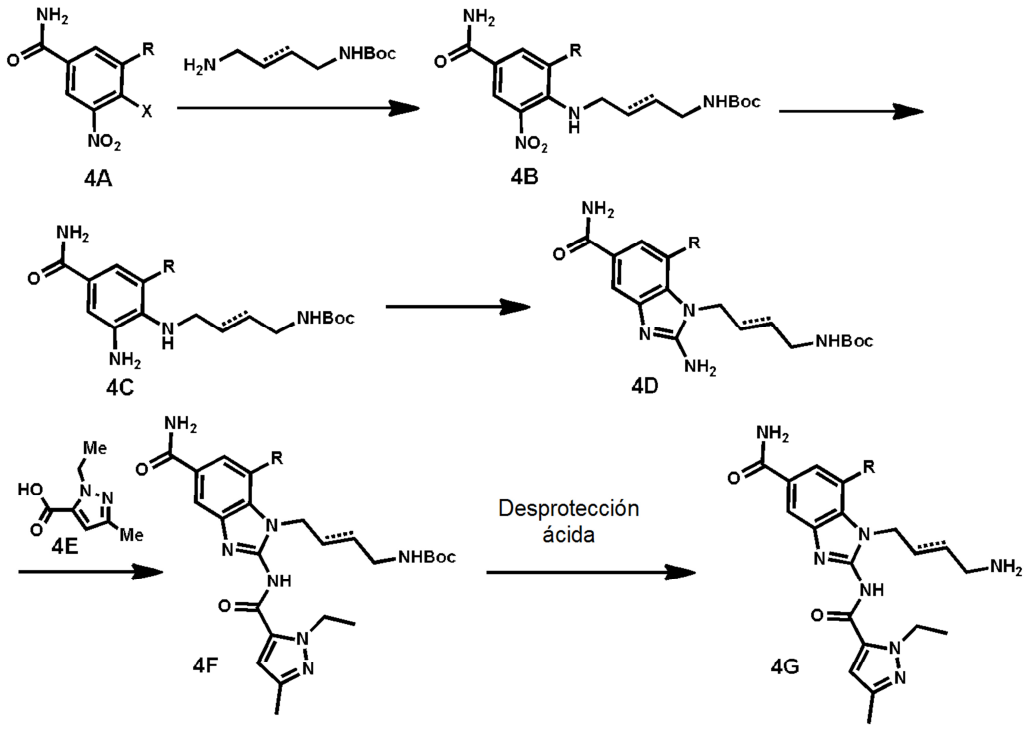
Método 3:

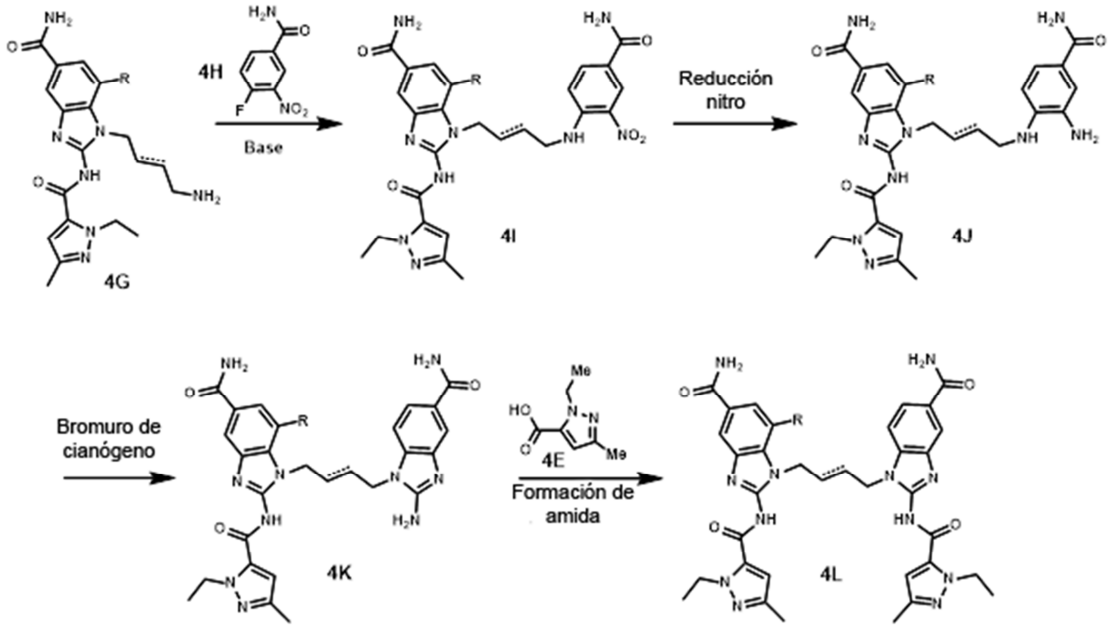

3A
3B
3C
3D
3E
3F
HCl dioxano
3G
3H
Base
3I
Reducción
3J
BrCN
3K
Formación de amida
3L

5

Método 4: Se trata una nitro-halo benzamida (4A) adecuada con una diamina monoprotegida en condiciones de acoplamiento de base o mediadas por metal para dar la alilanilina (4B). La posterior reducción del grupo nitro en las condiciones adecuadas proporcionará la dianilina (4C). La reacción con bromuro de cianógeno proporciona el aminobencimidazol (4D). El acoplamiento peptídico entre la amina (4D) y el ácido pirazol (4E) genera el amidobencimidazol (4F), que puede desprotegerse en las condiciones adecuadas para que el grupo protector de amina de la amina (4G). La amina (4G) puede acoplarse con la fluoronitrobenzamida (4H) para dar (4I), y después la reducción del grupo nitro proporcionará la dianilina (4J). El tratamiento de (4J) con bromuro de cianógeno genera el aminobencimidazol (4K), que puede tratarse con ácido pirazol (4E) en condiciones de acoplamiento de amida para dar el dímero asimétrico (4L).

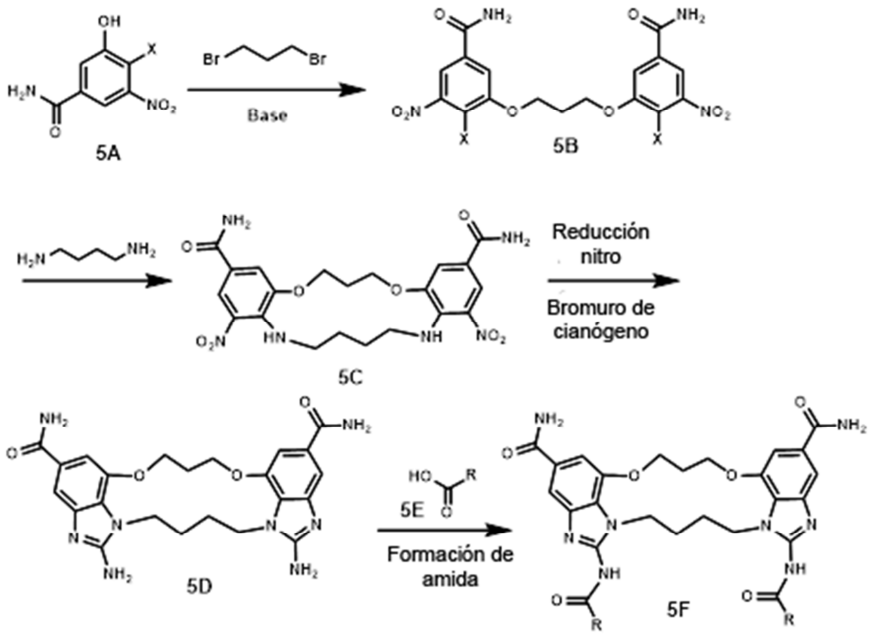
Método 4:





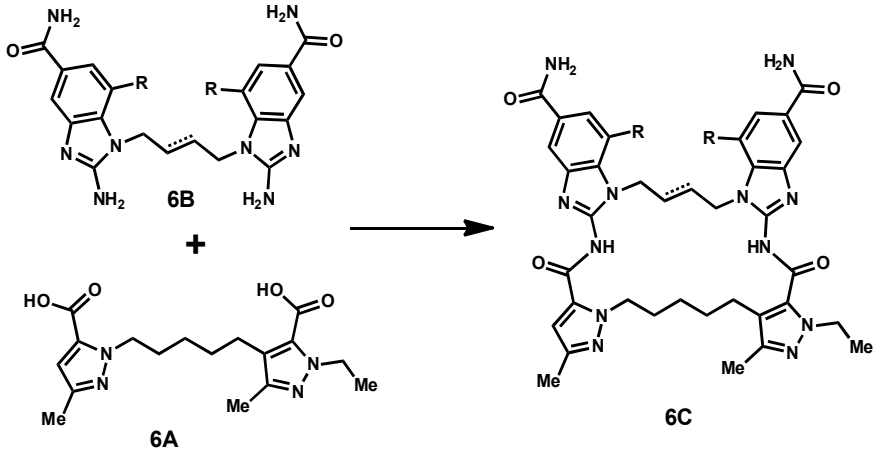
Método 5: Se hacen reaccionar dos moléculas de un fenol (5A) adecuado con un bis-electrófilo, tal como dibromopropano para dar dímero unido a éter (5B). Después, se hace reaccionar el dímero (5B) con una diamina adecuada para dar el macrociclo (5C). La reducción de los grupos nitro, seguida de tratamiento con bromuro de cianógeno da el bisaminobencimidazol (5D). El acoplamiento de amida con un ácido (5E) adecuado da el macrociclo de bisamidobencimidazol (5F).

Método 5:



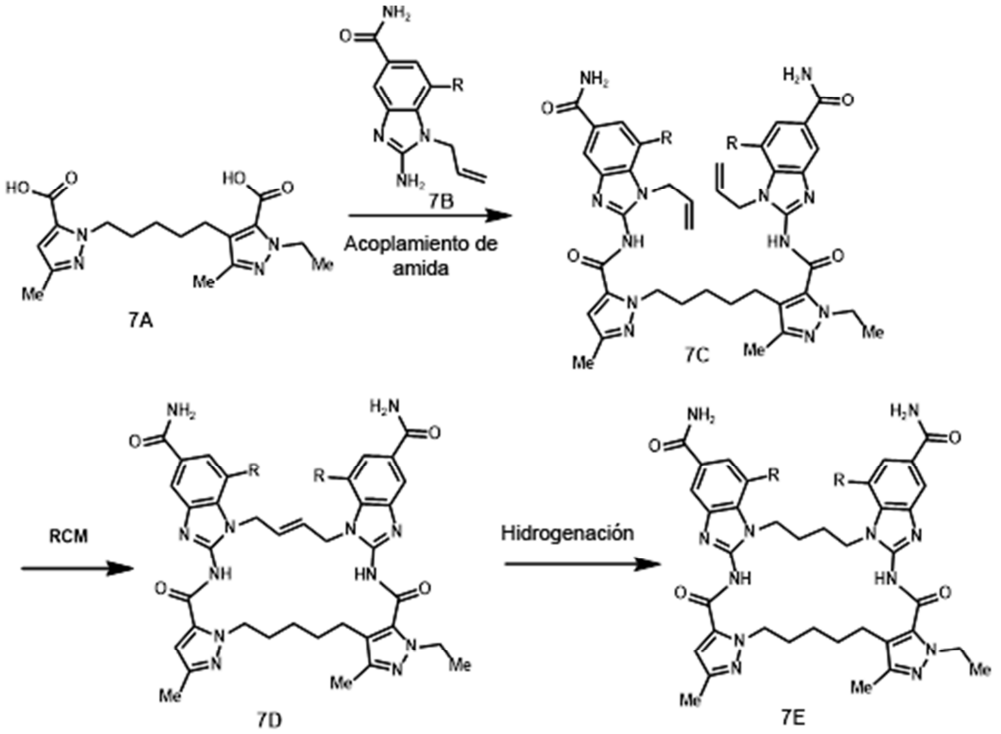
Método 6: El ácido de bispirazol 6A (Método 8) se hace reaccionar con dímero de aminobencimidazol (6B) en condiciones de acoplamiento de amida para dar el macrociclo de amidobencimidazol (6C), en donde cada R puede ser igual o diferente.

Método 6:



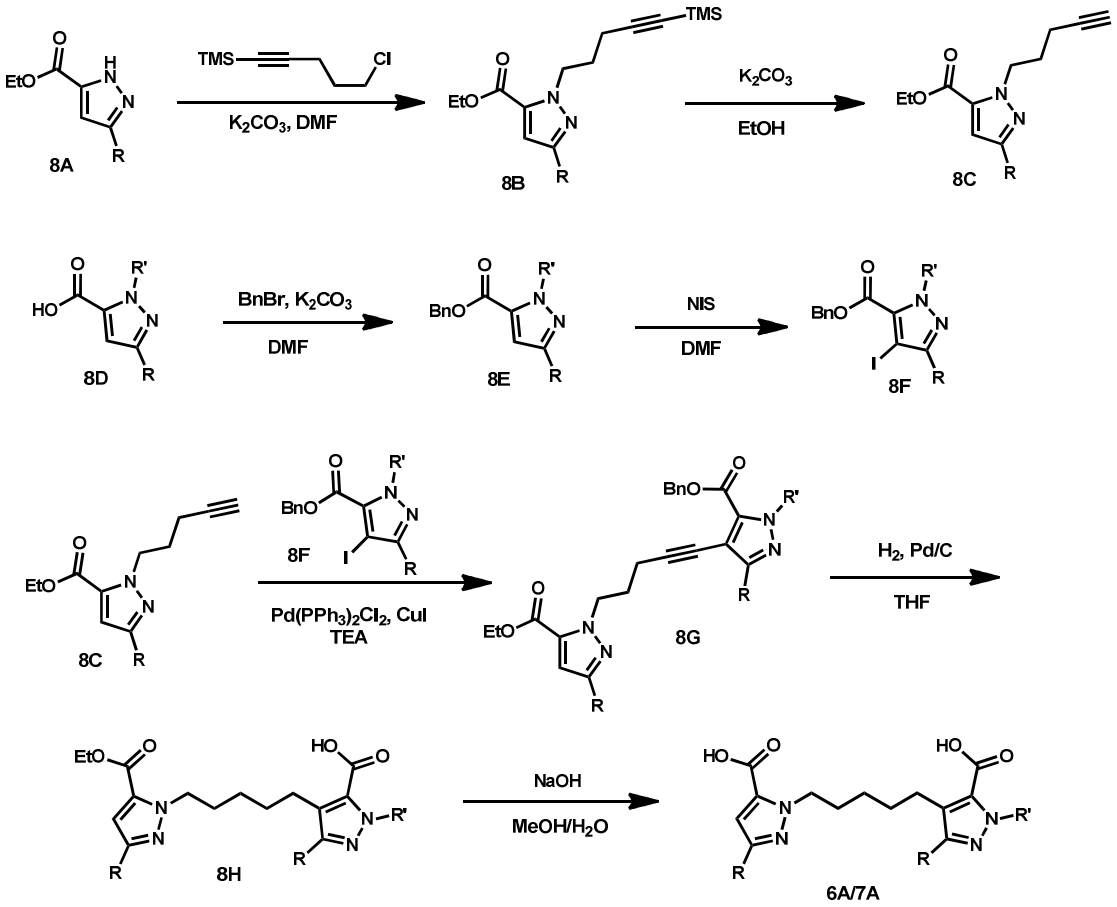
Método 7: El ácido de bispirazol 7A (Método 8) se hace reaccionar con dos moléculas de aminobencimidazol (7B) en condiciones de acoplamiento de amida para dar el dímero unido a pirazol (7C). La reacción de metátesis de cierre de anillo producirá el macrociclo insaturado (7D), que puede hidrogenarse para proporcionar el macrociclo de amidobencimidazol saturado (7E).

Método 7:



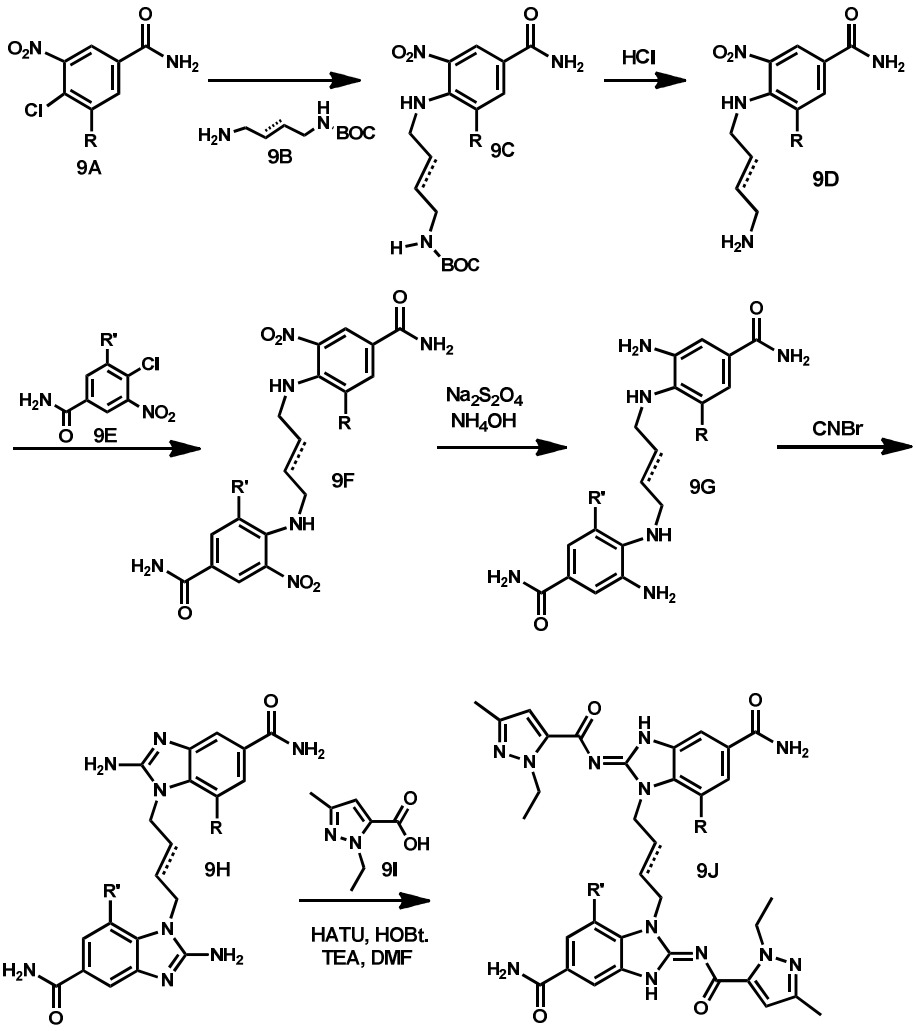
Método 8: Puede formarse un (pent-4-in-1-il)-1*H*-pirazol-carboxilato (8C) mediante N-alquilación de un 1*H*-pirazol-carboxilato sustituido (8A) con (5-cloropent-1-in-1-il)trimetilsilano seguida de desililación. Puede formarse un 4-yodo-1*H*-pirazol-carboxilato (8F) mediante esterificación del ácido 1*H*-pirazol-carboxílico (8D) correspondiente, seguido de yodación usando 1-yodopirrolidin-2,5-diona. El acoplamiento catalizado por paladio del (pent-4-in-1-il)-1*H*-pirazol-carboxilato (8C) sustituido con el 4-yodo-1*H*-pirazol-carboxilato (8F) forma un bispirazol unido a alquinilo (8G). La hidrogenación del bispirazol unido a alquinilo, seguida de hidrólisis, proporcionó el ácido de bispirazol usado en los Métodos 6 y 7 (6A/7A), anteriores.

Método 8:



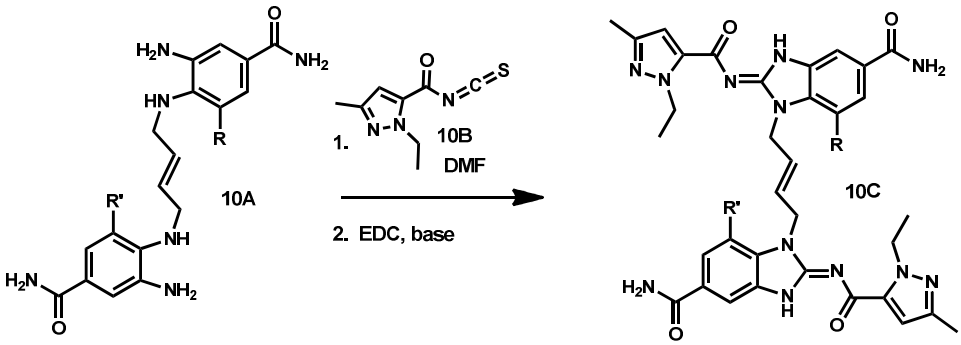
Método 9: Puede tratarse una nitro-halo benzamida (9A) adecuada con una diamina monoprotegida (tal como 9B) en condiciones de acoplamiento de base o mediadas por metal para dar la anilina acoplada (9C). La desprotección posterior de la amina primaria proporcionará la amina 9D. Puede hacerse reaccionar una segunda nitro-halo benzamida (9E) con la amina 9D en condiciones de acoplamiento de base o mediadas por metal para dar una bis-nitro benzamida dimérica (9F). La doble reducción de los grupos nitro mediante condiciones adecuadas puede proporcionar la dianilina (9G). La reacción con bromuro de cianógeno proporciona el dímero de aminobencimidazol (9H). El acoplamiento peptídico entre la bis amina 9H y dos moléculas de ácido pirazol (9I) genera el dímero de amidobencimidazol (9J).

Método 9



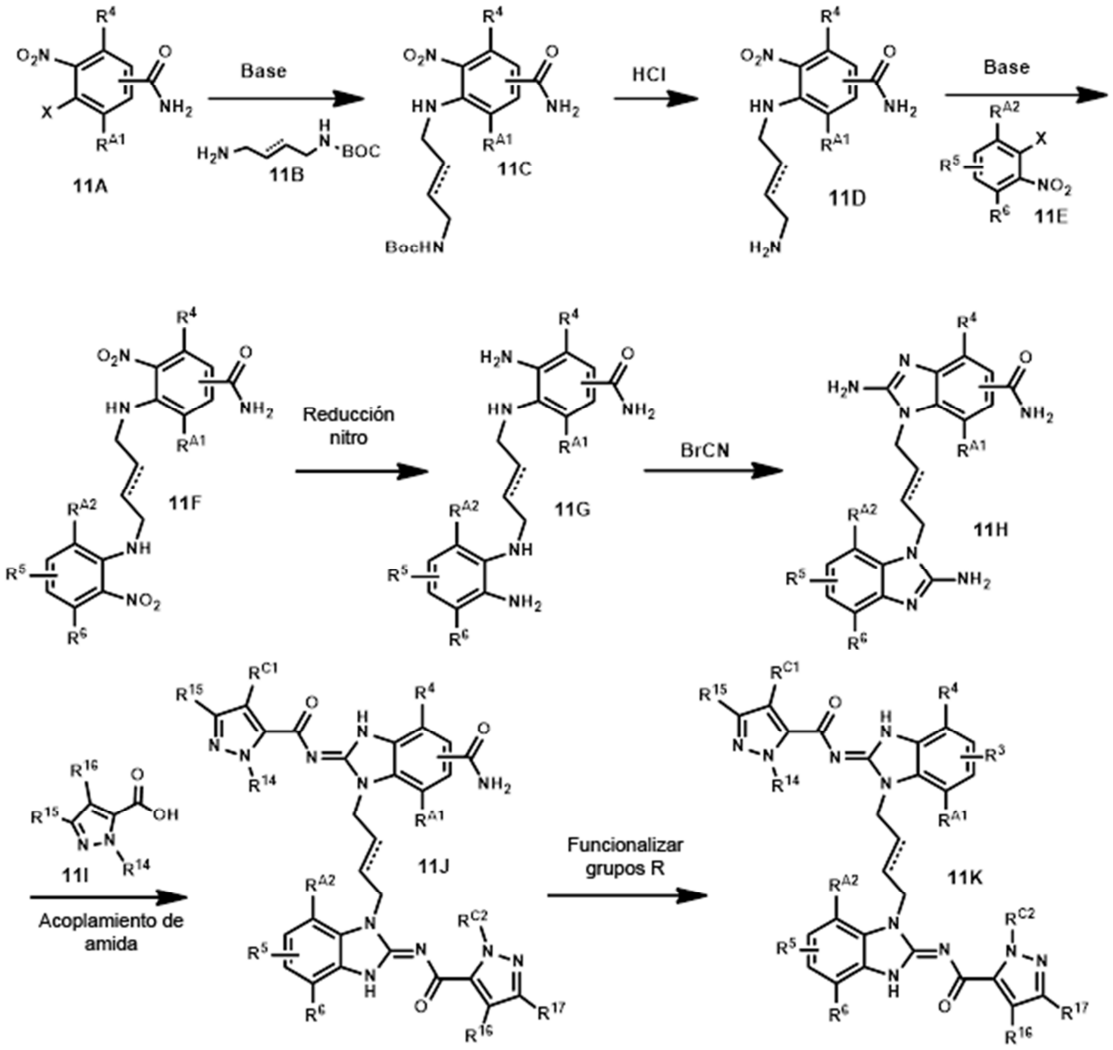
Método 10: Una tetraanilina (10A, preparada mediante el método 9 u otro método general) puede tratarse con isotiocianato (10B) hasta completar la reacción. Tras completarse la etapa 1, se añaden EDC (u otro reactivo de acoplamiento adecuado) y trietilamina (u otra base adecuada) y se agita la reacción hasta completarse para dar el dímero de amidobencimidazol (10C).

Método 10



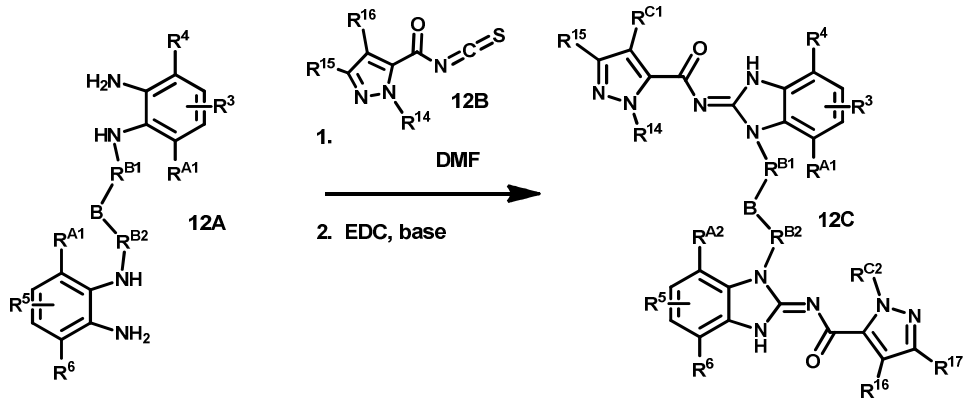
Método 11: Todas las variables son como se definen en la fórmula (I-N), (I-P) o la fórmula (I). Se hace reaccionar una halonitrobenzamida (11A) sustituida de manera adecuada con una diamina monoprotegida, tal como 11B para dar la nitroanilina 11C. La desprotección del grupo protector de amina proporciona la amina 11D, que puede hacerse reaccionar con un compuesto de halo-nitrofenilo 11E para dar el bis-nitro 11F. La reducción de ambos grupos nitro proporcionará una bis-anilina 11G que se trata con bromuro de cianógeno para dar el bisaminobencimidazol 11H. El acoplamiento de amida con un ácido de pirazol, tal como 11I, proporcionará un dímero de amidobencimidazol 11J sustituido. Cuando están presentes en 11J los grupos funcionales adecuados, será posible que la funcionalización adicional de estos grupos proporcione compuestos adicionales, tales como 11K.

Método 11:



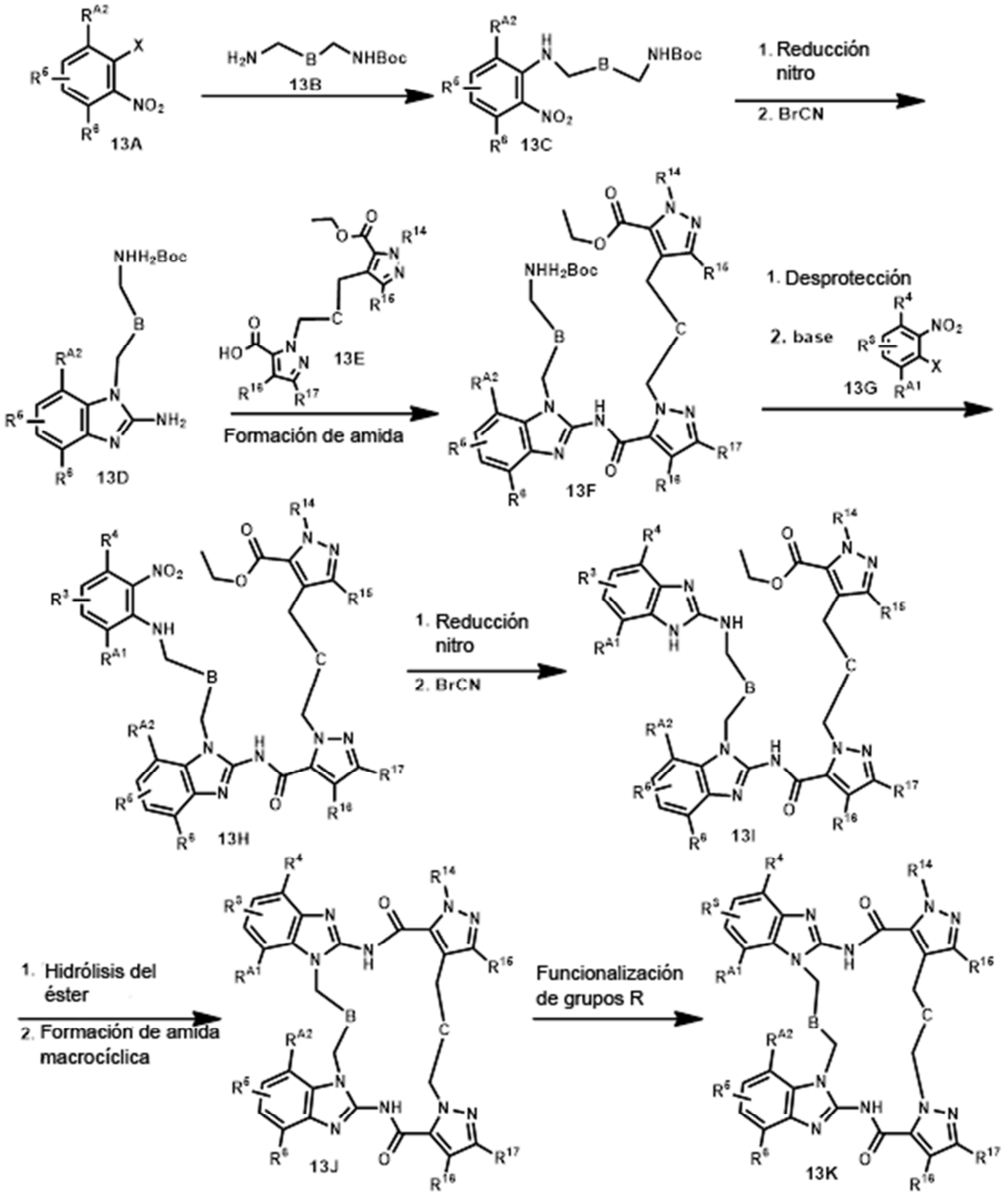
Método 12: En el método 12, R^{C2} =R^{14}, R^{17}=R^{15} y R^{16}=R^{C1}, todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I-N), la fórmula (I-P) o la fórmula (I). Una tetraanilina (12A, preparada mediante el método 11, 16 u otro método general) puede tratarse con un isotiocianato, tal como 12B hasta completar la reacción. Tras completarse la etapa 1, se añaden EDC (u otro reactivo de acoplamiento adecuado) y trietilamina (u otra base adecuada) y se agita la reacción hasta completarse para dar el dímero de amidobencimidazol (12C).

Método 12



Método 13: En el método 13, todas las variables son como se definen en la fórmula (I-N), la fórmula (I-P) o la fórmula (I). Pueden prepararse compuestos macrocíclicos con sustituciones mediante este método. Se trata un compuesto de halonitrofenilo (13A) sustituido con una diamina adecuada (13B) que contiene un grupo enlazador (B) entre los dos grupos amida para dar la amina 13C. La reducción del grupo nitro seguida de tratamiento con bromuro de cianógeno puede dar el aminobencimidazol 13D. El acoplamiento de amida entre 13D y un bis-pirazol de ácido monocarboxílico (tal como 13E) que contiene un grupo enlazador (C) entre los dos pirazoles proporcionará un amidobencimidazol (13F). La desprotección del grupo amina permite la adición de un segundo halo-nitro-fenilo sustituido (13G) para dar el nitro-éster 13H. La reducción del grupo nitro de 13H seguida de tratamiento con bromuro de cianógeno proporcionará el aminobencimidazol 13I. Entonces, la hidrólisis de éster de pirazol posibilita la formación de una amida macrocíclica para proporcionar el amidobencimidazol macrocíclico 13J. Cuando están presentes en 13J los grupos funcionales adecuados, será posible que la funcionalización adicional de estos grupos proporcione compuestos adicionales, tales como 13K.

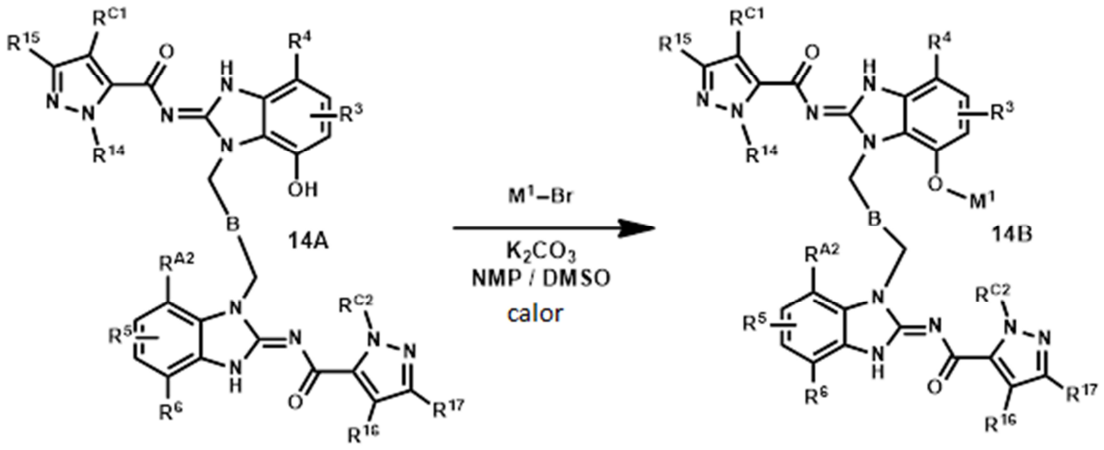
Método 13



Método 14: -O-M^1 se define como (alquil C_1-C_6)oxi opcionalmente sustituido como se define para R^{A1} cuando q es 0 en la fórmula (I), la fórmula (I-N), o la fórmula (I-P). Todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I-N), la fórmula (I-P) o la fórmula (I). Un amidobencimidazol dimérico que contiene un fenol, tal como 14A, preparado mediante uno de los métodos sintéticos generales descritos en la presente memoria, puede alquilarse en el fenol mediante el uso de un agente alquilante adecuado, tal como bromuro de alquilo y una base, tal como carbonato de potasio. Cuando están presentes en 14B los

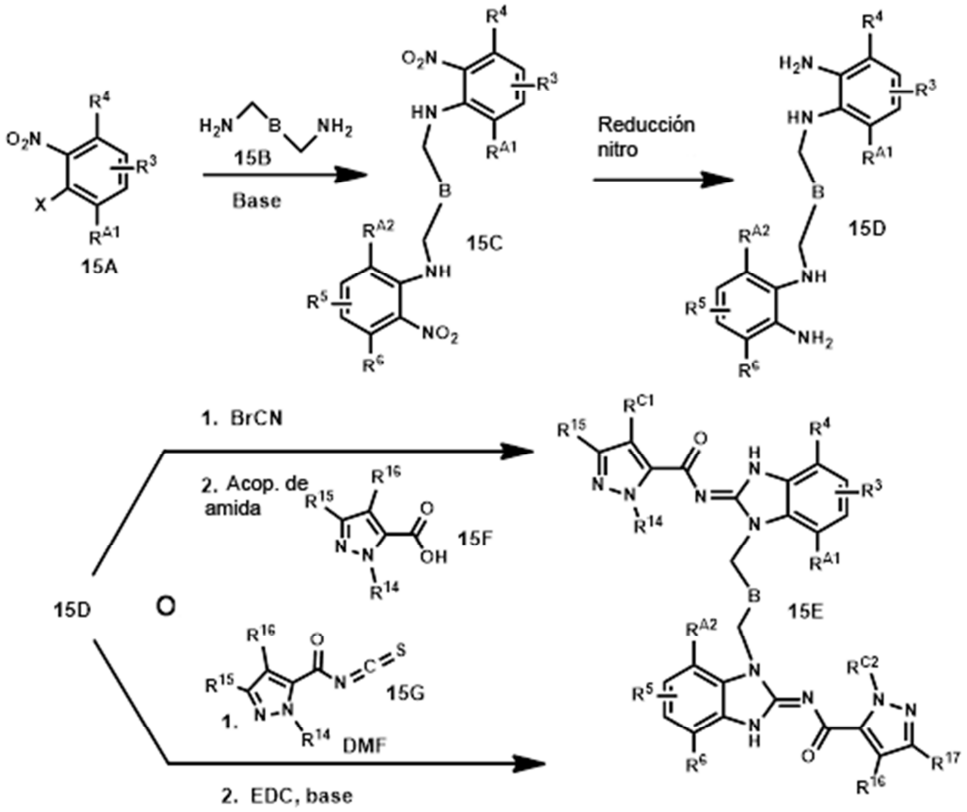
grupos funcionales adecuados, será posible que la funcionalización adicional de estos grupos proporcione compuestos adicionales.

Método 14



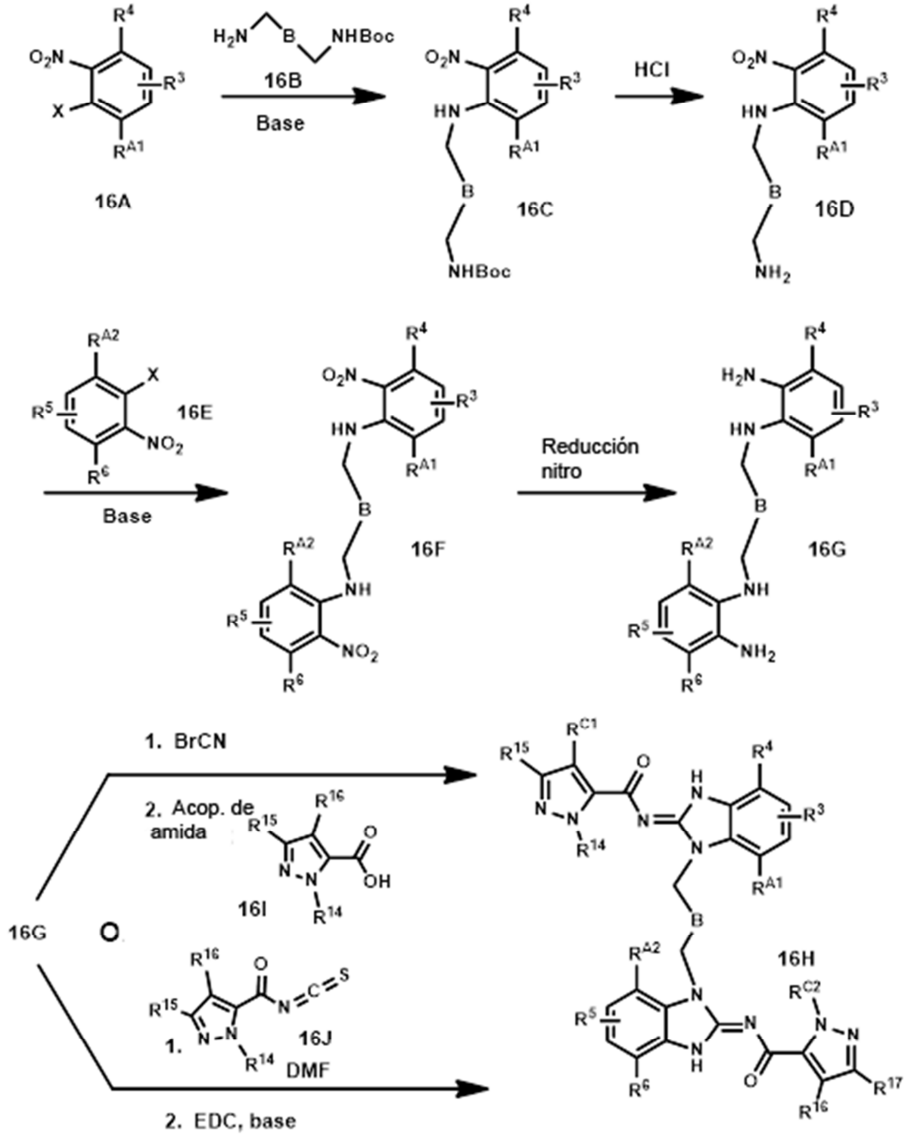
Método 15: Todas las variables son como se definen en la fórmula (I-N), la fórmula (I-P) o la fórmula (I). Se hace reaccionar un compuesto de halo-nitrofenilo (15A) sustituido de manera adecuada con una diana que contiene un grupo enlazador (B), tal como 15B para proporcionar el dímero bis-nitro 15C. La reducción de ambos grupos nitro proporcionará una tetraanilina 15D que puede convertirse a un dímero de amidobencimidazol (15E) mediante uno de dos métodos: 1) Tratamiento con bromuro de cianógeno para dar un bisaminobencimidazol seguido de acoplamiento de amida con un ácido de pirazol, tal como 15F; o 2) tratamiento con isotiocianato (15G) hasta completarse la reacción, y después adición de EDC (u otro reactivo de acoplamiento adecuado) y trietanolamina (u otra base adecuada) y se agita la reacción hasta que se completa. Cuando están presentes en 15E los grupos funcionales adecuados, será posible que la funcionalización adicional de estos grupos proporcione compuestos adicionales.

Método 15



Método 16: Todas las variables son como se definen en la fórmula (I-N), la fórmula (I-P) o la fórmula (I). Se hace reaccionar un compuesto de halo-nitrofenilo (16A) sustituido de manera adecuada con una diamina monoprotegida que contiene un grupo enlazador B, tal como 16B, para proporcionar la nitro-anilina 16C. La desprotección del grupo protector de amina proporciona la amina 16D, que puede hacerse reaccionar con un compuesto de halo-nitrogenilo 16E para dar el dímero bis-nitro 16F. La reducción de ambos grupos nitro proporcionará una tetraanilina 16G que puede convertirse a un dímero de amidobencimidazol (16H) mediante uno de dos métodos: 1) Tratamiento con bromuro de cianógeno para dar un bisaminobencimidazol seguido de acoplamiento de amida con un ácido de pirazol, tal como 16I; o 2) tratamiento con isotiocianato (16J) hasta completarse la reacción, y después adición de EDC (u otro reactivo de acoplamiento adecuado) y trietanolamina (u otra base adecuada) y se agita la reacción hasta que se completa. Cuando están presentes en 16H los grupos funcionales adecuados, será posible que la funcionalización adicional de estos grupos proporcione compuestos adicionales.

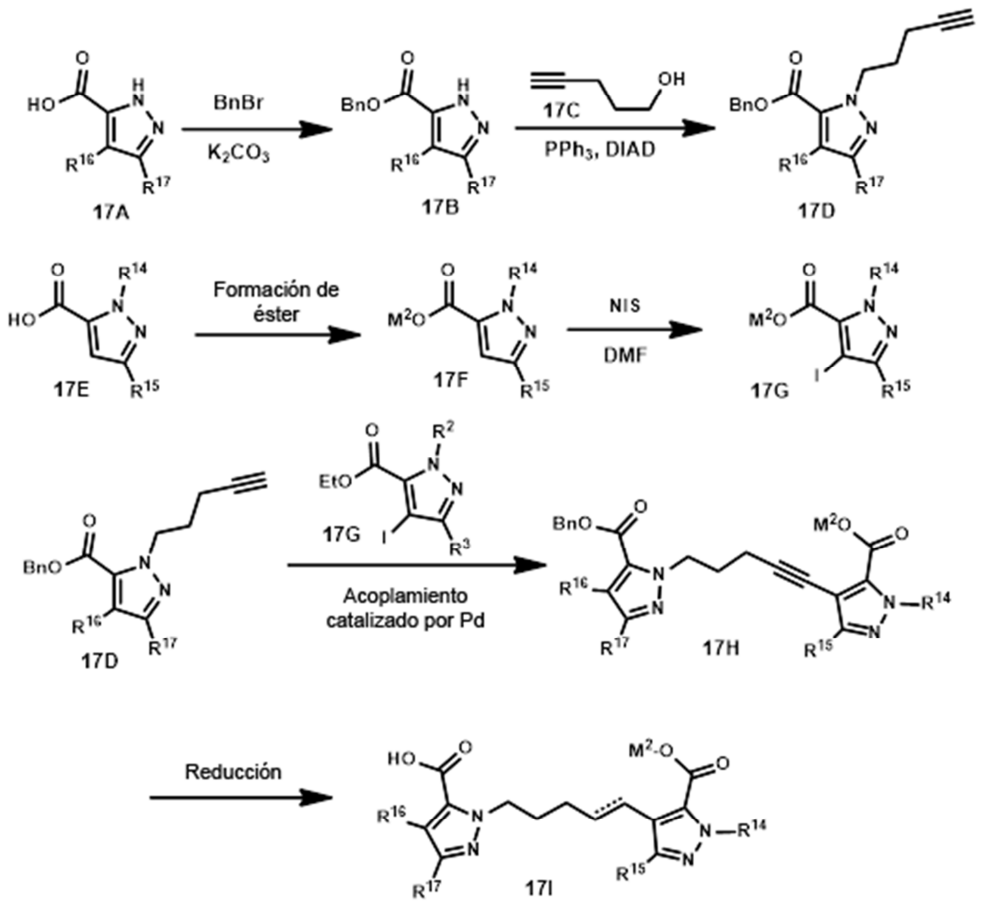
Método 16



Método 17: M^2 es alquilo C_1-C_6 o $COOM^2$ puede ser cualquier éster que sea inactivo para la hidrogenolisis del éster de bencilo. Todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I-N), la fórmula (I-P) o la fórmula (I). Puede formarse un éster de pirazol sustituido, tal como (pent-4-in-1-il)-1*H*-pirazol-carboxilato (17D) mediante la esterificación de un 1*H*-pirazol-carboxilato (17A) sustituido para dar el éster 17B seguido de N-alquilación en condiciones de Mitsunobu. Puede formarse un éster de 4-yodo-pirazol (17G) mediante esterificación del correspondiente ácido pirazol-carboxílico (17E), seguido de yodación usando 1-yodopirrolidin-2,5-diona (NIS). El acoplamiento catalizado por paladio de un pirazol alquilado, tal como 17D con el 4-yodo-pirazol-éster (17G) forma un bispirazol enlazado (17H).

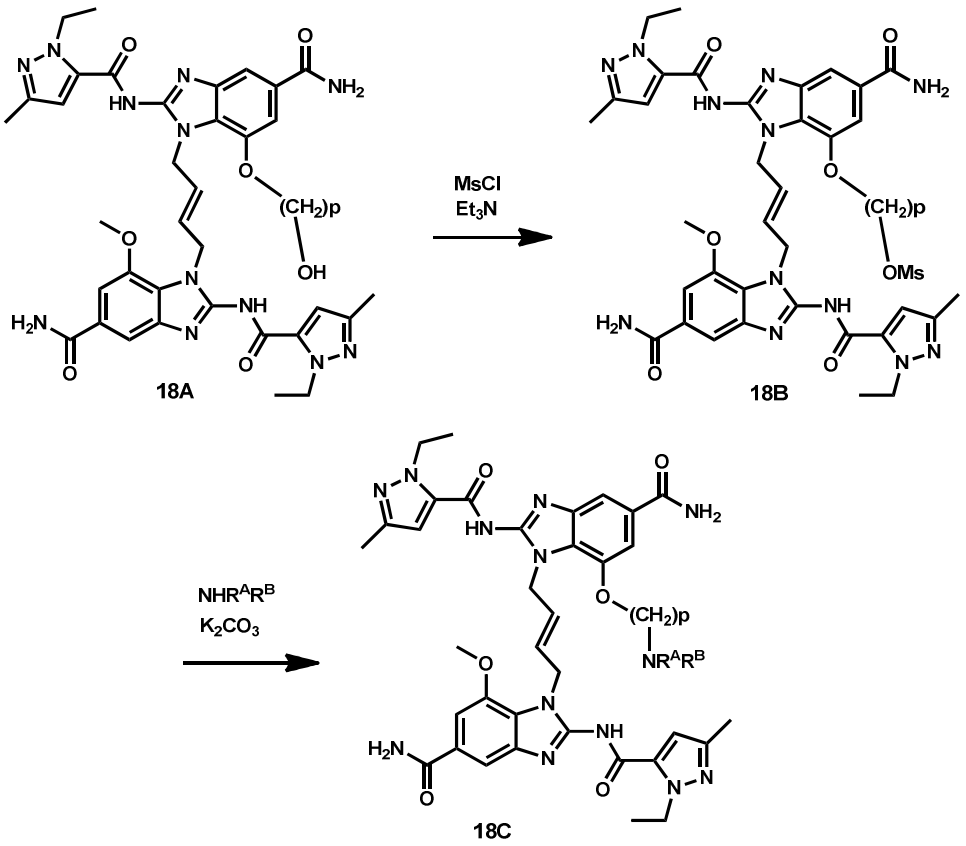
La reducción y la hidrogenolisis del bispirazol enlazado proporcionará un monoácido de bispirazol (17I).

Método 17



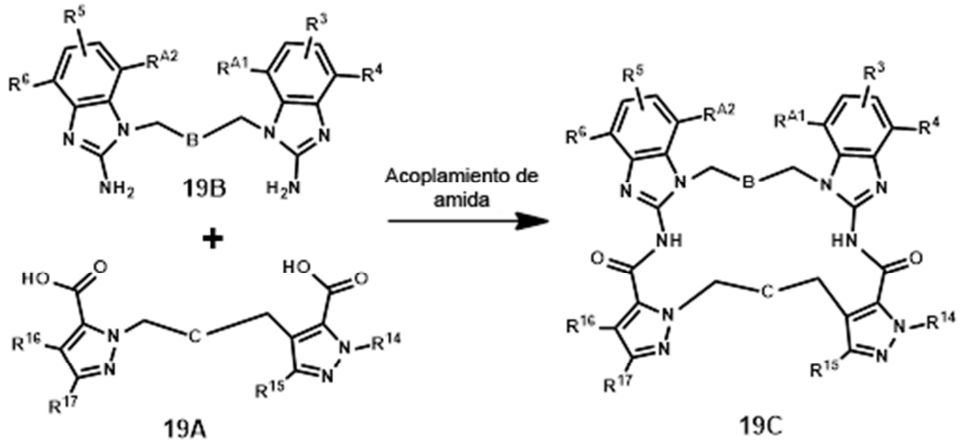
Método 18: todas las variables son como se definen en la fórmula (A). Puede tratarse la (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxi-propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (18A) con cloruro de metanosulfonilo y trietilamina. Tras completarse la etapa 1, se trata el mesilato resultante (18B) con una amina (NHR^AR^B) y K_2CO_3 y se calienta la reacción a 50-80 ^oC hasta completarse para dar los compuestos deseados (18C).

Método 18



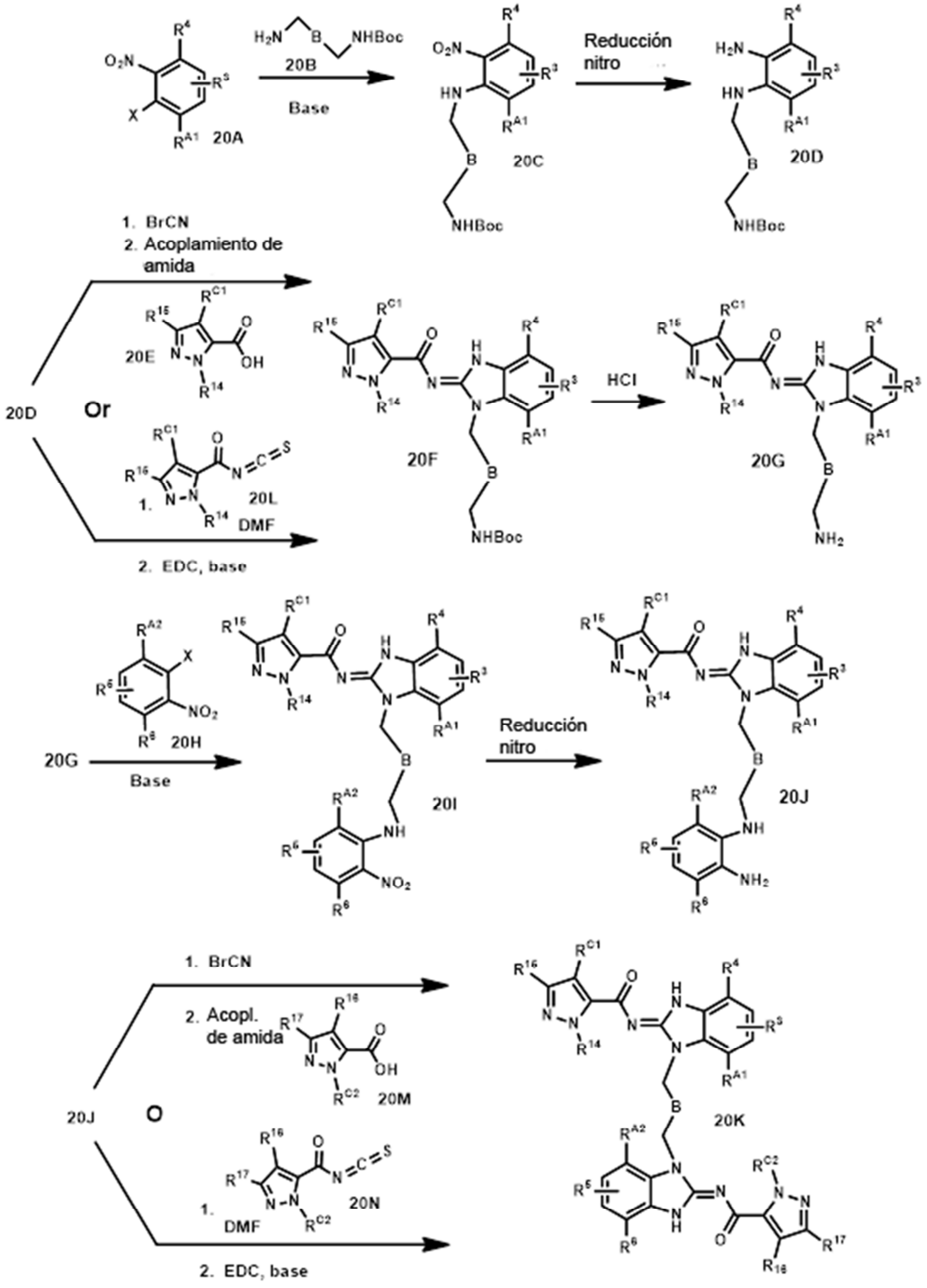
Método 19: Todas las variables son como se definen en la fórmula (I-N), la fórmula (I-P) o la fórmula (I). Un bis-aminobencimidazol (19B) sustituido de manera adecuada que contiene un grupo enlazador (B), preparado mediante uno de los métodos descritos en la presente memoria, se hace reaccionar con un bispirazol (19A) que incorpora un grupo enlazador (C) y reactivos de acoplamiento de amida para dar un bisamidobencimidazol macrocíclico.

Método 19



Método 20: Todas las variables son como se definen en la fórmula (I-N), la fórmula (I-P) o la fórmula (I). Se hace reaccionar un compuesto de halo-nitrofenilo (20A) sustituido de manera adecuada con una diamina monoprotegida que contiene un grupo enlazador B, tal como 20B, para proporcionar la nitro-anilina 20C. La reducción del grupo nitro en las condiciones adecuadas proporcionará la dianilina 20D, que puede convertirse en un amidobencimidazol 20F mediante uno de dos métodos: 1) tratamiento con bromuro de cianógeno seguido de acoplamiento de amida con un ácido de pirazol, tal como 20E; o 2) tratamiento con isotiocianato (20L) hasta completarse la reacción, y después adición de EDC (u otro reactivo de acoplamiento adecuado) y trietanolamina (u otra base adecuada) y se agita la reacción hasta que se completa. La desprotección del grupo protector de amina proporciona la amina 20G, que puede hacerse reaccionar con un compuesto de halo-nitrofenilo 20H para dar la nitro anilina dimérica 20I. La reducción del grupo nitro proporcionará la bis-anilina 20J que puede convertirse en un dímero de amidobencimidazol (20K) mediante uno de dos métodos: 1) Tratamiento con bromuro de cianógeno para dar un bisaminobencimidazol seguido de acoplamiento de amida con un ácido de pirazol, tal como 20M; o 2) tratamiento con isotiocianato (20N) hasta completarse la reacción, y después adición de EDC (u otro reactivo de acoplamiento adecuado) y trietanolamina (u otra base adecuada) y se agita la reacción hasta que se completa. Cuando están presentes en 20K los grupos funcionales adecuados, será posible que la funcionalización adicional de estos grupos proporcione compuestos adicionales.

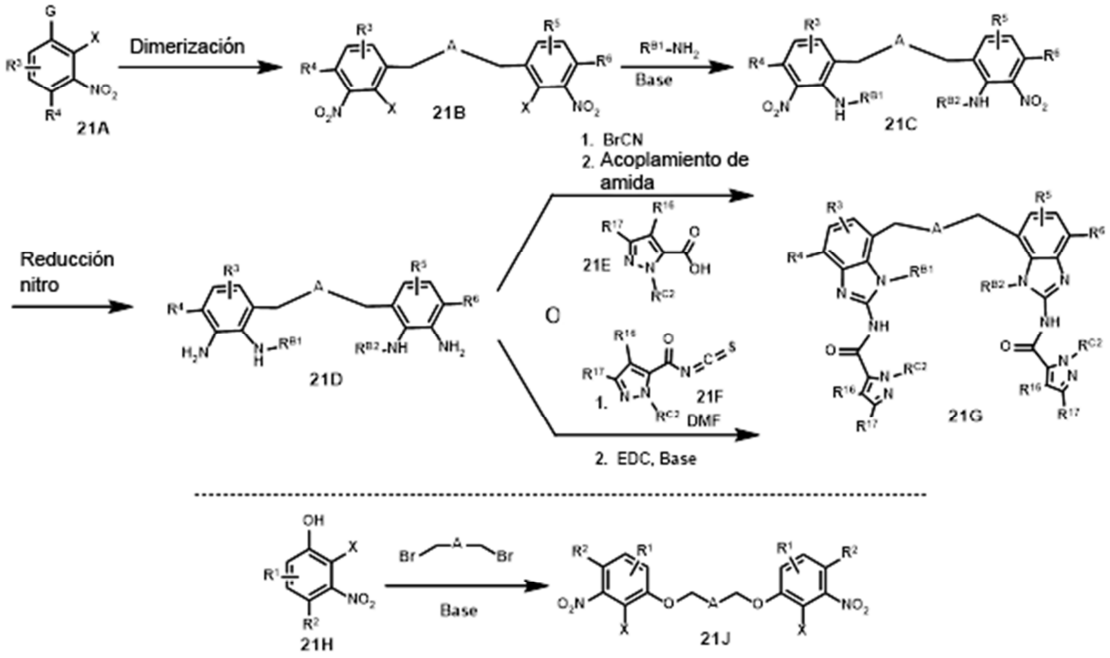
Método 20:



Método 21: Todas las variables son como se definen en la fórmula (I-N), la fórmula (I-P) o la fórmula (I). Se dimerizan dos moléculas de un nitro-halo-fenilo funcionalizado(21A) adecuado para proporcionar el dímero bis-nitro 21B que contiene un grupo enlazador (A).

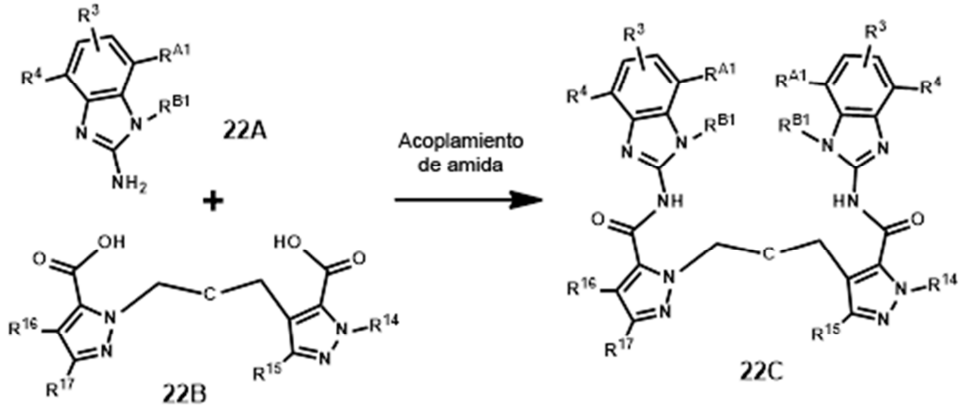
Después, se hace reaccionar 21B con una amina o diamina para dar la dianilina 21C. La reducción de los grupos nitro, proporciona la tetraanilina 21C que puede convertirse en un dímero de amidobencimidazol (21G) mediante uno de dos métodos: 1) Tratamiento con bromuro de cianógeno para dar un bisaminobencimidazol seguido de acoplamiento de amida con un ácido de pirazol, tal como 21E; o 2) tratamiento con isotiocianato (21F) hasta completarse la reacción, y después adición de EDC (u otro reactivo de acoplamiento adecuado) y trietanolamina (u otra base adecuada) y se agita la reacción hasta que se completa. Cuando están presentes en 21G los grupos funcionales adecuados, será posible que la funcionalización adicional de estos grupos proporcione compuestos adicionales. Un ejemplo general de una dimerización podría ser la reacción de un nitro-fenol (21H) adecuado con un bis-haluro y una base para dar el dímero de bis-fenol 21J.

Método 21



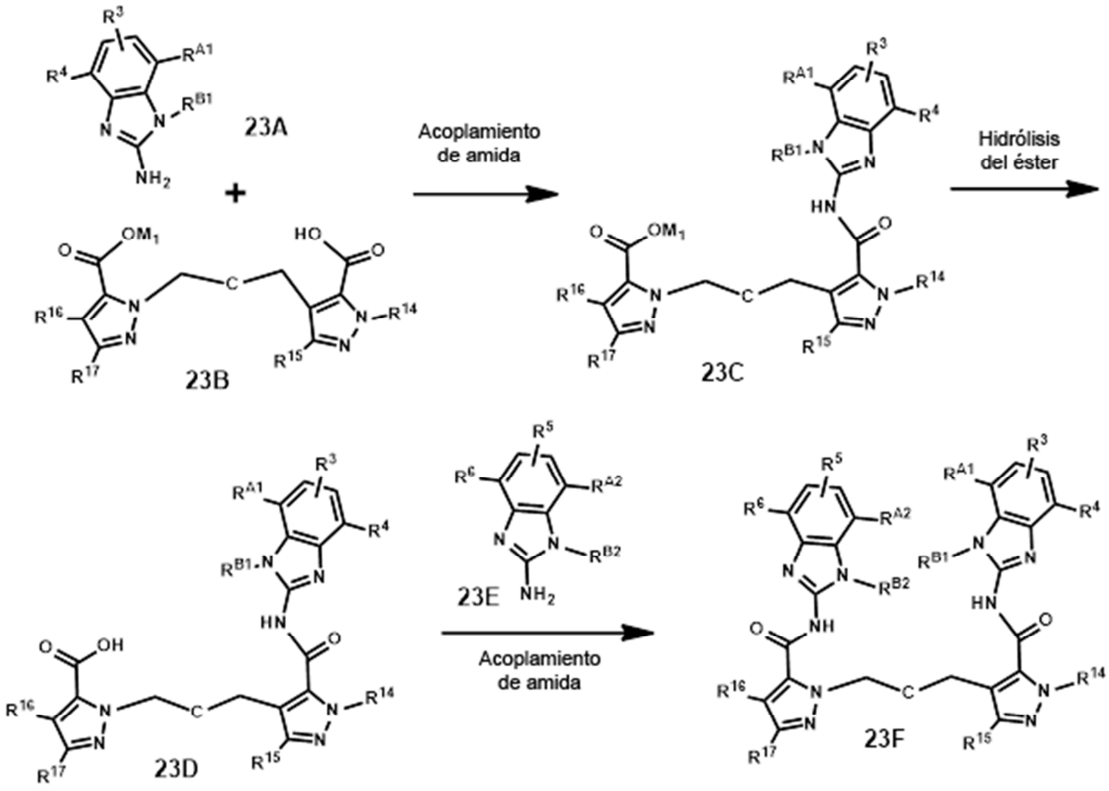
Método 22: Todas las variables son como se definen en la fórmula (I-N), la fórmula (I-P) o la fórmula (I). Un aminobencimidazol (22A) sustituido de manera adecuada, preparado mediante uno de los métodos descritos en la presente memoria, se hace reaccionar con un bispirazol (22B) que incorpora un grupo enlazador (C) y reactivos de acoplamiento de amida para dar un bisamidobencimidazol dimérico. Cuando están presentes en 22C los grupos funcionales adecuados, será posible que la funcionalización adicional de estos grupos proporcione compuestos adicionales.

Método 22



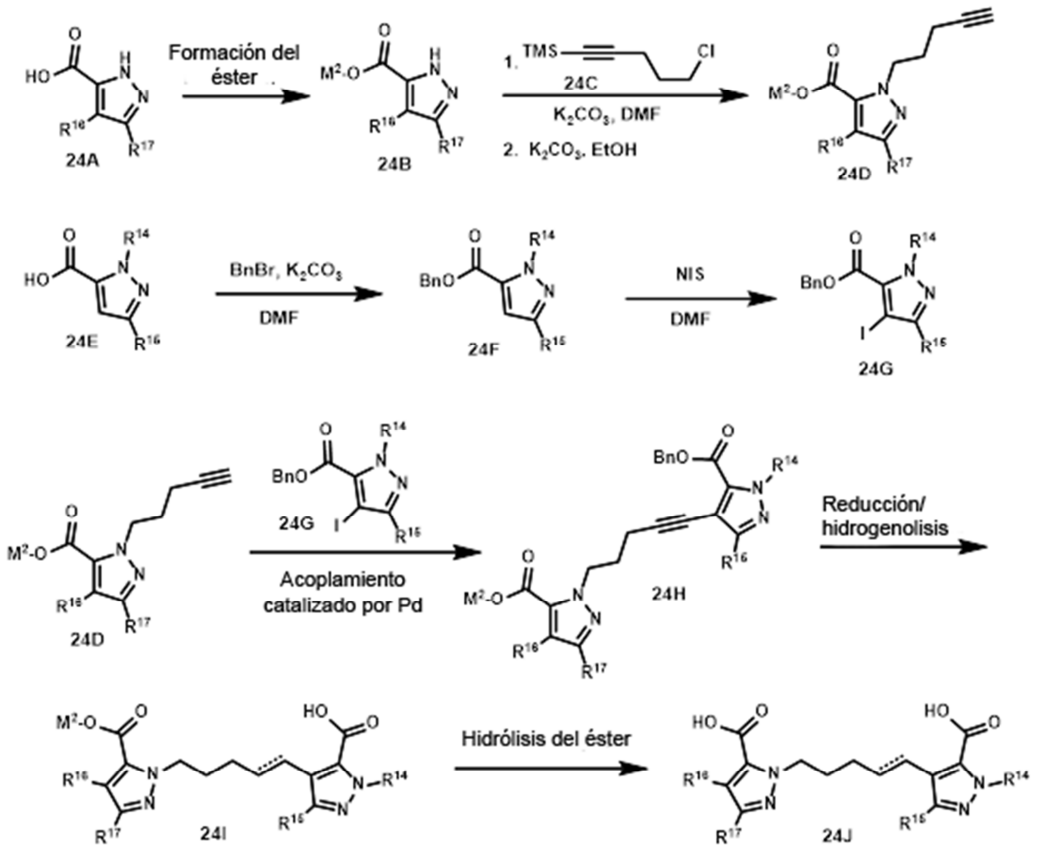
Método 23: Todas las variables son como se definen en la fórmula (I-N), la fórmula (I-P) o la fórmula (I). Un aminobencimidazol (23A) sustituido de manera adecuada, preparado mediante uno de los métodos descritos en la presente memoria, se hace reaccionar con un ácido monocarboxílico de bispirazol (23B) que incorpora un grupo enlazador (C), y reactivos de acoplamiento de amida para dar un éster de amidobencimidazol, tal como 23C. La hidrólisis del éster de pirazol proporcionará el ácido 23D, que puede acoplarse a un segundo aminobencimidazol (23E) para proporcionar un bisamidobencimidazol dimérico (23F). Cuando están presentes en 23F los grupos funcionales adecuados, será posible que la funcionalización adicional de estos grupos proporcione compuestos adicionales.

Método 23



Método 24: M^2 es alquilo C_1-C_6 o $COOM^2$ puede ser cualquier éster que sea inactivo para la hidrogenolisis del éster de bencilo. Todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I-N), la fórmula (I-P) o la fórmula (I). Puede formarse un éster de pirazol sustituido, tal como (pent-4-in-1-il)-1*H*-pirazol-carboxilato (24D) mediante la esterificación de un 1*H*-pirazol-carboxilato (24A) sustituido para dar el éster 24B seguido de N-alquilación en condiciones adecuadas, tales como un haluro de alquilo y base. En el caso de usarlo con (5-cloropent-1-in-1-il)trimetilsilano, una desilación posterior proporcionará el éster de pirazol 24D. Puede formarse un éster de 4-yodo-pirazol (24G) mediante esterificación del correspondiente ácido pirazol-carboxílico (24E), seguido de yodación usando 1-yodopirrolidin-2,5-diona (NIS). El acoplamiento catalizado por paladio de un pirazol alquilado, tal como 24D con el 4-yodo-pirazol-éster (24G) forma un bispirazol enlazado (24H). La reducción y la hidrogenolisis del bispirazol enlazado proporcionará un monoácido de bispirazol (24I), que puede hidrolizarse adicionalmente para dar un diácido de bispirazol 24J.

Método 24:



Se apreciará que en cualquiera de las rutas descritas anteriormente, puede variarse el orden preciso de las etapas sintéticas mediante las cuales se introducen los diversos grupos y restos en la molécula. Se encuentra dentro de las capacidades del experto en la materia asegurarse de que los grupos o restos introducidos en una etapa del proceso no se verán afectados por transformaciones y reacciones posteriores, y consecuentemente, seleccionar el orden de las etapas sintéticas.

Los nombres para los compuestos intermedios y finales descritos en la presente memoria se generaron usando los programas para nombramiento de compuestos ChemDraw Pro 12.0.2.1076 Plug-In dentro del cuaderno electrónico de Perkin Elmer o MarvinSketch 5.11.4_b82 (Chemaxon).

Los expertos en la materia apreciarán que en determinados casos, estos programas pueden nombrar un compuesto ilustrado estructuralmente como un tautómero o isómero de ese compuesto. Debe entenderse que cualquier referencia a un compuesto nombrado o a un compuesto ilustrado estructuralmente pretende abarcar todos los tautómeros o isómeros de dichos compuestos y cualquier mezcla de tautómeros y/o isómeros de los mismos.

Las definiciones para las condiciones de análisis CLEM se enuncian a continuación y se aplican a todos los compuestos.

Método CLEM	**Método CLEM A**		
Longitud de onda	214 nm y 254 nm		
Instrumento	Agilent 1200-6110		
Columna	Halo C18 4,6 × 50 um		
Caudal	1,8 ml/min		
Método de gradiente			
	Tiempo (min)	ACN (FA al 0,05%)	H_2O (FA al 0,05%)
	0	5	95
	1	95	5
	2	95	5
	2,5	5	95

5

Método CLEM	**Método CLEM B**		
Longitud de onda	214 nm y 254 nm		
Instrumento	Shimadzu 2020		
Columna	Halo C18 4,6 × 50 um		
Caudal	1,5 ml/min		
Método de gradiente			
	Tiempo (min)	ACN (FA al 0,05%)	H_2O (FA al 0,05%)
	0	5	95
	1	95	5
	4	95	5
	4,5	5	95
	5	5	95

Método CLEM: Método CLEM C

Instrumentación

LC: Shimadzu 10Avp (controlador, bombas, y detector UV)

UV: Shimadzu 10AVp (214nm)

ELS: Sedere Sedex 75C (45C)

EM: *PE Sciex Single Quadrupole 150EX*

Polaridad (positiva); Modo (perfil); Tiempo de barrido (0,33 s); Etapa (0,2 m/z)

V capilar (5500); V cono (25-45)

---

o Waters ZQ Single Quadrupole

Polaridad (positiva); Modo (continuo); Tiempo de barrido (0,25 s)

V capilar (3500); V cono (25-35)

Automuestreador: CTC Leap; bucle de 3 ul; volumen de inyección por defecto = 2 ul (por defecto)

Columna: Thermo Hypersil Gold (C18, 20x2,1 mm, 1,9 u de diámetro de partícula.)

Calentador: Phenomenex 50-55ºC

Disolvente A: H_2O, TFA al 0,02%

Disolvente B: MeCN, TFA al 0,02%

Gradiente:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	Dis. B
0,02	1,4	4,0
1,90		95,0
1,91		4,0
2,00	Final	

Método CLEM: Método CLEM D

Instrumentación

LC: Waters Acquity Binary Solvent Manager, Column Manager 55C

Automuestreador: Automuestreador CTC Leap PAL

UV: Waters Acquity PDA (210-360nm)

ELS: Waters Acquity ELSD (50C) o Sedere Sedex 75C (45C)

EM: Waters Acquity SQD

Polaridad (positiva o negativa); Modo (continuo); Tiempo de barrido (0,15 s)

V capilar (3500); V cono (25-35);

Columna: Thermo Hypersil Gold (C18, 20x2,1 mm, 1,9 u de diámetro de

partícula.)

Disolvente A:	H_2O, TFA al 0,02%		
Disolvente B:	MeCN, TFA al 0,02%		
Gradiente:	Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	Dis. B
	0,02	1,6	2,0
	1,90		95,0
	1,91	parada	4,0

Método CLEM: Método CLEM E

Instrumentación

LC:	Waters Acquity I-Class Binary Solvent Manager, Column Manager 55C
Automuestreador:	Automuestreador CTC Leap PAL 3
UV:	Waters Acquity PDA (210-360nm)
ELS:	Waters Acquity ELSD (50C) o Sedere Sedex 85C (45C)
EM:	Detector de masas Waters Acquity QDa
	Polaridad (positiva o negativa); Modo (continuo); Tiempo de barrido (10Hz)
	kV capilar (0,8); V cono (12);
Columna:	Thermo Hypersil Gold (C18, 20x2,1 mm, 1,9 u de diámetro de partícula.)

Disolvente A:	H_2O, TFA al 0,02%		
Disolvente B:	MeCN, TFA al 0,02%		
Gradiente:	Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	Dis. % de B;
	0,02	1,6	0,5
	1,90		90 a 95
	1,91	parada	0,5

Método CLEM: Método CLEM F

Instrumentación

LC:	Waters Acquity Binary Solvent Manager, Column Manager 55C
Automuestreador:	Automuestreador CTC Leap PAL
UV:	Waters Acquity PDA (210-360nm)
ELS:	Waters Acquity ELSD (50C) o Sedere Sedex 75C (45C)
EM:	Waters Acquity SQD
	Polaridad (positiva o negativa); Modo (continuo); Tiempo de barrido

(0,15 s)

V capilar (3500); V cono (25-35);

Columna:	Waters BEH (C18, 30x2,1 mm, 1,7 u de diámetro de partícula.)		
Disolvente A:	H_2O, TFA al 0,02%		
Disolvente B:	MeCN, TFA al 0,02%		
Gradiente:	Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	Dis. B
	0,02	1,5	1,0
	4,90		85,0
	4,91		1,0
	5,00	parada	1,0

Método CLEM: Método CLEM G

El análisis UPLC se llevó a cabo en una columna Acquity UPLC CSH C18 (50mm x 2,1mm d.i. diámetro de empaquetado 1,7 µm) a 40 grados centígrados.

Los disolventes empleados fueron:

A = solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua.

B = solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

La detección UV fue una señal sumada desde una longitud de onda de 210 nm a 350 nm. Volumen de inyección : 0.5ul

Condiciones de EM

EM : Waters ZQ

Modo de ionización : Electropulverización positiva y negativa de barrido alterno

Método CLEM: Método CLEM H

El análisis UPLC se llevó a cabo en una columna Acquity UPLC CSH C18 (50mm x 2,1mm d.i. diámetro de empaquetado 1,7 µm) a 40 grados centígrados.

Los disolventes empleados fueron:

A = bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH 10 con solución de amoniaco.

B = acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	1	97	3
0,05	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

La detección UV fue una señal sumada desde una longitud de onda de 210 nm a 350 nm.

Volumen de inyección : 0.3ul

Condiciones de EM

EM : Waters ZQ

Modo de ionización : Electropulverización positiva y negativa de barrido alterno

Método CLEM: Método CLEM I

El análisis UPLC se llevó a cabo en una columna Acquity UPLC CSH C18 (50mm x 2,1mm

d.i. diámetro de empaquetado 1,7 µm) a 40 grados centígrados.

Los disolventes empleados fueron:

A = bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH 10 con solución de hidróxido de amonio al 25%.

B = Acetonitrilo

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	1	97	3
0,05	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

La detección UV fue una señal sumada desde una longitud de onda de 210

nm a 350 nm.

Volumen de inyección: 0,5 ul

Condiciones de EM

EM : Detector de masas Waters Acquity SQD o QDa

Modo de ionización : positiva y negativa de barrido alterno

Método CLEM: Método CLEM J

El análisis UPLC se llevó a cabo en una columna Acquity UPLC CSH C18 (50mm x 2,1mm d.i. diámetro de empaquetado 1,7 µm) a 40 grados centígrados.

Los disolventes empleados fueron:

A = solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua.

B = solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

La detección UV fue una señal sumada desde una longitud de onda de 210 nm a 350 nm. Volumen de inyección: 0,5 ul

Condiciones de EM

EM : Detector de masas Waters Acquity SQD o QDa

Modo de ionización : positiva y negativa de barrido alterno

Método CLEM: Método CLEM K

El análisis UPLC se llevó a cabo en una columna Acquity UPLC CSH C18 (50mm x 2,1mm d.i. diámetro de empaquetado 1,7 µm) a 40 grados centígrados.

Los disolventes empleados fueron:

A = solución al 0,1% v/v de TFA en agua.

B = solución al 0,1% v/v de TFA en acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B

0	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

La detección UV fue una señal sumada desde una longitud de onda de 210 nm a 350 nm. Volumen de inyección: 0,5 ul

Condiciones de EM

EM: Detector de masas Waters Acquity SQD o QDa

Modo de ionización: Electropulverización positiva y negativa de barrido alterno

Método CLEM: Método CLEM L

Instrumentación

LC:	Waters Acquity I-Class Binary Solvent Manager, I-Class Column Manager 55C		
Automuestreador:	Automuestreador CTC PAL 3		
UV:	Waters Acquity PDA (210-360nm)		
ELS:	Sedere Sedex 85C (45C)		
EM:	Detector de masas Waters Acquity QDa		
	Polaridad (positiva o negativa); Modo (continuo); Tiempo de barrido (10Hz)		
	kV capilar (0,8); V cono (12);		
Columna:	Thermo Hypersil Gold (C18, 20x2,1 mm, 1,9 u de diámetro de partícula.)		
Disolvente A:	H_2O, TFA al 0,02%		
Disolvente B:	MeCN, TFA al 0,02%		
Gradiente:	Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	Dis. % de B
	0,02	1,6	0,5
	1,90		95
	1,91		0,5
	2,00	Final	

Método CLEM: Método CLEM M

El análisis CLEM se llevó a cabo en una columna Waters Sunfire C18 (50mm x 3,0mm de d.i.,

diámetro de empaquetado de 5µm) a temperatura ambiente en un Agilent 1200 HPLC con un EM Modelo 6140 Quad

Los disolventes empleados fueron: A = solución al 0,1% v/v de TFA en agua. B = solución al 0,1% v/v de TFA en acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

Tiempo	Caudal	% de A	% de B
0	1mL	90	10
2,5	1mL	0	100
4,2	1mL	0	100

La longitud de onda de detección UV (ancho de banda 8): 220nm y 254nm.

Volumen de inyección: 1ul

Condiciones de EM

EM: Agilent 6140 Quad MS

Modo de ionización: Positiva

Método CLEM: Método CLEM N

El análisis CLEM se llevó a cabo en un Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18 (150mm x 4,6 mm, d.i. diámetro de empaquetado de 5 µm) a temperatura ambiente en un Agilent 1200 HPLC con un EM Modelo 6140 Quad

Los disolventes empleados fueron: A = solución al 0,1% v/v de TFA en agua. B = solución al 0,1% v/v de TFA en acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

Tiempo	Caudal	% de A	% de B
0	1mL	90	10
12	1mL	0	100
13	1mL	0	100

La longitud de onda de detección UV (ancho de banda 8): 220nm y 254nm.

Volumen de inyección: 1ul

Condiciones de EM

EM: Agilent 6140 Quad MS

Modo de ionización: Positiva

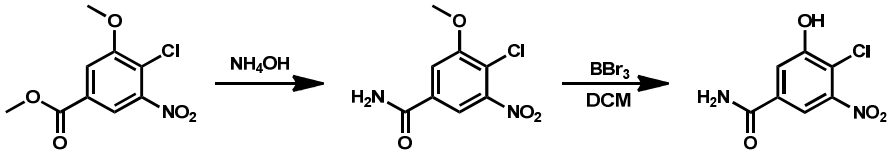
Pueden usarse las siguientes abreviaturas en la presente memoria descriptiva:

Abreviatura	Significado
AcOH	ácido acético
ac.	acuoso
BBr_3	tribromuro de boro
BOC, tBOC	*terc*-butoxicarbonilo
salmuera	cloruro de sodio acuoso saturado
BuOH	butanol
$CDCl_3$	cloroformo deuterado
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
CH_2Cl_2 o DCM	cloruro de metileno o diclorometano
CH_3CN o MeCN	acetonitrilo
CH_3NH_2	metilamina
d	día
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DCE	1,2-dicloroetano
DIEA o DIPEA	diisopropil etilamina
DMA	dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
equiv	equivalentes
Et	etilo
Et_3N o TEA	trietilamina
Et_2O	éter de dietilo
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
FCC	cromatografía ultrarrápida en columna
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio
HCl	ácido clorhídrico
HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol

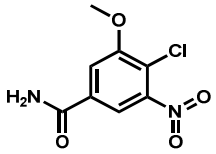
HOBt	hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
ICl	monocloruro de yodo
IPA	alcohol isopropílico
i-Pr_2NEt	*N´,N´*-diisopropiletilamina
K_2CO_3	carbonato de potasio
KHMDS	bis(trimetilsilil)amida de potasio
KO*t*-Bu	*terc*-butóxido de potasio
KOH	hidróxido de potasio
LCMS	cromatografía líquida-espectroscopia de masas
$LiAlH_4$	hidruro de litio y aluminio
LiHDMS	hexametildisilazida de litio
LiOH	hidróxido de litio
Me	metilo
MeOH o CH_3OH	metanol
$MgSO_4$	sulfato de magnesio
min	minuto(s)
EM	espectro de masas
µw	microondas
$NaBH_4$	borohidruro de sodio
Na_2CO_3	carbonato de sodio
$NaHCO_3$	bicarbonato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
Na_2SO_4	sulfato de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
N_2H_2	hidrazina
NH_4Cl	cloruro de amonio
NH_4OH	hidróxido de amonio
$NiCl_2•6H_2O$	hexahidrato de cloruro de níquel (II)
NMP	*N*-metil-2-pirrolidona
RMN	resonancia magnética nuclear
Pd/C	paladio sobre carbono
Ph	fenilo
$POCl_3$	cloruro de fosforilo

PSI	libra-fuerza por pulgada cuadrada
FR	fondo redondo
rm o mezcla rxn	mezcla de reacción
ta/TA	temperatura ambiente
sat.	saturado
mp	material de partida
TBAF	fluoruro de tetra-*n*-butilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMEDA	tetrametiletilendiamina
TMSI	yoduro de trimetilsililo
$TMSN_3$	azida de trimetilsililo
T3P	2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido
t_R o Rf o Tr	tiempo de retención
TsOH	ácido *p*-toluenosulfónico

Intermedio 1

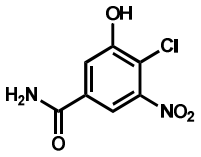


Etapa 1: 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzamida



4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (1000 mg, 4,07 mmol) se agitó en NH_4OH (10 ml, 77 mmol) a TA durante 24 h. Después, se aumentó la temperatura de reacción a 50 °C durante 2 h. Se añadieron al vaso 2 ml adicionales (~ 3,7 equiv.) de NH_4OH. Después de 2 h adicionales de agitación a 50 °C (4 h en total) se enfrió la reacción a TA. El sólido se filtró y se enjuagó con agua fría. El sólido se secó al vacío y se liofilizó para dar 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzamida (710 mg, 2,99 mmol, rendimiento del 73%) en forma de un sólido de color castaño. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,31 (s. a., 1 H), 8,06 (d, *J*=1,77 Hz, 1 H), 7,88 (d, *J*=1,77 Hz, 1 H), 7,81 (s. a., 1 H), 4,02 (s, 3 H). CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,71 min, $[M+H]^+$ = 230,9.

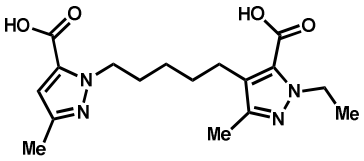
Etapa 2: 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzamida

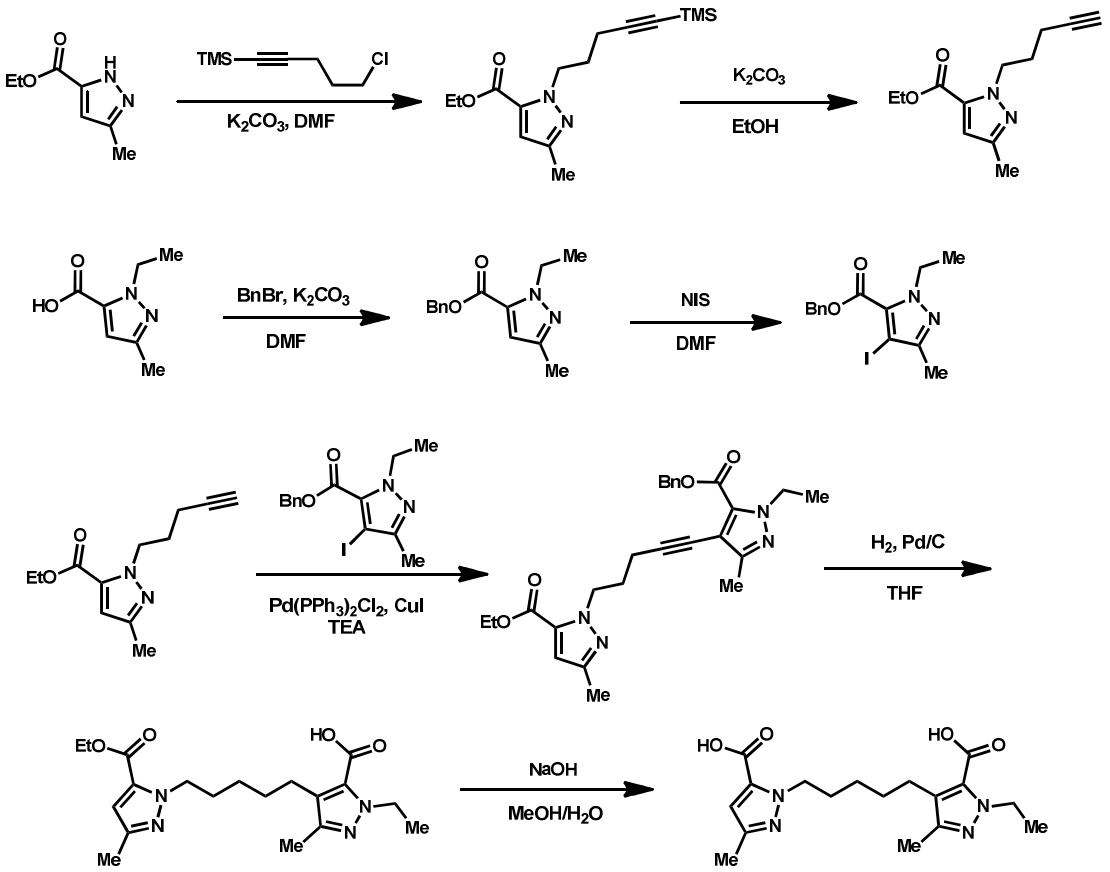


4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzamida (1 g, 4,34 mmol) se suspendió en DCM seco (15 ml) y se agitó a ta. A la reacción se le añadió BBr_3 (17,4 ml, 1M en DCM) gota a gota. Se formó rápidamente una suspensión que se agitó durante una noche a ta en atmósfera de nitrógeno. La reacción se vertió en agua helada (300 ml) y se agitó vigorosamente durante 30 min. La suspensión resultante se filtró y los sólidos se secaron para dar el compuesto del título (610 mg, 2,82 mmol, rendimiento del 65%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,53 (s. a., 1 H), 8,17 (s. a., 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,66 (s. a., 1 H). CL-EM (Método CLEM D) Tr = 0,60 min, $[M+H]^+$ = 217.

Intermedio 2

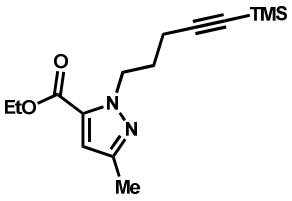
Ácido 4-(5-(5-carboxi-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico





Etapa 1:

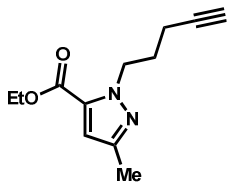
3-metil-1-(5-(trimetilsilil)pent-4-in-1-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



Una mezcla de 3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilat de etilo (22 g, 143 mmol), (5-cloropent-1-in-1-il)trimetilsilano (24,94 g, 143 mmol), K_2CO_3 (39,4 g, 285 mmol), y DMF (4 ml) se agitó a 60 °C durante una noche en atmósfera de gas nitrógeno. Después, se disolvió la mezcla en DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se concentró mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para dar 3-metil-1-(5-(trimetilsilil)pent-4-in-1-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (12,5 g, 42,7 mmol, rendimiento del 30%) en forma de un aceite incoloro. CLEM (Método CLEM A): Tr = 2,43 min, $[M+H]^+$ = 293.

Etapa 2:

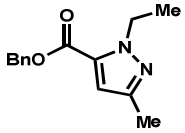
3-metil-1-(pent-4-in-1-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



Una mezcla de 3-metil-1-(5-(trimetilsilil)pent-4-in-1-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (37,7 g, 129 mmol), K_2CO_3 (44,5 g, 322 mmol), y EtOH (800 ml) se agitó a ta durante una noche. Después, se filtró la mezcla y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3-metil-1-(pent-4-in-1-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (20 g, 91 mmol, rendimiento del 70,4%) en forma de un aceite incoloro. CLEM (Método CLEM A): Tr = 2,08 min, $[M+H]^+$ = 221.

Etapa 3:

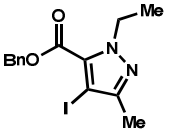
1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de bencilo



Una mezcla de ácido 1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (20 g, 130 mmol), (bromometil)benceno (22,2 g, 130 mmol), K_2CO_3 (26,9 g, 195 mmol), y DMF (200 ml) se agitó a 60 °C durante una noche. Después se disolvió la mezcla en DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se concentró mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para dar 1-etil-3-metil-pirazol-5-carboxilato de bencilo (31,4 g, 129 mmol, rendimiento del 99%) en forma de un aceite incoloro. CLEM (Método CLEM A): Tr = 2,09 min, $[M+H]^+$ = 245.

Etapa 4:

1-etil-4-yodo-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de bencilo

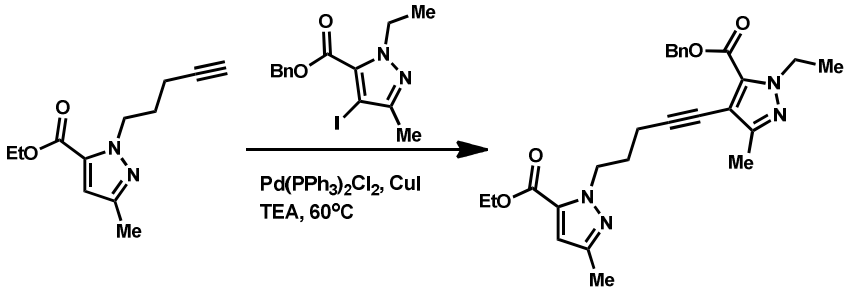


Una mezcla de 1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de bencilo (31,6 g, 129 mmol), 1-yodpirrolidin-2,5-diona (34,9 g, 155 mmol) y DMF (400 ml) se agitó a 90 °C durante 2 días. Después, se dejó que se enfriase la mezcla a ta, se disolvió en DCM, y se lavó con una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se concentró mediante cromatografía en columna

(éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para dar 1-etil-4-yodo-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de bencilo (42,6 g, 115 mmol, rendimiento del 89%). CLEM (Método CLEM A): Tr = 2,31 min, $[M+H]^+$ = 371.

Etapa 5:

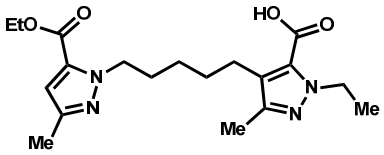
4-(5-(5-(etoxicarbonil)-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)pent-1-in-1-il)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de bencilo



Una mezcla de 3-metil-1-(pent-4-in-1-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (10,0 g, 45,4 mmol), 1-etil-4-yodo-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de bencilo (16,8 g, 45,4 mmol), yoduro de cobre(I) (0,864 g, 4,54 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,319 g, 0,454 mmol), y Et_3N (200 ml) se agitó a 60 °C durante una noche en atmósfera de gas nitrógeno. Después, se disolvió la mezcla en DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se concentró mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 5:1) para dar 4-(5-(5-(etoxicarbonil)-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)pent-1-in-1-il)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de bencilo (9,5 g, 20,5 mmol, rendimiento del 45,3%) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (Método CLEM B): Tr = 2,66 min, $[M+H]^+$ = 463.

Etapa 6:

Ácido 4-(5-(5-(etoxicarbonil)-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico

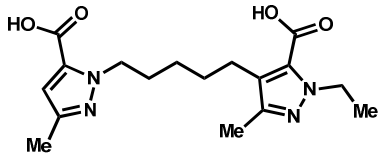


Una mezcla de 4-(5-(5-(etoxicarbonil)-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)pent-1-in-1-il)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de bencilo (19,0 g, 41,10 mmol), Pd/C al 10% (0,22 g, 2,05 mmol), y THF (500 ml) se agitó a ta en una atmósfera de gas hidrógeno (4 atm) durante 2 días. Después, se filtró la mezcla de reacción y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se recristalizó a partir de EtOAc/éter de petróleo (1:5, v/v) para dar ácido 4-(5-(5-(etoxicarbonil)-3-metil-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-pirazol-5-carboxílico (10,5 g, 27,90

mmol, rendimiento del 67,9%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ RMN (400 MHz, CDCl, v/v) para dar ácido 4-(5-(5-(etoxicarbonil)-3-metil-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-pirazol-5-carboxílico (10,5 g, 27,90 mmol, rendimiento del 67,9%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,63 (s, 1H), 4,57-4,48 (m, 4H), 4,38-4,32 (m, 2H), 2,74-2,62 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,59-1,54 (m, 2H), 1,45-1,37 (m, 8H). CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,59 min, $[M+H]^+$ = 377.

Etapa 7:

Ácido 4-4-(7-(5-carboxi-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)heptil)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico



A una suspensión de ácido 4-(5-(5-(etoxicarbonil)-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (9,0 g, 23,9 mmol) en MeOH (120 ml) y agua (120 ml) agitada a ta se le añadió una solución ac. 2 M de NaOH (60 ml, 119,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Después, se acidificó la mezcla a pH 4 con la adición de solución de HCl 6 M tras lo cual se precipitó un sólido de la mezcla de reacción. Se recogió el sólido mediante filtración y se secó a presión reducida para dar ácido 4-(5-(5-carboxi-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (6,5 g, 18,7 mmol, rendimiento del 78,1%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,57 (s, 1H), 4,40-4,34 (m, 4H), 2,53 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,74-1,67 (m, 2H), 1,44-1,37 (m, 2H), 1,27-1,16 (m, 5H). CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,40 min, $[M+H]^+$ = 349.

Intermedio 3

(3-Bromopropoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano

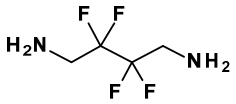


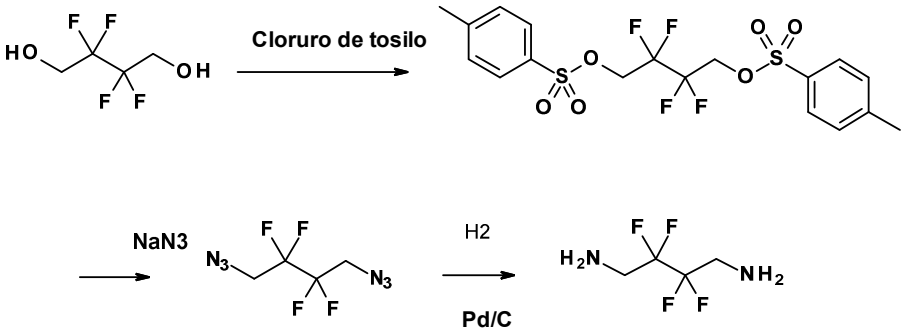
A 1H-imidazol (13,4 g, 197 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió 3-bromopropan-1-ol (13,7 g, 99 mmol) seguido lentamente de *terc*-butilclorodimetilsilano (17,8 g, 118 mmol) en DCM (20 ml). Después de 3 h a TA, la reacción se concentró a ~100 ml y se vertió en EtOAc (800 ml), se lavó con ácido cítrico ac. al 5% (2 x 200 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (10,0 g, 39,5 mmol, rendimiento del 40 %). RMN ^{1}H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 3,78 (t, J=5,70 Hz, 2

H), 3,56 (t, *J*=6,46 Hz, 2 H), 2,07 (t, *J*=5,83 Hz, 2 H), 0,94 (s, 9 H), 0,11 (s, 6 H).

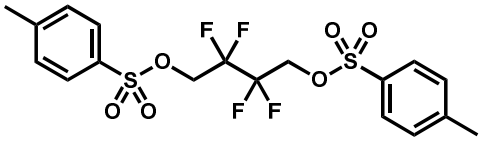
Intermedio 4

2,2,3,3-tetrafluorobutano-1,4-diamina



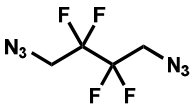


Etapa 1: Bis(4-metilbencenosulfonato) de 2,2,3,3-tetrafluorobutano-1,4-diílo



A 2,2,3,3-tetrafluorobutano-1,4-diol (10,0 g, 61,7 mmol) en piridina (150 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (29,4 g, 154 mmol) durante 5 min, y después se calentó la reacción a 55 °C. Después de 1 día, la reacción se inactivó con agua helada, y el sólido resultante se recogió por filtración, se disolvió en DCM (200 ml) y se lavó con H_2SO_4 ac. al 5 % (100 ml X 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el compuesto del título (27,3 g, 58,0 mmol, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,750 min, $[M+H]^+$ = 470,9

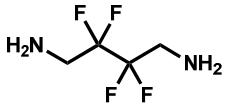
Etapa 2: 1,4-Diazido-2,2,3,3-tetrafluorobutano



Bis(4-metilbencenosulfonato) de 2,2,3,3-tetrafluorobutano-1,4-diílo (10,0 g, 21,3 mmol) y azida sódica (5,53 g, 85,0 mmol) en DMF (40 ml) se agitó a 110 °C durante una

noche. La reacción se inactivó con NaClO (ac) y después se extrajo con DCM (5 ml X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar el compuesto del título (3,5 g, 16,5 mmol, rendimiento del 78 %). CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,520 min, $[M+H]^+$ = 213,1

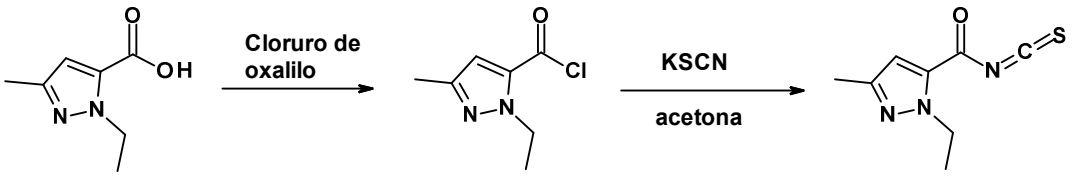
Etapa 3: 2,2,3,3-tetrafluorobutano-1,4-diamina



A una solución de 1,4-diazido-2,2,3,3-tetrafluorobutano (36,0 g, 170 mmol) en MeOH (350 ml) se le añadió Pd sobre carbono al 10 % (18,1 g, 17,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C en atmósfera de hidrógeno (4 atm) durante 16 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con MeOH y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (22,0 g, 124 mmol, rendimiento del 73 %). RMN ^{1}H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 3,12 – 3,37 (m, 4 H), 1,43 (s. a., 4 H).

Intermedio 5

Isotiocianato de 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo



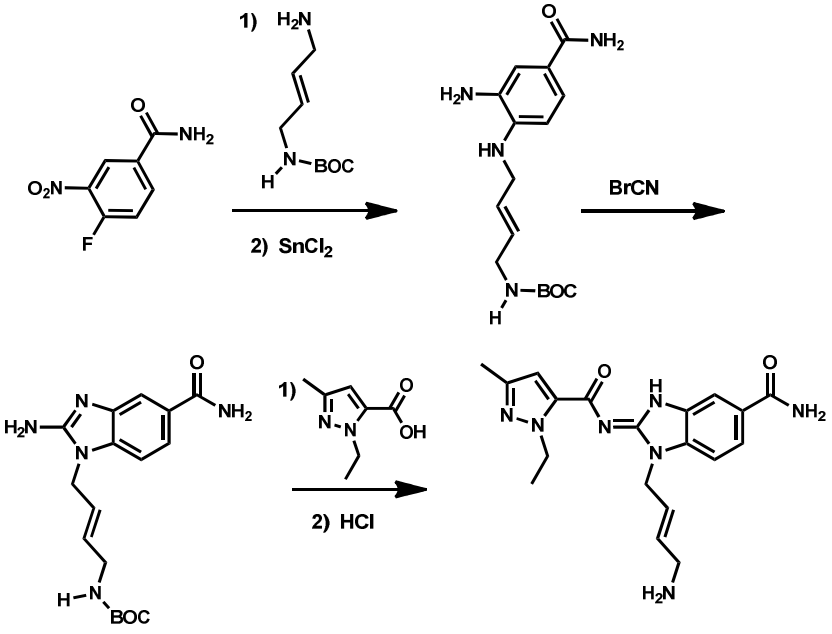
A un matraz de fondo redondo de 1 l se le añadió ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (25 g, 162 mmol) y DCM (500 ml). A esta mezcla heterogénea se le añadió DMF (0,1 ml, 1,291 mmol) seguido de la adición lenta de cloruro de oxalilo (15,61 ml, 178 mmol). Durante la adición, se observó burbujeo. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, los volátiles se retiraron al vacío y el material en bruto se coevaporó dos veces con diclorometano (100 ml cada vez). Se asumió un rendimiento del 100% y el material en bruto (cloruro de 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo (28,0 g, 162 mmol, rendimiento del 100 %)) se usó directamente tal cual en la siguiente reacción.

A un matraz de fondo redondo seco de 1 l se le añadió KSCN (18,92 g, 195 mmol) y acetona (463 ml). Esta solución homogénea transparente se enfrió a 0 °C. Después de 5 min de agitación a 0 °C, se añadió cloruro de 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo (28 g, 162 mmol) en forma de solución en acetona (25 ml). Una vez se completó la adición, se dejó en

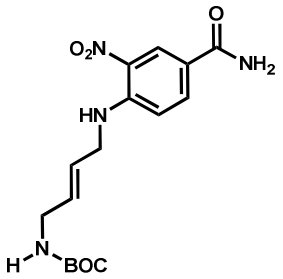
agitación la reacción a 0 °C. Después de 1 min se añadió KSCN adicional (~2 g) y se agitó la reacción durante 20 min adicionales. Pasado este tiempo, se añadieron hexanos (200 ml) a la mezcla de reacción y la solución heterogénea en bruto se concentró al vacío a un tercio del volumen. El proceso de la adición de hexanos y de concentración se repitió dos veces (300 ml de hexanos cada vez). Después de la última concentración, se añadieron hexanos (200 ml) y el sólido se retiró por filtración, enjuagando los hexanos (100 ml). El filtrado resultante transparente de color amarillo claro se concentró y purificó por cromatografía (columna de sílice Gold de 330 g; eluyendo con EtOAc/hexanos al 0-20%). El producto deseado eluye a EtOAc/hexanos a ~7%. Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron, dando isotiocianato de 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo (27,5 g, 139 mmol, rendimiento del 86 %) en forma de un líquido transparente incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 6,77 (s, 1 H), 4,54 (q, *J*=7,10 Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,44 (t, *J*=7,22 Hz, 3 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 1,16 min, $[M+H]^+$ = 196,1. El producto de acilisotiocianato se degrada con el paso del tiempo, y por lo tanto, se preparó una solución de 1,4-dioxano ~0.4 M y se congeló para evitar/frenar la descomposición. Esta solución se descongeló y usó directamente en las reacciones posteriores.

Intermedio 6

Hidrocloruro de (*E*)-1-(4-aminobut-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

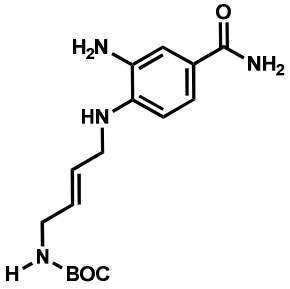


Etapa 1: (4-((4-carbamoil-2-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato de (*E*)-*terc*-butilo



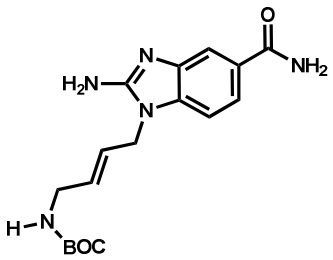
Una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzamida (10,0 g, 54,3 mmol), (4-aminobut-2-en-1-il)carbamato de (*E*)-*terc*-butilo (10,62 g, 57,0 mmol) y K_2CO_3 (15,01 g, 109 mmol) en DMSO (200 ml) se agitó a TA durante una noche. La reacción se vertió en agua (2000 ml) y se agitó durante 30 min. El sólido resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (18,3 g, 52,2 mmol, rendimiento del 96 %). CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,38 min, $[2M+H]^+$ = 700,5

Etapa 2: (4-((2-amino-4-carbamoilfenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato de (*E*)-*terc*-butilo



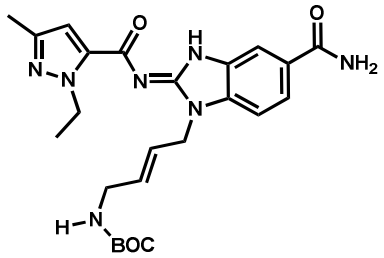
A (4-((4-carbamoil-2-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato de (*E*)-*terc*-butilo (18,3 g, 52,2 mmol) en DMF (300 ml) se le añadió dihidrato de cloruro estannoso (58,9 g, 261 mmol). Después de agitar a TA durante una noche, se añadió la reacción a $NaHCO_3$ ac. sat. (2000 ml), gota a gota, y se extrajo con EtOAc (5 X 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (16,5 g, 51,5 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,275 min, $[M\text{-}BOC+H]^+$ = 221,1

Etapa 3: (4-(2-amino-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)carbamato de (*E*)-*terc*-butilo



Una mezcla de (4-((2-amino-4-carbamoilfenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato de (*E*)-*terc*-butilo (16,5 g, 51,5 mmol) y bromuro de cianógeno (8,18 g, 77 mmol) en THF (200 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con $NaHCO_3$ ac. sat. (500 ml), y se extrajo con EtOAc (5 X 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con DCM en MeOH de 50:1 a 20:1 (+ 3 % de NH_4OH) para dar el compuesto del título (13,7 g, 39,7 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,150 min, $[M+H]^+$ = 346,1

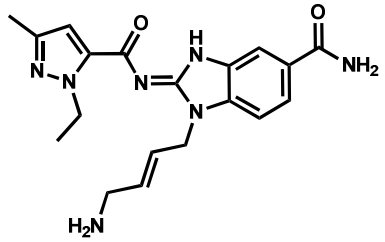
Etapa 4: (4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)carbamato de (*E*)-*terc*-butilo



Al ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (9,17 g, 59,5 mmol) en DCM (500 ml) a 0 °C se le añadió EDC (20,53 g, 107 mmol) y HOBT (18,22 g, 119 mmol). Después de 15 min, se añadió una mezcla de (4-(2-amino-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)carbamato de (*E*)-*terc*-butilo (13,7 g, 39,7 mmol) en DMF (50 ml), seguido de TEA (27,6 ml, 198 mmol). La reacción se calentó a TA, se agitó durante una noche y se concentró. El residuo se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 300 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con DCM:MeOH de 50:1 a 20:1 para dar el producto en bruto, que se lavó con DCM (300 ml) y se recogió por filtración para dar el compuesto del título (14,0 g, 29,1 mmol, rendimiento del 73 %) en forma de un

sólido de color blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,84 (s, 1 H), 8,00 - 7,97 (m, 2 H), 7,80 - 7,78 (m, 1 H), 7,49 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 6,95 (t, J=5,5 Hz, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 5,73 - 5,65 (m, 2 H), 4,83 (d, J=4,3 Hz, 2 H), 4,62 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 1,38 - 1,33 (m, 12 H); CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,409 min, $[M+H]^+$ = 482,0

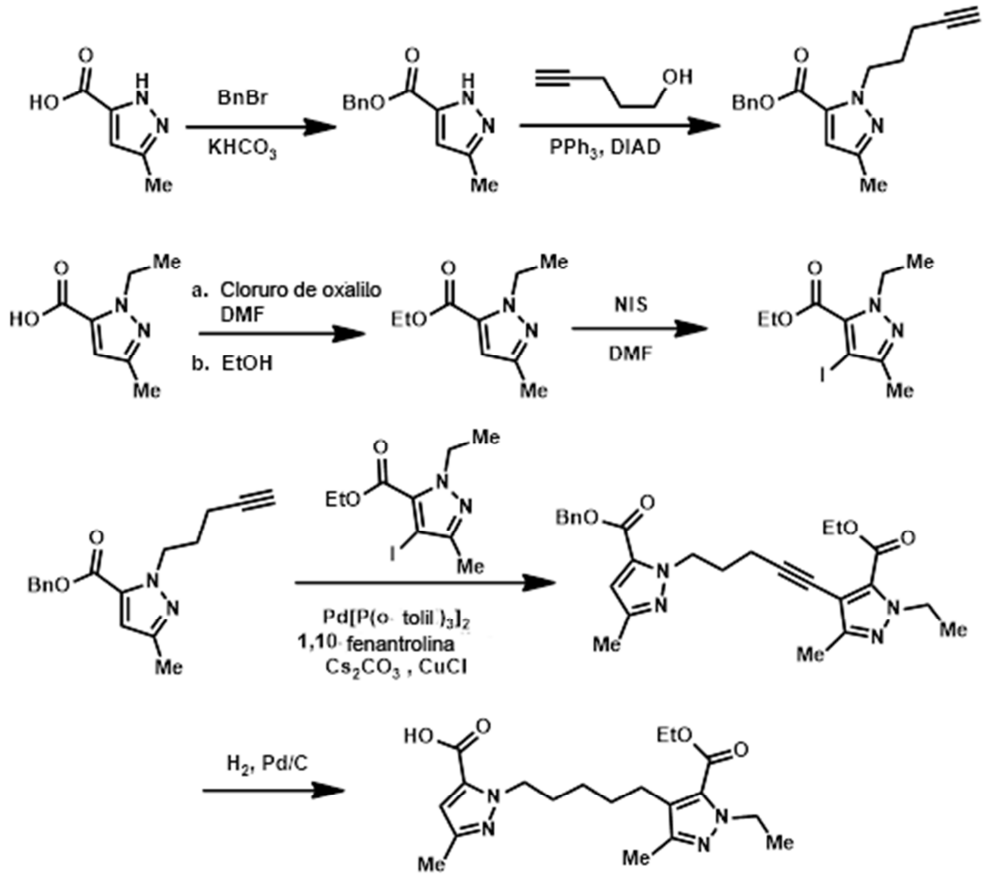
Etapa 5: Hidrocloruro de (*E*)-1-(4-aminobut-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



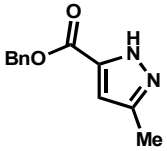
A una suspensión de (4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)carbamato de (*E*)-*terc*-butilo (3,00 g, 6,23 mmol) en dioxano (60 ml) se le añadió HCl 4N en dioxano (15,6 ml, 62,3 mmol), seguido de MeOH (15 ml) para disolver el sólido restante. Después de 30 min a TA, la mezcla de reacción se volvió nebulosa y se dejó en agitación durante aproximadamente 3 días. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con DCM para dar el compuesto del título (2,0 g, 4,8 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,97 – 8,09 (s. a., 1 H), 7,82 (d, J=8,11 Hz, 1 H), 7,50 (d, J=8,11 Hz, 1 H), 7,38 (s. a., 1 H), 6,70 (s, 1 H), 5,97 - 6,08 (m, 1 H), 5,68 - 5,80 (m, 1 H), 4,91 (d, J=4,31 Hz, 2 H), 4,60 (q, J=6,67 Hz, 2 H), 3,42 (s. a., 2 H), 2,18 (s, 3 H), 1,36 (t, J=6,97 Hz, 3 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,53 min, $[M+H]^+$ = 382,2

Intermedio 7

Ácido 1-(5-(5-(etoxicarbonil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)pentil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

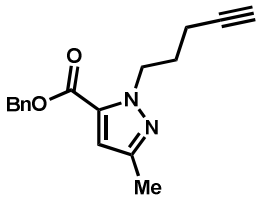


Etapa 1: 3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de bencilo



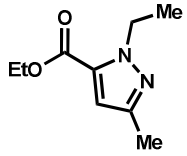
Una mezcla de ácido 3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (50 mg, 0,396 mmol) y $KHCO_3$ (47,6 mg, 0,476 mmol) en DMSO (2 ml) se agitó durante 30 min, y se añadió (bromometil) benceno (0,045 ml, 0,377 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a TA, se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. La mezcla se filtró y se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Combiflash, EtOAc en hexano al 0-50 %) para dar el compuesto del título (66 mg, 0,305 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,19 (s. a., 1 H) 7,34 - 7,48 (m, 5 H) 6,52 (s, 1 H) 5,29 (s, 2 H) 2,27 (s, 3 H). CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,86 min, $[M+H]^+$ = 216,9.

Etapa 2: 3-metil-1-(pent-4-in-1-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de bencilo



Una mezcla de DIAD (25,9 ml, 133 mmol) y trifenilfosfina (34,9 g, 133 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (600 ml) se agitó durante 30 min a 0 °C, y después se añadió pent-4-in-1-ol (11,36 ml, 122mmol). La mezcla se agitó durante 30 min, y se añadió 3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de bencilo (24 g, 111 mmol). Se dejó calentar hasta TA y se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc (1000 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo oleoso se trató con EtOAc al 10 % en hexano (500 ml), y se formó un precipitado de color blanco. El precipitado se filtró y se lavó con EtOAc al 10 % en hexano. Los filtrados combinados se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Combiflash, EtOAc en hexano al 0-15 %) para dar el compuesto del título (27,5 g, 97 mmol, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,34 - 7,47 (m, 5 H) 6,68 (s, 1 H) 5,33 (s, 2 H) 4,63 (t, *J*=7,03 Hz, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 2,19 - 2,26 (m, 2 H) 2,09 (quin, *J*=7,09 Hz, 2 H) 1,97 (s. a., 1 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 1,21 min, $[M+H]^+$ = 283,0.

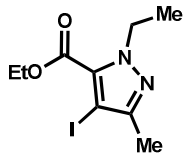
Etapa 3: 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



Cloruro de oxalilo (5,68 ml, 64,9 mmol) se añadió a una suspensión de ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (5 g, 32,4 mmol) en DCM (40 ml) a TA en atmósfera de N_2 y se añadieron dos gotas de DMF. La mezcla se agitó durante 2 horas a TA, se concentró y se secó al vacío. Se añadió etanol (50 ml, 856 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 hora a TA. La reacción se concentró y se secó al vacío para dar un aceite de color amarillo claro que se recogió en EtOAc (100 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y el residuo resultante e secó al vacío para dar el compuesto del título (5,5 g, 30,2 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 6,63 (s, 1 H) 4,56 (q, *J*=7,11 Hz, 2 H) 4,35 (q, *J*=7,11 Hz, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 1,44 (t, *J*=7,28 Hz, 3 H) 1,39 (t, *J*=7,28 Hz, 3 H). CLEM (Método CLEM

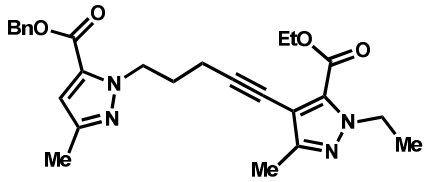
E): Tr = 0,81 min, $[M+H]^+$ = 183,1.

Etapa 4: 1-etil-4-yodo-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



Una mezcla de 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (5,5 g, 30,2 mmol) y NIS (8,15 g, 36,2 mmol) en DMF (100 ml) se calentó a 90 °C y se agitó durante 3 días en atmósfera de N_2. La reacción se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con $Na_2S_2O_3$ saturado, LiCl al 5 % y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (Combiflash, EtOAc en hexano al 0-7 %) para dar el compuesto del título (9,1 g, 29,5 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 4,57 (q, *J*=7,03 Hz, 2 H) 4,43 (q, *J*=7,03 Hz, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 1,45 - 1,50 (m, 3 H) 1,39 - 1,45 (m, 3 H). CLEM (Método CLEM D): Tr = 1,12 min, $[M+H]^+$ = 308,9.

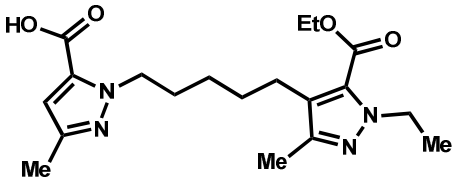
Etapa 5: 4-(5-(5-((benciloxi)carbonil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pent-1-in-1-il)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de 1-etilo



Un matraz que previamente se había purgado con nitrógeno se cargó con Cs_2CO_3 (23,08 g, 70,8 mmol), 1,10-fenantrolina (1,915 g, 10,63 mmol), cloruro de cobre(I) (0,175 g, 1,771 mmol), 3-metil-1-(pent-4-in-1-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de bencilo (10 g, 35,4 mmol), 1-etil-4-yodo-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (13,10 g, 42,5 mmol), $Pd[P(o\text{-}tolilo)_3]_2$ (0,760 g, 1,063 mmol), y tolueno desgasificado (100 ml). La mezcla se desgasificó durante 15 min, se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche (18 h) en atmósfera de N_2. La reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc. Los sólidos inorgánicos se filtraron y se lavaron con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-25%) para dar el compuesto del título (11,38 g, 24,60 mmol, rendimiento del 69,5 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,34 - 7,47 (m, 5 H) 6,68 (s, 1 H) 5,31 (s, 2 H) 4,67 (t, *J*=7,03 Hz, 2 H) 4,51 (q, *J*=7,19 Hz, 2 H) 4,39 (q, *J*=7,03 Hz, 2 H) 2,51 (t, *J*=7,28 Hz, 2 H) 2,31 (s, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 2,17 (t, *J*=7,15 Hz, 2 H) 1,40 (t, *J*=7,03 Hz, 6 H). CLEM (Método CLEM D): Tr

= 1,43 min, $[M+H]^+$ = 463,3.

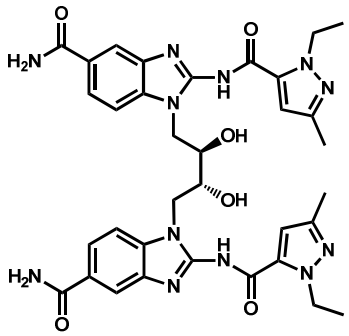
Etapa 6: Ácido 1-(5-(5-(etoxicarbonil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)pentil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

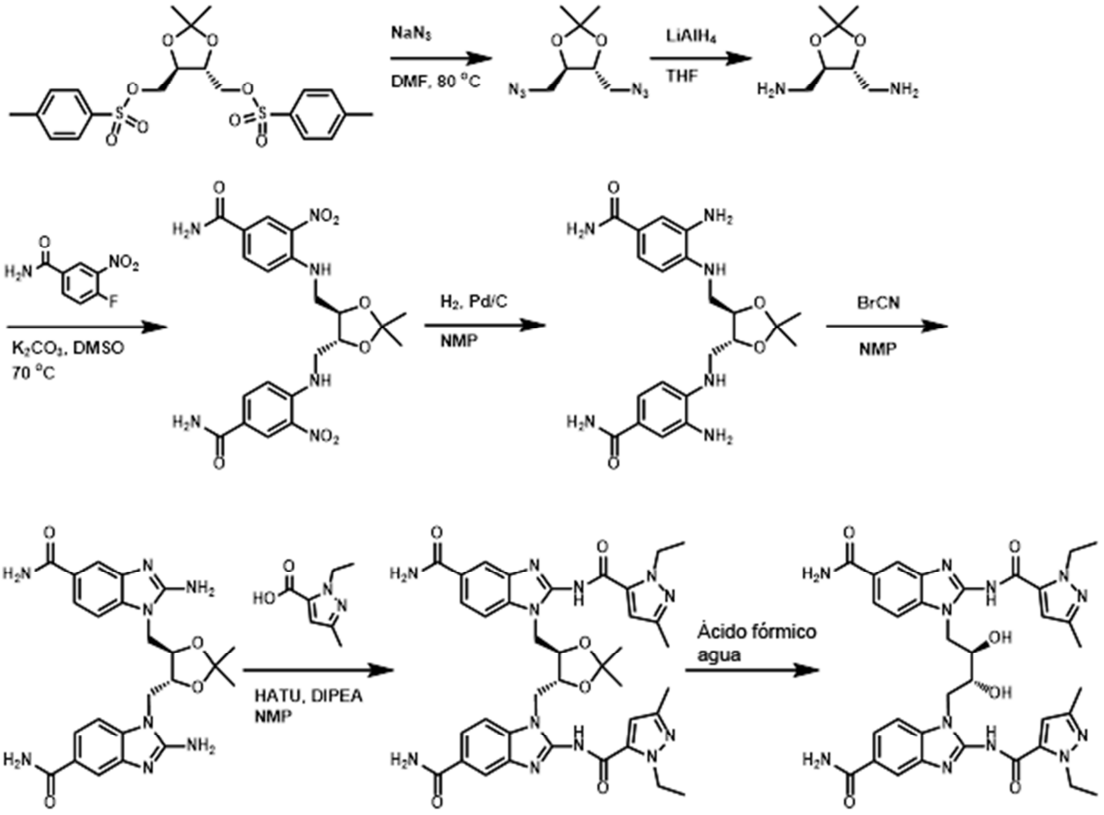


A un matraz cargado con 4-(5-(5-((benciloxi)carbonil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pent-1-in-1-il)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (11,3 g, 24,43 mmol) y Pd/C (2,60g, 2,443 mmol) se le añadió etanol (200 ml). El matraz se purgó con N_2, después hidrógeno (mediante un globo) y la mezcla se agitó en una atmósfera de H_2 durante una noche (18 h). Se filtró el catalizador y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (8,89 g, 23,62 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,14 (s. a., 1 H) 6,57 (s, 1 H) 4,33 - 4,43 (m, 4 H) 4,28 (m, J=7,09 Hz, 2 H) 2,51 - 2,56 (m, 2 H) 2,16 (s, 3 H) 2,10 (s, 3 H) 1,72 (m, J=7,34 Hz, 2H) 1,41 (m, J=7,58 Hz, 2 H) 1,25 - 1,31 (m, 6 H) 1,16 - 1,24 (m, 2 H). CLEM (Método CLEM D): Tr = 1,07 min, $[M+H]^+$ = 377,2.

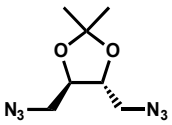
Ejemplo 1

1,1'-((2R,3R)-2,3-dihidroxibutano-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), sal del ácido 2-trifluoroacético



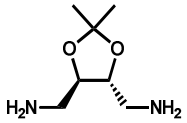


Etapa 1: (4R,5R)-4,5-bis(azidometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano



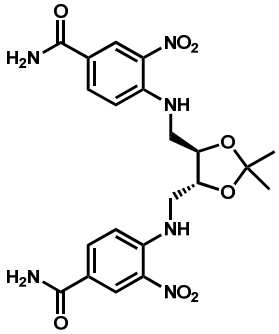
Una mezcla de ((4R,5R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-diil)bis(metilen) bis(4-metilbencenosulfonato) (3,874 g, 8,23 mmol) y azida sódica (1,338 g, 20,58 mmol) en DMF (20 ml) se calentó a 80 °C durante 15 h. La reacción se concentró al vacío para retirar la DMF y el residuo se disolvió en DCM/agua. La solución bifásica se transfirió a un embudo de separación y se separaron las capas. La capa de DCM se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo pálido (1,564 g; 7,37 mmol, rendimiento del 90%). RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 4,10 (dd, *J*=2,78, 1,26 Hz, 2 H) 3,55 - 3,66 (m, 2 H) 3,32 - 3,44 (m, 2 H) 1,51 (s, 6 H). CLEM (Método CLEM C): Tr=0,89 min, $[M+H]^+$ = 214,0

Etapa 2: ((4R,5R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-diil)dimetanamina



A una solución de (4R,5R)-4,5-bis(azidometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (1,561 g, 7,36 mmol) en THF seco (30 ml) a ta en un matraz de FR abierto de 250 ml se le añadió $LiAlH_4$ 2 M en THF (3,68 ml, 7,36 mmol) gota a gota durante 10 min. Después, se diluyó la reacción con THF (30 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. La reacción se inactivó mediante la adición de 1,24 ml de una solución acuosa saturada de Na_2SO_4 gota a gota a la reacción. La reacción inactivada de color amarillo se agitó durante 10 min y después se dejó reposar. El sólido resultante se retiró por filtración y el filtrado se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (977 mg, 6,1 mmol, rendimiento del 83%). RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,72 - 3,91 (m, 2 H) 2,71 - 3,11 (m, 4 H) 1,18 - 1,65 (m, 6 H). CLEM (Método CLEM C): Tr=0,11 min, $[M+H]^+$ = 161,0

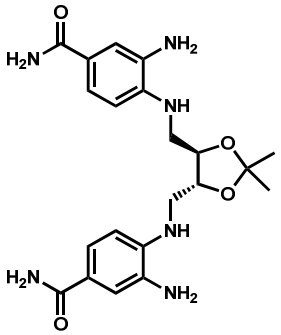
Etapa 3: 4,4'-((((4R,5R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-diil)bis(metilen))bis(azanodiil))bis(3-nitrobenzamida)



Una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzamida (2,233 g, 12,13 mmol), ((4R,5R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-diil)dimetanamina (0,9713 g, 6,06 mmol), y K_2CO_3 (1,843 g, 13,34 mmol) en DMSO (20 ml) se agitó a 70 °C durante 90 min. Se enfrió ligeramente la reacción y se diluyó con 200 ml de agua. La suspensión de color naranja resultante se agitó vigorosamente durante 60 min, se aisló por filtración, el sólido filtrado se secó en el embudo Buchner durante 20 min. El sólido ligeramente húmedo se transfirió a un vaso de precipitados que contenía Et_2O y se trituró adicionalmente el sólido con una espátula para retirar el exceso de agua del sólido. El sólido resultante se aisló por filtración, se transfirió a un matraz de FR de 250 ml, y se secó durante 3 días a 56 °C en un horno de vacío para dar el compuesto del título (2,31 g, 4,73 mmol, rendimiento del 78%) en forma de un polvo de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz,

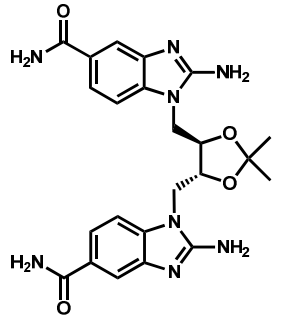
DMSO-d_6) δ ppm 8,66 (d, *J*=2,27 Hz, 2 H) 8,50 (t, *J*=5,56 Hz, 2 H) 7,98 - 8,10 (m, 4 H) 7,34 (s. a., 2 H) 7,19 (d, *J*=9,09 Hz, 2 H) 4,22 (s. a., 2 H) 3,64 - 3,86 (m, 4 H) 1,38 (s, 6 H). CLEM (Método CLEM C): Tr =0,78 min, $[M+H]^+$ = 489,2

Etapa 4: 4,4'-((((4R,5R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-diil)bis(metilen))bis(azanodiil))bis(3-aminobenzamida)



Una mezcla de 4,4'-((((4R,5R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-diil)bis(metilen)) bis(azanodiil))bis(3-nitrobenzamida) (2,293 g, 4,69 mmol) y Pd/C húmedo al 10% (230 mg) en NMP (25 ml) en un matraz de FR de 250 ml se evacuó y se colocó bajo un globo de hidrógeno durante 18 h a ta seguido de calentamiento a 80 °C durante 20 h. Después, se enfrió la reacción y se filtró a través de Celite® mientras se lavaba con 4 ml de NMP. El filtrado que contenía el producto se usó directamente en la reacción siguiente en forma de una solución en NMP. CLEM (Método CLEM C): Tr=0,50 min, $[M+H]^+$ = 429,2

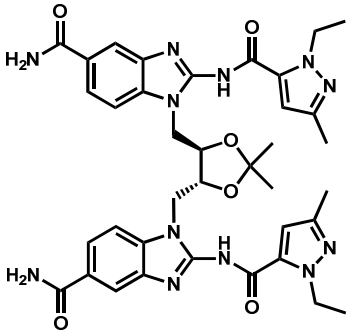
Etapa 5: 1,1'-(((4R,5R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-diil)bis(metilen))bis(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), 2 hidrobromuro



Una solución de 4,4'-((((4R,5R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-diil)bis(metilen))-bis(azanodiil))bis(3-aminobenzamida) (1,0 g, 2,334 mmol) en NMP (16 ml) se trató con bromuro de cianógeno (0,618 g, 5,83 mmol) y la reacción homogénea se agitó a ta durante 3 h. Se añadió a la reacción bromuro de cianógeno adicional (0.618 g) y se agitó la reacción durante 18 h a ta. Se añadió bromuro de cianógeno adicional (1,236 g, 5,0 equiv.) y se agitó

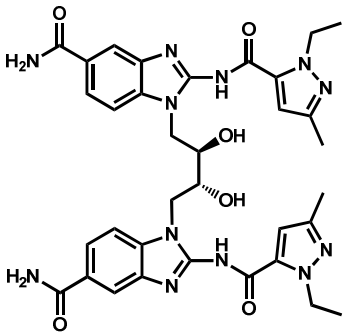
la reacción a ta. Después de 5,5 h, la reacción se calentó a 72 °C durante 55 min, se enfrió, y se diluyó con 160 ml de EtOAc. La suspensión resultante se agitó durante 20 min y el sólido se aisló por filtración lavando con EtOAc. El sólido higroscópico de color verde oscuro resultante se transfirió a un vial y se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 3 días para dar el producto del título (1,35 g, 2,11 mmol, rendimiento del 90%) en forma de un sólido de color pardo oscuro. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,99 (s. a., 1 H) 8,87 (s. a., 3 H) 8,10 (s. a., 2 H) 7,85 - 7,91 (m, 4 H) 7,68 (d, J=9,09 Hz, 2 H) 7,49 (s. a., 2 H) 4,69 - 4,76 (m, 2 H) 4,55 - 4,63 (m, 2 H) 4,36 (s. a., 2 H) 1,25 (s, 6 H). CLEM (Método CLEM C): Tr=0,40 min, $[M+H]^+$ = 479,2

Etapa 6: 1,1'-(((4R,5R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-diil)bis(metilen))bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), sal del ácido 2-trifluoroacético



Una mezcla de 1,1'-(((4R,5R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-diil)bis(metilen))bis(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), 2 hidrobromuro (0,6647 g, 1,038 mmol), ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (0,32 g, 2,076 mmol), HATU (0,868 g, 2,284 mmol), y DIPEA (1,088 ml, 6,23 mmol) en NMP (4 ml) se calentó a 140 °C durante 30 min en un reactor de microondas. La reacción se purificó directamente mediante HPLC en fase reversa (Gilson®, MeCN al 13-43%/TFA en agua al 0,1%, gradiente de 15 min, columna Luna). Se combinaron las fases deseadas, se concentraron al vacío, y se sometieron a alto vacío durante 15 h para dar el producto del título (140,0 mg, 0,143 mmol, rendimiento del 13,7%) en forma de un sólido de color verde oscuro. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,94 (s. a., 2 H) 7,98 (s, 4 H) 7,66 - 7,76 (m, 2 H) 7,47 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 7,38 (s. a., 2 H) 6,86 (s, 2 H) 4,75 (d, J=10,11 Hz, 2 H) 4,55 - 4,69 (m, 6 H) 4,40 (s. a., 2 H) 2,05 (s, 6 H) 1,37 (t, J=7,20 Hz, 6 H) 1,14 (s, 6 H). CLEM (Método CLEM C): Tr=0,84 min, $[M+H]^+$ = 751,6

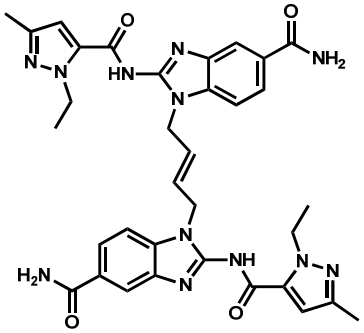
Etapa 7: 1,1'-((2R,3R)-2,3-dihidroxibutano-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), sal del ácido 2-trifluoroacético

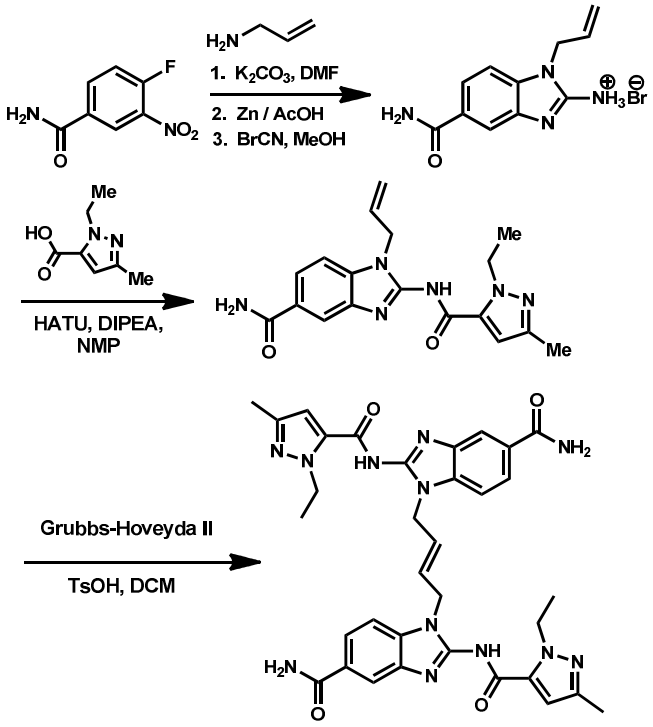


1,1'-(((4R,5R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-diil)bis(metilen))bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), sal del ácido 2-trifluoroacético (113,8 mg, 0,116 mmol) se disolvió en ácido fórmico (3,0 ml) y agua (0,3 ml) y se agito a ta durante 4 días. La reacción se concentró al vacío a ta para dar un sólido de color verde. El sólido en bruto se diluyó con 1,4 ml de DMSO y se purificó mediante HPLC (Gilson® Autoprep, columna Luna ácida, MeCn al 5-35%: TFA al 0,1% en agua, gradiente de 7 min). Las fracciones deseadas se concentraron al vacío y se colocaron a alto vacío durante 3 días para dar 1,1'-((2R,3R)-2,3-dihidroxibutano-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), sal del ácido 2-trifluoroacético (27 mg, 0,029mmol, rendimiento del 24,7%) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,89 (s. a., 2 H) 8,00 (s, 4 H) 7,79 (d, J=8,34 Hz, 2 H) 7,55 (d, J=8,34 Hz, 2 H) 7,35 (s. a., 2 H) 6,59 (s, 2 H) 5,50 (s. a., 2H), 4,51 - 4,67 (m, 4 H) 4,27 - 4,47 (m, 4 H) 4,09 (s. a., 2 H) 2,09 (s, 6 H) 1,32 (t, J=7,07 Hz, 6 H). CLEM (Método CLEM C): tr = 0,67 min, $[M+H]^+$ = 711,6.

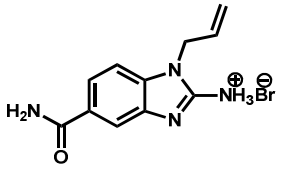
Ejemplo 2

(E)-1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida)





Etapa 1: 1-alil-2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, hidrobromuro

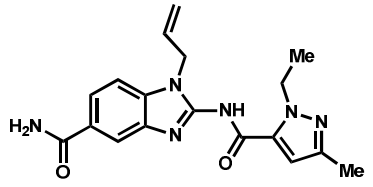


A una solución de 4-fluoro-3-nitrobenzamida (10,0 g, 54,3 mmol) en DMF (60 ml) se le añadió alilamina (36,6 ml, 489 mmol) gota a gota a ta y la mezcla se agitó durante 5 min. Después de este periodo, se añadió K_2CO_3 (15,01 g, 109 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a ta durante 30 min. Después se retiró la DMF al vacío, el residuo se suspendió en 500 ml de agua, el precipitado de color naranja resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó al vacío.

El precipitado anterior se disolvió en AcOH (600,0 ml), el matraz se colocó en un baño de agua a 20 °C, y se añadió cinc (10,65 g, 163 mmol) cuidadosamente en porciones pequeñas. La reacción se controló por CLEM y se añadió cinc adicional (aproximadamente 3 equiv.) en pequeñas porciones según fuese necesario hasta que se completó la reducción. Tras completarse la reacción por CLEM, los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo de evaporación se recogió en DCM (500 ml) y EtOH (150 ml) y se lavó con K_2CO_3 ac. al 15% (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío.

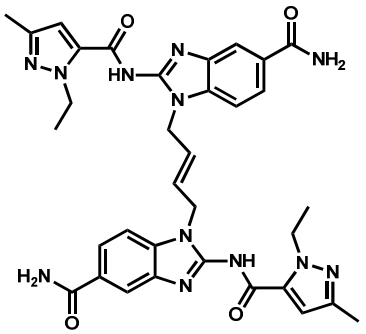
El residuo de evaporación anterior se disolvió en MeOH (200,0 ml), se añadió bromuro de cianógeno en CH_3CN (11,95 ml, 59,7 mmol) rápidamente en una porción, y la mezcla se agitó a ta durante 18 h. Después de este periodo, la mezcla de reacción se concentró al vacío, después se disolvió de nuevo en MeOH (200,0 ml). Se añadió una mezcla de tolueno (100 ml) y CH_3CN (100 ml) y la mezcla resultante se concentró a sequedad a 40 °C (0-1 mbar) y se secó al vacío durante 16 h para dar 1-allil-2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, hidrobromuro (11,3 g, 38,0 mmol, rendimiento del 70,0%) en forma de un polvo de color púrpura oscuro. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,83 (s, 2 H), 8,07 (s. a., 1 H), 7,88 (d, J=1,00 Hz, 1 H), 7,82 (dd, J=8,41, 1,38 Hz, 1 H), 7,52 (d, J=8,53 Hz, 1 H), 7,43 (s. a., 1 H), 5,87 - 6,02 (m, 1 H), 5,25 (dd, J=10,42, 0,88 Hz, 1 H), 5,17 (dd, J=17,32, 1,00 Hz, 1 H), 4,84 (d, J=5,02 Hz, 2 H); CLEM (Método CLEM C): Tr = 0,38 min, $[M+H]^+$ = 216,9.

Etapa 2: 1-allil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



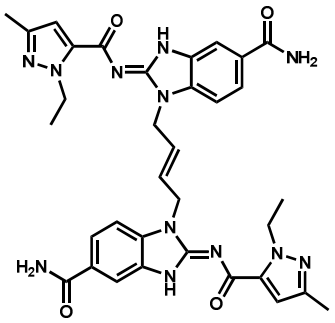
Se cargó un matraz de FR de 100 ml con 1-allil-2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, hidrobromuro (2,5 g, 8,41 mmol), HATU (3,52 g, 9,25 mmol), ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (1,427 g, 9,25 mmol), y NMP (25 ml). Después de 1 minuto de agitación a ta, se añadió DIPEA (7,33 ml, 42,1 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 40 h. Después de este periodo, se añadieron 2,0 ml de agua y la mezcla se agitó durante 30 min a ta. Después se vertió en 500 ml de agua enfriada en hielo y se agitó vigorosamente durante 1 h. El sólido de color púrpura oscuro se filtró, se añadió salmuera (100 ml), y la siguiente recolección de un precipitado ligeramente más claro se filtró. El filtrado resultante de color rosa claro se dejó reposar a ta durante 4 días, tras los cuales el precipitado de color rosa más claro se precipitó de la solución. Este precipitado final se filtró, se lavó con agua, y se secó al aire para dar 1-allil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (1,88 g, 5,33 mmol, rendimiento del 63,4%) en forma de un polvo de color rosa pálido. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,84 (s. a., 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,96 (s. a., 1 H), 7,78 (dd, J=8,44, 1,59 Hz, 1 H), 7,46 (d, J=8,31 Hz, 1 H), 7,32 (s. a., 1 H), 6,66 (s, 1 H), 5,94 - 6,05 (m, 1 H), 5,21 (dd, J=10,27, 1,22 Hz, 1 H), 5,15 (dd, J=17,12, 1,22 Hz, 1 H), 4,86 (d, J=5,14 Hz, 2 H), 4,61 (q, J=6,93 Hz, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 1,35 (t, J=7,09 Hz, 3 H) CLEM (Método CLEM E): Tr = 0,75 min, $[M+H]^+$ = 353,2.

Etapa 3: (E)-1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida)



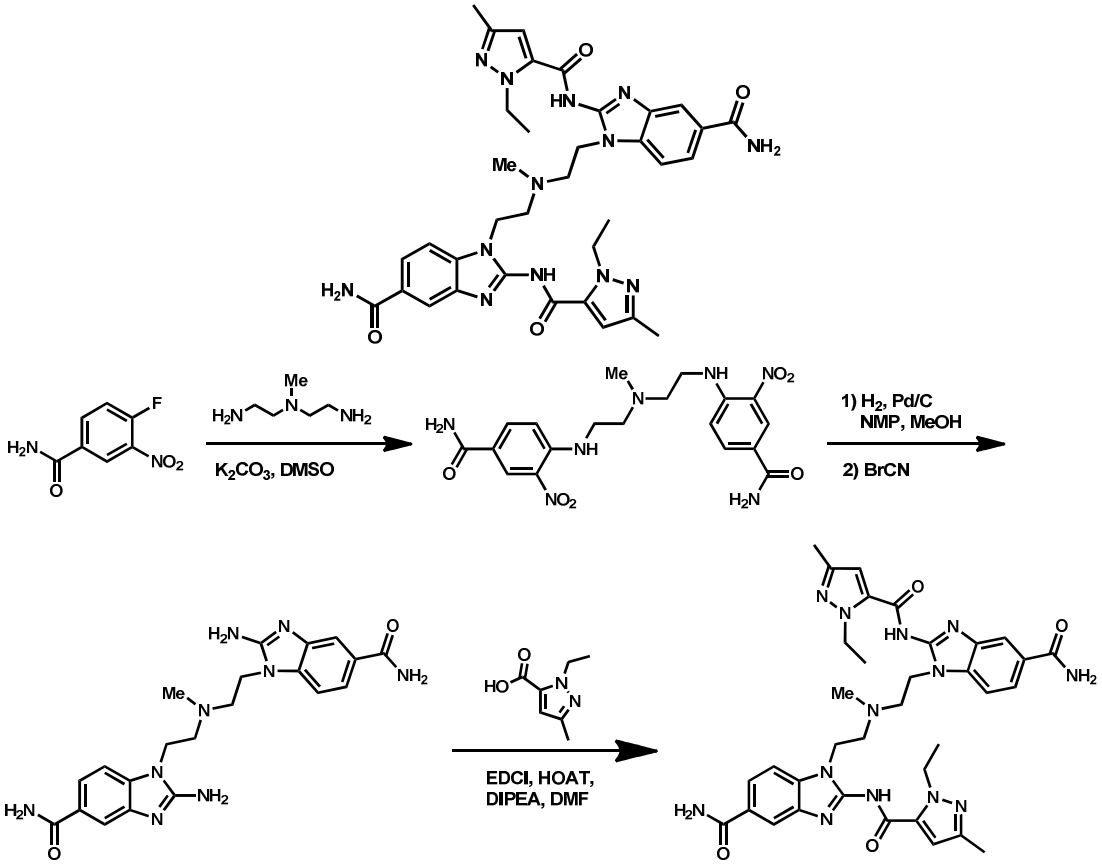
A una solución de 1-allil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (70 mg, 0,199 mmol) en DCM (1,0 ml) y MeOH (1,0 ml) se le añadió gota a gota una solución de monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (37,8 mg, 0,199 mmol) en MeOH (1.0 ml) y la solución resultante transparente se concentró al vacío. El residuo de evaporación vítreo se agitó con DCM (4,0 ml) hasta que se obtuvo una suspensión lechosa. Se añadió catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (18,67 mg, 0,030 mmol) en un tubo sellado de 5 ml Biotage® en atmósfera de N_2. Después, se añadió la suspensión lechosa anterior y la mezcla se calentó a 80 °C durante 4 h en un reactor de microondas. Después de este periodo, se añadieron 5,0 ml de MeOH, seguido de una solución de KHMDS 1,0 M en THF (0,25 ml) en MeOH (1,0 ml). La mezcla se agitó durante 5 min a ta, se concentró al vacío, y se sometió a cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho de gel de sílice de 25 g Biotage® Ultra SNAP; gradiente de MeOH/DCM al 0-40%) para dar un sólido de color blanco-verdoso. Después, se lavó el sólido con 0,2 ml de MeOH para retirar el residuo de rutenio de color verde oscuro para dar (E)-1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) (14 mg, 0,02 mmol, rendimiento del 19,8%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,82 (s. a., 2 H), 7,97 (s, 2 H), 7,94 (s. a., 2 H), 7,71 (dd, J=8,34, 1,26 Hz, 2 H), 7,44 (d, J=8,34 Hz, 2 H), 7,34 (s. a., 2 H), 6,55 (s, 2 H), 5,93 (s. a., 2 H), 4,83 (s. a., 4 H), 4,53 (q, J=6,82 Hz, 4 H), 2,12 (s, 6 H), 1,27 (t, J=7,07 Hz, 6 H); CLEM (Método CLEM C): Tr = 0,79 min, $[M+H]^+$ = 677,5.

El compuesto preparado mediante el proceso anterior puede existir en una forma tautomérica o isomérica, por ejemplo, en forma de (2E,2'E)-1,1'-((E)-but-2-eno-1,4-diil)bis(2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida)



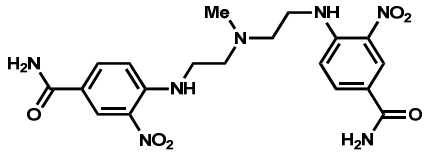
Ejemplo 3

1,1'-((Metilazanodiil)bis(etano-2,1-diil))bis(2-(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxamida), sal del ácido trifluoroacético



Etapa 1:

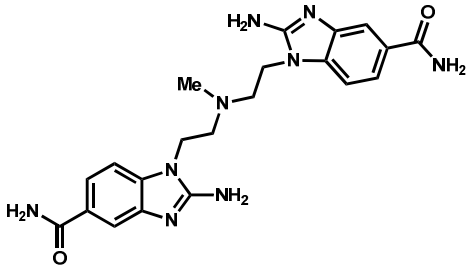
4,4'-(((Metilazanodiil)bis(etano-2,1-diil))bis(azanodiil))bis(3-nitrobenzamida)



Una mezcla de N^1-(2-aminoetil)-N^1-metiletano-1,2-diamina (0,318 g, 2,72 mmol), K_2CO_3 (1,501 g, 10,86 mmol) y 4-fluoro-3-nitrobenzamida (1 g, 5,43 mmol) en DMSO (20 ml) se agitó a ta durante una noche. Se añadió agua y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar 4,4'-(((metilazanodiil)bis(etano-2,1-diil))bis(azanodiil))bis(3-nitrobenzamida) (800 mg, 1,62 mmol, rendimiento del 59,6%) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,01 min, $[M+H]^+$ = 446.

Etapa 2:

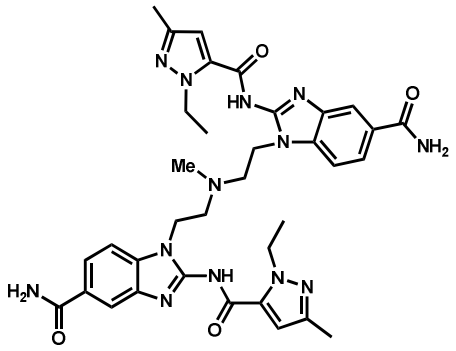
1,1'-((Metilazanodiil)bis(etano-2,1-diil))bis(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxamida)



4,4'-(((Metilazanodiil)bis(etano-2,1-diil))bis(azanodiil))bis(3-nitrobenzamida) (700 mg, 1,572 mmol) y Pd/C al 10% (84 mg, 0,079 mmol) en NMP (20 ml) y MeOH (30 ml) se agitaron en una atmósfera de gas hidrógeno a ta durante una noche. El catalizador se retiró por filtración y el MeOH se retiró a presión reducida. Bromuro de cianógeno (416 mg, 3,93 mmol) se añadió posteriormente y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 h. Se añadió Et_2O y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar 1,1'-((metilazanodiil)bis(etano-2,1-diil))bis(2-amino-benzo-1*H*-[*d*]imidazol-5-carboxamida) (500 mg, 1,03 mmol, rendimiento del 65,8%) en forma de un sólido de color rojo. CLEM (Método CLEM A): Tr = 0,94 min, $[M+H]^+$ = 435,8.

Etapa 3:

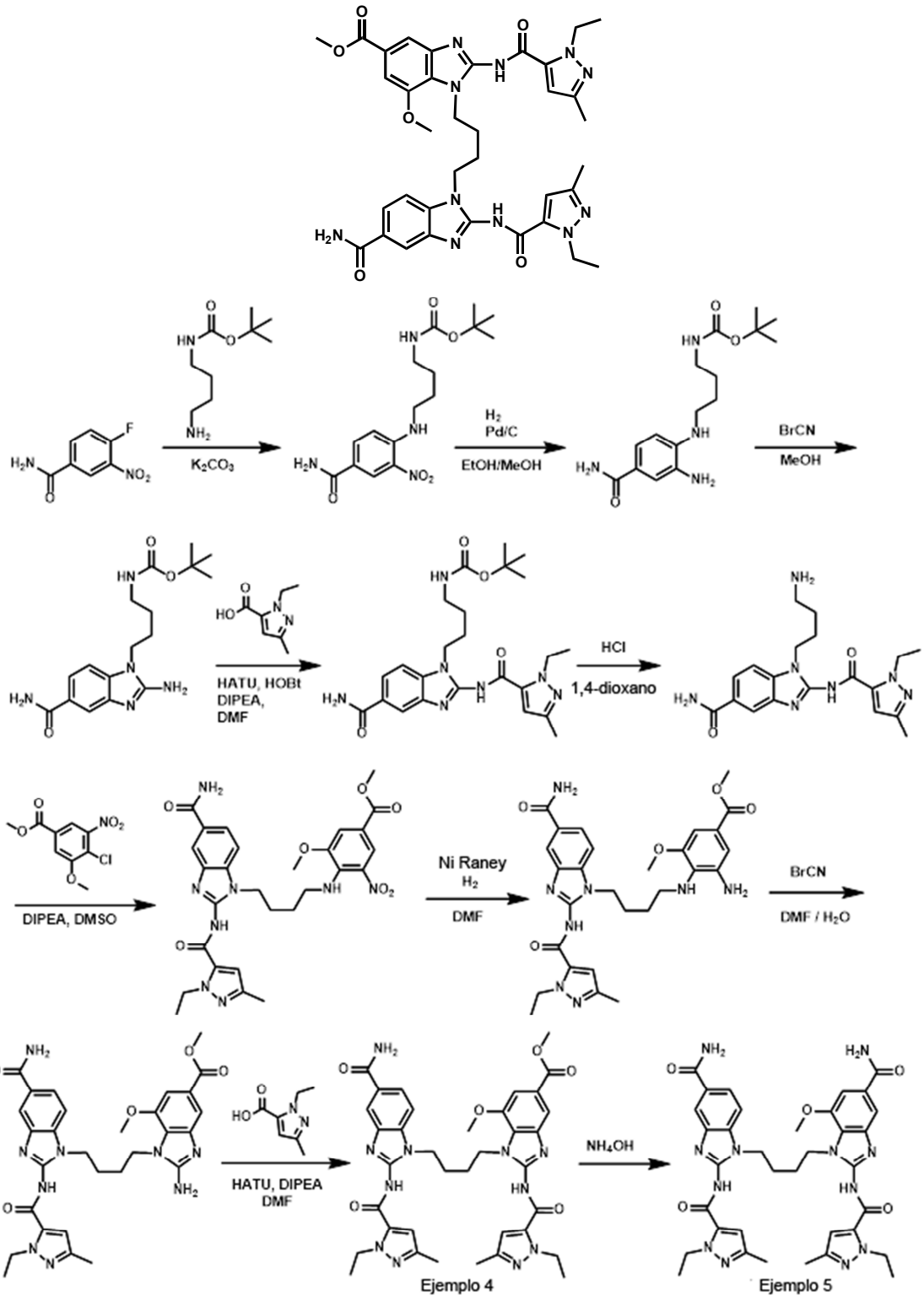
1,1'-((Metilazanodiil)bis(etano-2,1-diil))bis(2-(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxamida), sal del ácido trifluoroacético



A una mezcla de 1,1'-((metilazanodiil)bis(etano-2,1-diil))bis(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxamida) (300 mg, 0,689 mmol), ácido 1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (212 mg, 1,378 mmol), HOAt (281 mg, 2,067 mmol) e hidrocloruro de EDC (396 mg, 2,067 mmol) en DMF (25 ml) se le añadió DIPEA (267 mg, 2,067 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3 × 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep (columna C18 Gilson®, Gemini®, gradiente de MeCN:H_2O TFA al 0,1% al 35-95%) para dar 1,1'-((metilazanodiil)bis(etano-2,1-diil))bis(2-(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxamida), sal del ácido trifluoroacético (130 mg, 0,18 mmol, rendimiento del 26%) en forma de un sólido de color gris. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,82 (s, 1H), 7,98 (s, 4H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (s, 2H), 7,37 (s, 2H), 6,59 (s, 2H), 4,56 (d, J = 6,7 Hz, 4H), 4,18 (s, 4H), 3,35 (s, 8H), 2,09 (s, 6H), 1,32 -1,25 (m, 6H). CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,14 min, $[M+H]^+$ = 708.

Ejemplo 4

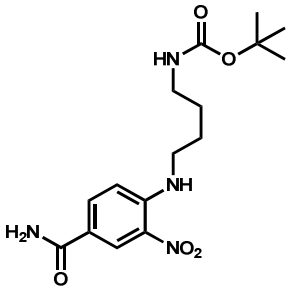
1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo



Ejemplo 4

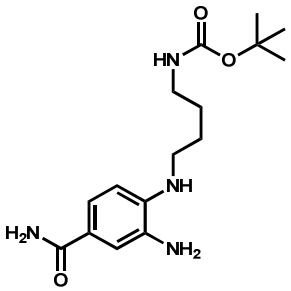
Ejemplo 5

Etapa 1: (4-((4-carbamoil-2-nitrofenil)amino)butil)carbamato de *terc*-butilo



Una mezcla de (4-aminobutil)carbamato de *terc*-butilo (5,00 g, 26,6 mmol), 4-fluoro-3-nitrobenzamida (4,89 g, 26,6 mmol), y K_2CO_3 (4,04 g, 29,2 mmol) en DMSO (25 ml) se agitó a 70 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a ta y se diluyó lentamente con 125 ml de agua a través del embudo de adición. El sólido resultante se aisló por filtración, se secó en un embudo Buchner, y se colocó en un horno de vacío a 56 °C durante 3 días para dar el compuesto del título (9,2 g, 26,1mmol, rendimiento del 98%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,67 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 8,40 (t, J=5,43 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=6,82 Hz, 2 H) 7,30 (s. a., 1 H) 7,12 (d, J=9,09 Hz, 1 H) 6,87 (s. a., 1 H) 3,42 (q, J=6,57 Hz, 2 H) 2,91 - 3,01 (m, 2 H) 1,60 (d, J=6,57 Hz, 2 H) 1,43 - 1,54 (m, 2 H) 1,38 (s, 9 H). CLEM (Método CLEM C): Tr=0,86 min, $[M+H]^+$ = 353.

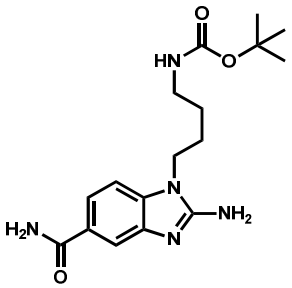
Etapa 2: (4-((2-amino-4-carbamoilfenil)amino)butil)carbamato de *terc*-butilo



Se cargó un matraz de FR de 500 ml con (4-((4-carbamoil-2-nitrofenil)amino)butil)carbamato de *terc*-butilo (9,2 g, 26,1 mmol), Pd/C al 10% (0,920 g, 8,64 mmol) (tipo húmedo de Degussa), EtOH (100 ml) y MeOH (100 ml). Se evacuó el matraz y se colocó bajo un globo de hidrógeno con agitación. Se colocó un condensador sobre el matraz y se colocó el globo de hidrógeno por encima del condensador. La mezcla se agitó a ta durante 20 h, después se evacuó el matraz y se filtró la suspensión a través de un lecho de Celite® usando EtOH para ayudar en el aclarado. El filtrado se concentró al vacío y se colocó a alto vacío para dar el compuesto del título (8,4 g, 26,1 mmol, rendimiento del 100%) en forma de un sólido de color negro. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,44 (s. a., 1 H) 7,04 - 7,15 (m,

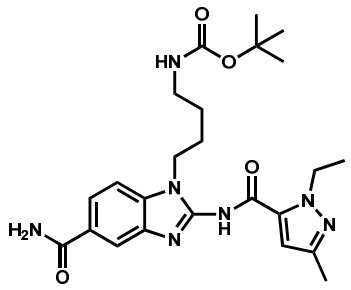
2 H) 6,85 (t, *J*=5,43 Hz, 1 H) 6,74 (s. a., 1 H) 6,37 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 4,89 (t, *J*=5,18 Hz, 1 H) 4,60 (s. a., 2 H) 3,07 (q, *J*=6,48 Hz, 2 H) 2,97 (q, *J*=6,40 Hz, 2 H) 1,45 - 1,64 (m, 4 H) 1,39 (s, 9 H). CLEM (Método CLEM C): Tr=0,68 min, $[M+H]^+$ = 323,1

Etapa 3: (4-(2-amino-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo, hidrobromuro



(4-((2-amino-4-carbamoilfenil)amino)butil)carbamato de *terc*-butilo (8,40 g, 26,1 mmol) se disolvió en MeOH (110 ml) y se añadió una solución de bromuro de cianógeno 5M en CH_3CN (5,73 ml, 28,7 mmol) mediante una jeringa. Se tapó la reacción oscura y se agitó durante 15 h a ta. La reacción se concentró al vacío y se colocó a alto vacío para dar el compuesto del título (11,17 g, 26,1 mmol, rendimiento del 100%) en forma de un sólido de color oscuro. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,85 (s. a., 1 H) 8,74 (s. a., 2 H) 8,08 (s. a., 1 H) 7,80 - 7,90 (m, 2 H) 7,64 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,44 (s. a., 1 H) 6,89 (t, *J*=5,56 Hz, 1 H) 4,15 (t, *J*=7,20 Hz, 2 H) 2,96 (q, *J*=6,32 Hz, 2 H) 1,66 (d, *J*=7,07 Hz, 2 H) 1,42 - 1,50 (m, 2 H) 1,38 (s, 9 H). CLEM (Método CLEM C): Tr=0,62 min, $[M+H]^+$ = 348,1

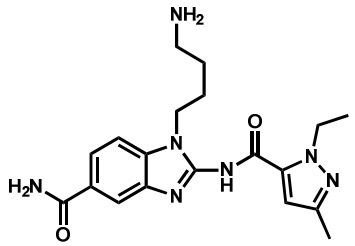
Etapa 4: (4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo



Una mezcla de (4-(2-amino-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo, hidrobromuro (11,17 g, 26,1 mmol), ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (4,82 g, 31,3 mmol), HATU (11,90 g, 31,3 mmol), DIPEA (18,22 ml, 104 mmol), y HOBt (1,997 g, 13,04 mmol) en DMF (100 ml) se agitó a ta durante 21 h. La reacción se diluyó con 300 ml de agua y 300 ml de EtOAc, se transfirió a un embudo de separación, y se separaron las capas

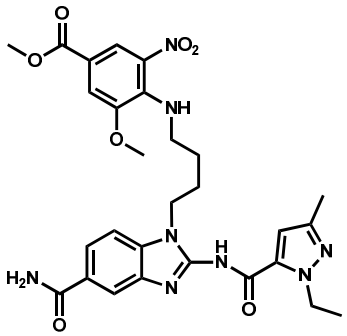
y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con NH_4Cl saturado (2 x 200 ml), agua (1 x 200 ml), y salmuera (2 x 200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró al vacío, y se colocó a alto vacío. El sólido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Isco® Combiflash, MeOH: DCM al 0-20%, columna de 330 g, cargada en 50 ml de DCM). Se combinaron las fracciones deseadas, se concentraron al vacío, y se colocaron a alto vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color púrpura, (9,53 g, 19,71 mmol, rendimiento del 76%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,85 (s, 1 H) 8,01 (s. a., 2 H) 7,81 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,36 (s. a., 1 H) 6,80 - 6,86 (m, 1 H) 6,68 (s, 1 H) 4,64 (q, J=6,82 Hz, 2 H) 4,23 (t, J=6,44 Hz, 2 H) 2,98 (d, J=5,81 Hz, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 1,76 (d, J=6,57 Hz, 2 H) 1,40 - 1,48 (m, 2 H) 1,30 - 1,40 (m, 13 H). CLEM (Método CLEM C): Tr=0,89 min, $[M+H]^+$ = 484,3

Etapa 5: 1-(4-aminobutil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, 2 hidrocloruro



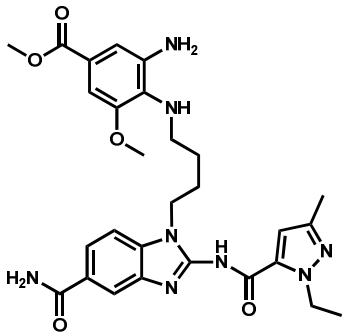
Un matraz de FR de 500 ml enfriado en hielo que contenía (4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo (9,53 g, 19,71 mmol) se trató con HCl 4M en 1,4-dioxano (42,0 ml, 168 mmol). Se retiró el baño de hielo y la suspensión de color púrpura se agitó a ta durante 2,5 h. Después, se concentró la reacción al vacío, se colocó a alto vacío, y el sólido resultante se colocó en un horno de vacío a 50 ^{o}C durante 15 h y se enfrió a alto vacío para dar el compuesto del título impuro en forma de un sólido de color gris que también contenía 1,4-dioxano (11,89 gramos, asumidos 19,7 mmol, rendimiento del 100 %). El material se usó tal cual sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,91 (s. a., 1 H) 8,03 (d, J=1,26 Hz, 2 H) 7,77 - 7,87 (m, 4 H) 7,62 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,38 (s. a., 1 H) 6,70 (s, 1 H) 6-5 ppm (s. a., 1H), 4,63 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 4,28 (t, J=6,57 Hz, 2 H) 2,77 - 2,87 (m, 2 H) 2,20 (s, 3 H) 1,81 - 1,91 (m, 2 H) 1,52 - 1,60 (m, 2 H) 1,38 (t, J=7,07 Hz, 3 H). CLEM (Método CLEM C): Tr=0,60 min, $[M+H]^+$ = 384,2

Etapa 6: 4-((4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)amino)-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo



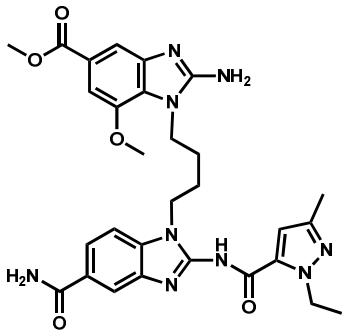
Un matraz de FR de 3 bocas de 250 ml equipado con un condensador, una gran barra de agitación, y un termómetro interno se cargó con 1-(4-aminobutil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, 2 hidrocloruro (9,38 g, 20,55 mmol) y 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (5,048 g, 20,55 mmol). Se añadió DMSO (50 ml) seguido de DIPEA (17,95 ml, 103 mmol) y la suspensión de color oscuro se calentó a 100 ^{o}C durante aproximadamente 24 h, se enfrió, y se añadió gota a gota a 500 ml de agua en agitación. Después de que se completara la adición, la suspensión resultante de color naranja se agitó durante 20 min y se filtró. La pasta aislada de color naranja-rojo se lavó con agua y hexanos, se secó en el embudo Buchner, y después en un horno de vacío a 56 ^{o}C durante 20 h. El sólido rojizo se trituró después con Et_2O (60 ml) y se aisló por filtración. Se repitió la trituración y la filtración. El sólido resultante se colocó en un horno de vacío a 56 ^{o}C durante 3 días para dar el compuesto del título (11,17 g, 18,85 mmol, rendimiento del 92%) en forma de un sólido de color rojizo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,78 (s. a., 1 H) 8,12 (s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 7,93 (d, J=7,53 Hz, 2 H) 7,79 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,31 (s. a., 1 H) 6,60 (s, 1 H) 4,60 (d, J=7,03 Hz, 2 H) 4,23 (s. a., 2 H) 3,84 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 3,53 (d, J=5,77 Hz, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 1,82 (s. a., 2 H) 1,62 (s. a., 2 H) 1,35 (t, J=7,03 Hz, 3 H). CLEM (Método CLEM D): Tr=0,67 min, $[M+H]^+$ = 711,6

Etapa 7: 3-amino-4-((4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)amino)-5-metoxibenzoato de metilo



4-((4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)amino)-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (5,0 g, 8m44 mmol) se disolvió principalmente en DMF (50 ml) con agitación a ta en un matraz de FR de 250 ml. Se añadió níquel Raney (níquel Raney 2800 en agua, aproximadamente 10 ml de suspensión, Aldrich) y se añadió un condensador sobre el matraz. Se colocó un adaptador de llave de paso de 3 vías con un globo de hidrógeno acoplado sobre el condensador y se evacuó el conjunto, se rellenó con hidrógeno, se evacuó, y finalmente se rellenó con hidrógeno. La reacción se calentó a 70 ^{o}C durante 7 h. Se añadieron 8 ml adicionales de suspensión de níquel Raney y la reacción se calentó a 70 ^{o}C durante 14 h. Se enfrió la reacción y se filtró a través de Celite® mientras se lavaba con DMF. El filtrado, una solución de aprox. 100 ml de DMF y 20 ml de agua de la suspensión de níquel Raney, que contenía el producto deseado se usó como solución directamente en la reacción siguiente. Se asume un rendimiento cuantitativo. CLEM (Método CLEM D): Tr=0,73 min, $[M+H]^+$ = 563,4

Etapa 8: 2-amino-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo, hidrobromuro

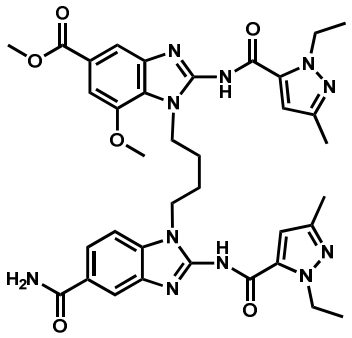


Se trató 3-amino-4-((4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)amino)-5-metoxibenzoato de metilo (solución en DMF/agua de la

etapa anterior) con bromuro de cianógeno 5M en CH_3CN (1,875 ml, 9,37 mmol) y la solución resultante se agitó a ta durante 22 h. La reacción se concentró al vacío y se colocó a alto vacío para dar un semisólido de color pardo. El semisólido se trituró con EtOAc, se agitó vigorosamente durante 30 min, y el sólido resultante se aisló por filtración y se secó en un embudo Buchner para dar el compuesto del título impuro en forma de un sólido de color castaño (5,08 g). Este material impuro se usó sin purificación. CLEM (Método CLEM D): Tr=0,72 min, $[M+H]^+$ = 588,5.

Ejemplo 4

Etapa 9: 1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo

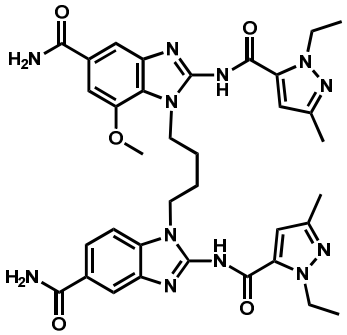


Una mezcla de 2-amino-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo, hidrobromuro (5,073 g, 7,59 mmol), ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (1,287 g, 8,35 mmol), HATU (3,46 g, 9,11 mmol), y DIPEA (3,98 ml, 22,76 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a ta durante 17 h. La reacción se concentró al vacío, después, el residuo resultante se trituró con agua (100 ml) y se agitó durante 30 min. La suspensión resultante se filtró y secó parcialmente en un embudo Buchner para dar un sólido de color castaño oscuro. El sólido se disolvió mayoritariamente en 150 ml de IPA:cloroformo al 10%, se diluyó con agua y se filtró. Después, se separaron las capas filtradas y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró, y se colocó a alto vacío para dar un sólido de color castaño. El sólido se trituró con IPA:cloroformo caliente al 10% (100 ml) y se filtró. Se separaron las capas filtradas, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se añadió al sólido de color castaño original, se concentró al vacío y se colocó a alto vacío. El sólido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage® Isolera, columna Gold de 120 g, MeOH:DCM al 0-10% durante 30 min, cargado como solución en DCM/MeOH). Se combinaron las fracciones de producto deseadas,

se concentraron, y se colocaron a alto vacío para dar un sólido de color castaño claro. El sólido se trituró con DCM (50 ml) y se aisló por filtración, y se colocó en un horno de vacío a 56 ^{o}C durante 30 h para dar 1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color blanco (1,0 g, 1,4 mmol, rendimiento del 18%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,89 (s, 1 H) 12,82 (s, 1 H) 7,90 - 8,01 (m, 2 H) 7,70 - 7,81 (m, 2 H) 7,53 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 7,30 - 7,40 (m, 2 H) 6,59 (d, J=5,02 Hz, 2 H) 4,50 - 4,64 (m, 4 H) 4,38 (s. a., 2 H) 4,27 (s. a., 2 H) 3,87 (d, J=3,76 Hz, 6 H) 2,10 (s, 6 H) 1,86 (s. a., 4 H) 1,23 - 1,39 (m, 6 H). CLEM (Método CLEM D): Tr=1,00 min, $[M+H]^{+}$ = 724,5.

Ejemplo 5

1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido 2-trifluoroacético

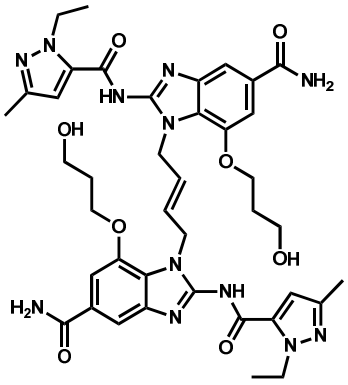


1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (0,1624 g, 0,224 mmol) se suspendió en NH_4OH (50 ml, 725 mmol) y se agitó la reacción durante 6 días a ta. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC (Gilson® Autoprep, columna Luna ácida, cargada en forma de solución en DMSO, MeCN:agua con/TFA al 0,1% al 20%-50%). Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron para dar un sólido de color blanco. El sólido se purificó de nuevo (Gilson® Autoprep, columna Luna ácida, cargada en forma de solución en DMSO, MeCN:agua con/TFA al 0,1% al 20-50%) y se combinaron las fracciones deseadas, se concentraron, se colocaron a alto vacío, y después se secaron en el horno de vacío durante 15 h a 56 ^{o}C para dar 1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-

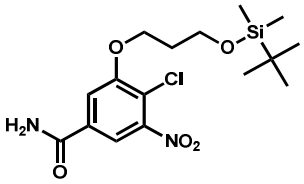
3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido 2-trifluoroacético en forma de un sólido de color blanco (76 mg, 0,081 mmol, rendimiento del 36%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,79 (s. a., 1 H) 7,97 (d, *J*=1,47 Hz, 3 H) 7,76 (dd, *J*=8,56, 1,47 Hz, 1 H) 7,64 (d, *J*=1,22 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J*=8,31 Hz, 1 H) 7,27 - 7,39 (m, 3 H) 6,60 (d, *J*=8,31 Hz, 2 H) 4,57 (quin, *J*=7,09 Hz, 4 H) 4,37 (s. a., 2 H) 4,28 (s. a., 2 H) 3,82 (s, 3H) 2,11 (d, *J*=4,16 Hz, 6 H) 1,86 (s. a., 4 H) 1,31 (td, *J*=7,03, 4,52 Hz, 6 H). CLEM (Método CLEM E): Tr=0,85 min, $[M+H]^+$ = 709,5

Ejemplo 6

(E)-1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), sal del ácido 2-trifluoroacético



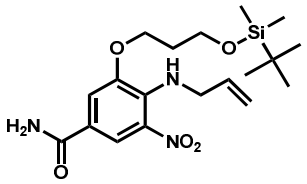
Etapa 1: 3-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-cloro-5-nitrobenzamida



(3-bromopropoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (7,3 g, 28,8 mmol) se disolvió en DMF seco (75 ml), 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzamida (4,8 g, 22,16 mmol) se añadió seguido de K_2CO_3 (6,13 g, 44,3 mmol) y se agitó durante 2 h a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió a ta, se vertió en EtOAc (600 ml), se lavó con agua (600 ml), salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc al 20-80% para dar el compuesto del título (7,43 g, 19,1 mmol, rendimiento del 86%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,29 (s. a., 1 H), 8,05 (d, *J*=1,71 Hz, 1 H), 7,89 (d, *J*=1,71 Hz, 1 H), 7,77 (s. a., 1 H), 4,30 (t, *J*=5,99 Hz, 2 H), 3,80 (t,

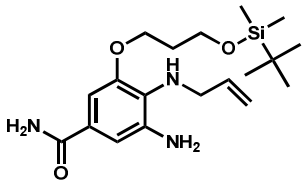
J=5,99 Hz, 2 H), 1,98 (quint., *J*=5,99 Hz, 2 H), 0,80 - 0,90 (m, 9 H), 0,02 (s, 6 H). CLEM (Método CLEM E): Tr = 1,40 min, $[M + H]^+$ = 389.

Etapa 2: 4-(alilamino)-3-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-5-nitrobenzamida



3-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-cloro-5-nitrobenzamida (2,05 g, 5,27 mmol) se disolvió en NMP seco (12 ml), alilamina (1,204 g, 21,08 mmol) se añadió y la reacción se calentó a 120 °C en un reactor de microondas durante 30 min. A la reacción se le añadió alilamina adicional (900 mg, 15,8 mmol) y se calentó a 120 °C durante 20 min adicionales. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc (150 ml), se lavó con agua (150 ml), salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc al 20-80% para dar el compuesto del título (1,99 g, 4,86 mmol, rendimiento del 92%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,19 (s, 1 H), 8,02 (s. a., 1 H), 7,74 (t, *J*=6,02 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,31 (s. a., 1 H), 5,89 (ddt, *J*=16,53, 10,89, 5,36, 5,36 Hz, 1 H), 5,05 - 5,19 (m, 2 H), 4,09 - 4,22 (m, 4 H), 3,79 (t, *J*=5,90 Hz, 2 H), 1,99 (t, *J*=5,77 Hz, 2 H), 0,87 (s, 9 H), 0,04 (s, 6 H). CL-EM(Método CLEM D): Tr = 1,41 min, $[M + H]^+$ = 410.

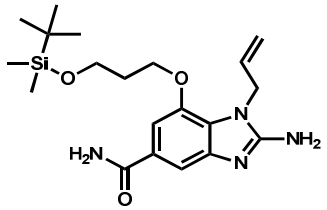
Etapa 3: 4-(alilamino)-3-amino-5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi)benzamida



4-(alilamino)-3-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-5-nitrobenzamida (1,91 g, 4,66 mmol) se disolvió en AcOH (13,3 ml), polvo de cinc (1,220 g, 18,65 mmol) se añadió (en una porción) y la reacción se agitó a ta en atmósfera de nitrógeno. Después de 45 min, se añadió una porción de cinc adicional (610 mg, 9,32 mmol) y se agitó durante 2 h adicionales a ta. Se filtró la reacción, el filtrado se vertió en EtOAc (125 ml), se lavó con Na_2CO_3 ac. al 10% (125 ml), salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío para dar el compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,60 (s. a., 1 H), 6,93 (d, *J*=8,80 Hz, 1 H), 6,85 (d, *J*=1,71 Hz, 1 H), 6,78 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H), 5,82 - 5,95 (m, 1 H), 5,14 (dd, *J*=17,12, 1,96 Hz, 1 H), 4,95 - 5,08 (m, 1 H), 4,68 (s. a., 1 H), 3,97 - 4,07 (m, 2 H), 3,71 - 3,86 (m, 2 H), 3,60 (d,

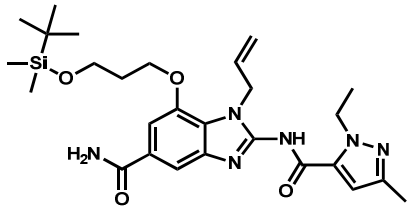
J=5,87 Hz, 1 H), 1,84 - 1,96 (m, 4 H), 0,75 - 0,92 (m, 9 H), -0,02 - 0,08 (m, 6 H). CL-EM(Método CLEM D): Tr = 1,04 min, $[M + H]^+$ = 380.

Etapa 4: 1-allil-2-amino-7-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, hidrobromuro



4-(alilamino)-3-amino-5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi)benzamida (1,769 g, 4,66 mmol) se disolvió en MeOH seco (25 ml), bromuro de cianógeno (0,543 g, 5,13 mmol) se añadió y la reacción se agitó durante una noche a ta en atmósfera de nitrógeno. La reacción se concentró al vacío y el residuo se agitó con EtOAc (20 ml) a ta durante 30 min. Los sólidos se aislaron por filtración y se secaron para dar el compuesto del título (1,56 g, 3,21 mmol, rendimiento del 69%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,94 (s. a., 1 H), 8,60 (s. a., 2 H), 8,08 (s. a., 1 H), 7,51 (d, *J*=0,98 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J*=0,98 Hz, 2 H), 5,92 - 6,08 (m, 1 H), 5,21 (dd, *J*=10,51, 0,98 Hz, 1 H), 4,98 - 5,08 (m, 1 H), 4,92 (d, *J*=4,65 Hz, 1 H), 4,16 - 4,29 (m, 2 H), 3,74 - 3,81 (m, 2 H), 1,93 - 2,07 (m, 2 H), 0,81 - 0,91 (m, 9 H), -0,04 - 0,07 (m, 6 H). CL-EM(Método CLEM D): Tr = 1,02 min, $[M + H]^+$ = 405.

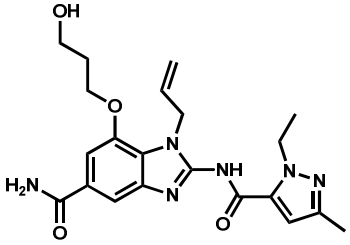
Etapa 5: 1-allil-7-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (0,579 g, 3,76 mmol), HATU (1,429 g, 3,76 mmol) y HOBt (0,240 g, 1,565 mmol) se combinaron con DMF seca (12 ml). Et_3N (1,7 ml, 12,52 mmol) se añadió y se agitó la reacción a ta durante 5 min. A la reacción se le añadió 1-allil-2-amino-7-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, hidrobromuro (1,52 g, 3,13 mmol) y se agitó a ta durante una noche en atmósfera de nitrógeno. La reacción se vertió en EtOAc (120 ml), se lavó con agua (120 ml), salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos al 80-100% para dar el compuesto del título

(1,07 g, 1,98 mmol, rendimiento del 63%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,85 (s. a., 1 H), 7,91 - 8,05 (m, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,32 (s. a., 1 H), 6,63 (s, 1 H), 5,96 - 6,13 (m, 1 H), 5,14 (d, J=9,29 Hz, 1 H), 4,91 - 5,03 (m, 3 H), 4,61 (q, J=7,01 Hz, 2 H), 4,24 (t, J=5,87 Hz, 2 H), 3,81 (t, J=6,11 Hz, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 1,93 - 2,07 (m, 2 H), 1,34 (t, J=7,09 Hz, 3 H), 0,80 - 0,92 (m, 9 H), 0,04 (s, 6 H). CL-EM(Método CLEM D): Tr = 1,40 min, $[M + H]^+$ = 541.

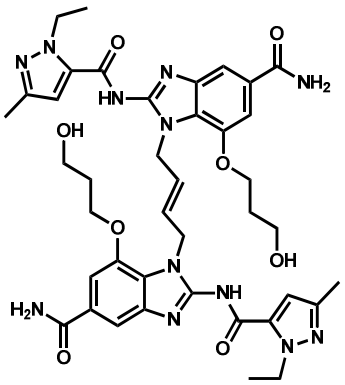
Etapa 6: 1-allil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



1-allil-7-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (700 mg, 1,30 mmol) se disolvió en THF seco (6 ml), AcOH (0,15 ml, 2,60 mmol) se añadió seguido de TBAF (2,6 ml, 1M en THF). La reacción se agitó durante una noche a ta en atmosfera de nitrógeno y se vertió en EtOAc y agua (40 ml de cada uno) y se agitó vigorosamente. El material insoluble se filtró y se secó para dar la 1-allil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (460 mg, 1,08 mmol, 83%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,84 (s. a., 1 H), 7,99 (s. a., 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,32 (s. a., 1 H), 6,62 (s, 1 H), 5,98 - 6,12 (m, 1 H), 5,15 (d, J=9,05 Hz, 1 H), 4,92 - 5,04 (m, 3 H), 4,54 - 4,68 (m, 3 H), 4,24 (t, J=6,24 Hz, 2 H), 3,63 (q, J=6,11 Hz, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 1,97 (quint., J=6,17 Hz, 2 H), 1,35 (t, J=7,09 Hz, 3 H). CL-EM(Método CLEM D): Tr = 0,79 min, $[M + H]^+$ = 427.

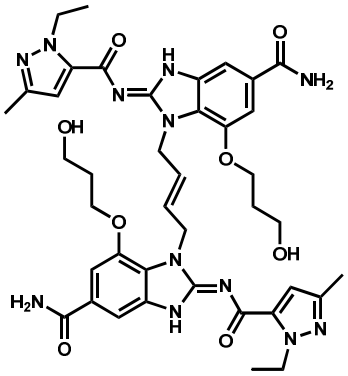
Ejemplo 6

Etapa 7: (E)-1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), sal del ácido 2-trifluoroacético



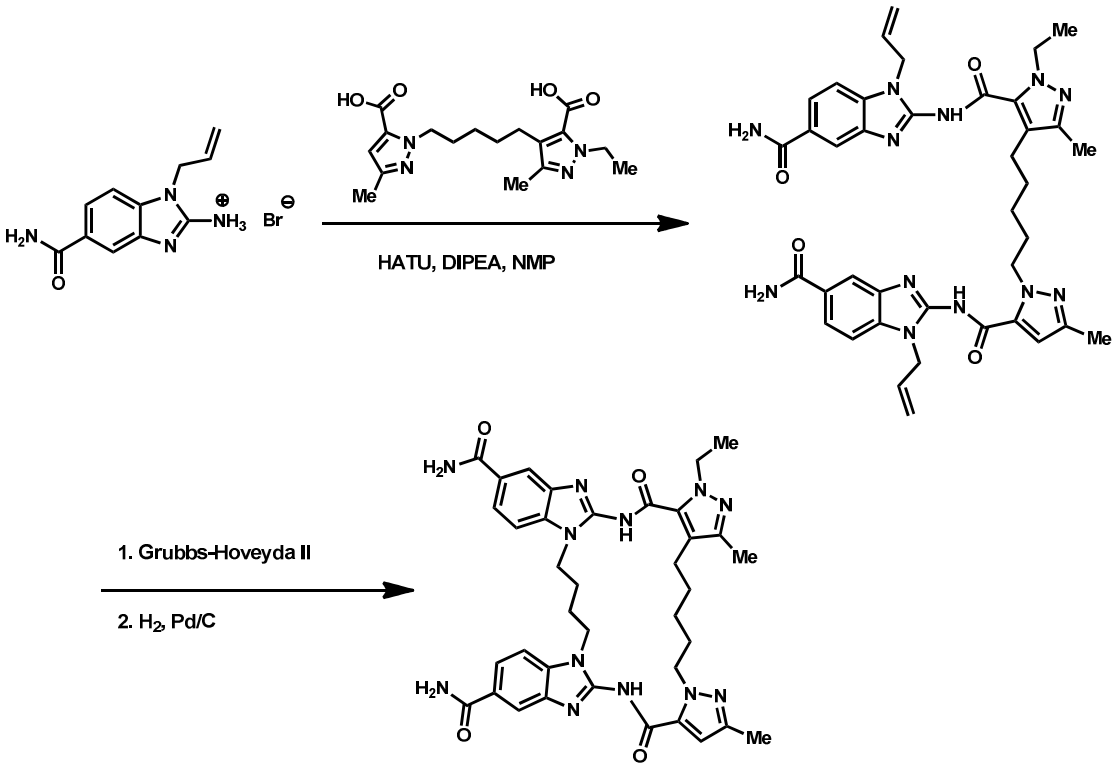
1-allil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (100 mg, 0.23 mmol) se disolvió en DCM:MeOH 1:1 (5 ml). A la solución se le añadió TsOH-H_2O (45 mg, 0,23 mmol) en forma de solución en MeOH (1,5 ml) y la reacción se concentró al vacío. Al residuo se le añadió DCM (5 ml) y la fina suspensión se transfirió a un vial para microondas que contenía cloruro de (1,3-dimesitilimidazolidin-2-ilideno)(2-isopropoxi benciliden)rutenio (VI) (22 mg, 0,035 mmol). Se desgasificó el matraz y se calentó a 80 ^oC en un reactor de microondas durante 3 h. La reacción se trató con MeOH (3 ml) y se evaporó en atmósfera de nitrógeno. El residuo se purificó por HPLC (Gilson®, eluyendo con ACN/agua/TFA al 0,1% al 10-60%) y se recogieron las fracciones que contenían producto y se liofilizaron para dar (E)-1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), sal del ácido 2-trifluoroacético (57 mg, rendimiento del 23%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,84 (s. a., 2 H) 7,99 (s. a., 2 H) 7,64 (s, 2 H) 7,35 (s. a., 2 H) 7,31 (s, 2 H) 6,52 (s, 2 H) 5,81 (s. a., 2 H) 4,91 (s. a., 4 H) 4,52 (q, J=6,93 Hz, 5 H) 4,02 (t, J=6,36 Hz, 5 H) 3,41 (t, J=5,99 Hz, 4 H) 2,06 - 2,15 (m, 6 H) 1,59 - 1,70 (m, 4 H) 1,27 (t, J=7,09 Hz, 6 H). CL-EM (Método CLEM D): Tr = 0,81 min, $[M + H]^+$ = 825.

El compuesto preparado mediante el proceso anterior puede existir en una forma tautomérica o isomérica, por ejemplo, como (2E,2'E)-1,1'-((E)-but-2-eno-1,4-diil)bis(2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), sal del ácido 2-trifluoroacético

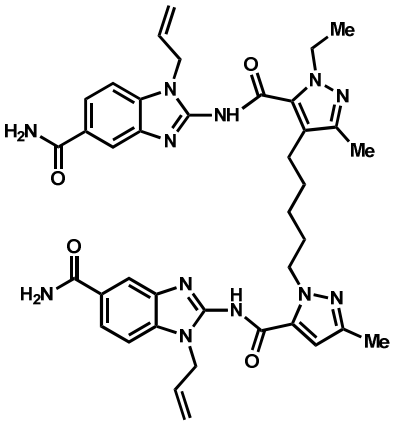


Ejemplo 7

8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamida

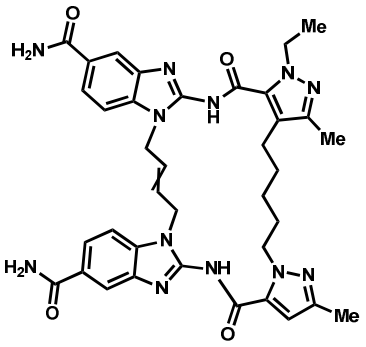


Etapa 1: 1-allil-2-(1-(5-(5-((1-allil-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)pentil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



Se cargó un tubo sellado de 5,0 ml Biotage® con ácido 4-(5-(5-carboxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (634 mg, 1,820 mmol), 1-alil-2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, hidrobromuro (1352 mg, 4,55 mmol), HATU (1730 mg, 4,55 mmol), y NMP (13 ml). Después de 1 minuto de agitación a ta, se añadió DIPEA (3,17 ml, 18,20 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 5 min, después se calentó en un reactor de microondas a 140 °C durante 1 h. Después de este periodo, se añadieron 5,0 ml de agua y la mezcla se agitó a ta durante 5 min. Después se vertió en 250 ml de agua enfriada en hielo y se agitó vigorosamente durante 1 h. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua, se disolvió del filtro usando MeOH/DCM, se concentró al vacío, y se sometió a cromatografía en gel de sílice (Columna Biotage® Ultra SNAP de 100 g de SiO_2: MeOH/EtOAc al 0-40%) para dar 1-allil-2-(1-(5-(5-((1-allil-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)pentil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (840 mg, 1,128 mmol, rendimiento del 62%) en forma de un sólido de color rosa. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,88 (s, 1 H), 12,81 (s, 1 H), 7,99 - 8,02 (m, 2 H), 7,97 (s. a., 2 H), 7,77 (ddd, J=8,34, 3,66, 1,39 Hz, 2 H), 7,41 (dd, J=16,93, 8,34 Hz, 2 H), 7,34 (s. a., 2 H), 6,65 (s, 1 H), 5,87 - 6,02 (m, 2 H), 4,99 - 5,22 (m, 4 H), 4,82 (dd, J=11,62, 4,80 Hz, 4 H), 4,50 - 4,61 (m, 4 H), 2,73 (t, J=7,45 Hz, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,71 - 1,85 (m, 2 H), 1,45 - 1,55 (m, 2 H), 1,27 - 1,34 (m, 5 H); CLEM (Método CLEM C): Tr = 0,93 min, $[M+H]^+$ = 745,7.

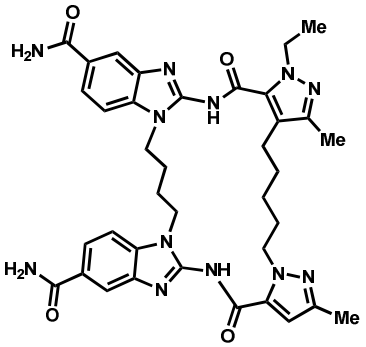
Etapa 2: 8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-dodecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamida



Se cargaron cuatro tubos sellados para microondas de 20 ml Biotage® con un total de 1-allil-2-(1-(5-(5-((1-allil-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)pentil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (160 mg, 0,215 mmol), Se añadió catalizador de Hoveyda-Grubbs II (26,9 mg, 0,043 mmol), y 1,2-dicloroetano recientemente desgasificado (DCE) (80 ml). Se calentaron los tubos sellados en un reactor de microondas durante 4 h a 100 °C. Después de que se enfriase la mezcla a ta, se añadió MeOH (1,0 ml) a cada tubo y la solución transparente resultante se agitó a ta durante 5 min. Una solución de 2-isocianoacetato de potasio (15 mg en 1,5 ml de MeOH) se añadió a cada tubo y la mezcla resultante se agitó a ta durante 5 min. Se combinaron los tubos, se concentraron al vacío, después, el residuo de evaporación se recogió en un volumen mínimo de DCM/MeOH, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (Columna Biotage® Ultra SNAP de 100 g de SiO_2; MeOH/EtOAc al 0-40%) para dar el producto deseado (61 mg) en forma de un sólido de color verde pálido con una mezcla de isómeros de alqueno. El producto se purificó adicionalmente (Columna Biotage® Ultra SNAP de 25 g de SiO_2; gradiente de MeOH/DCM al 0-20%) para dar 8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-dodecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamida en forma de una mezcla 7:1 de *trans:cis* (54 mg, 0,075 mmol, rendimiento del 35%). Caracterización del isómero *trans*: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,87 (s, 1 H), 12,84 (s, 1 H), 7,98 (s. a., 4 H), 7,77 (dd, *J*=7,71, 3,16 Hz, 2 H), 7,33 - 7,48 (m, 4 H), 6,55 (s, 1 H), 5,89 - 5,98 (m, 1 H), 5,66 - 5,75 (m, 1 H), 4,90 (d, *J*=7,83 Hz, 4 H), 4,73 (t, *J*=6,95 Hz, 2 H), 4,47 (q, *J*=6,99 Hz, 2 H), 2,72 - 2,80 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,72 (s. a., 2 H), 1,44 (s. a., 2 H), 1,30 (t, *J*=7,07 Hz, 5 H); CLEM (Método CLEM C): Tr = 0,82 min, $[M+H]^+$ = 717,6.

Ejemplo 7

Etapa 3: 8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamida

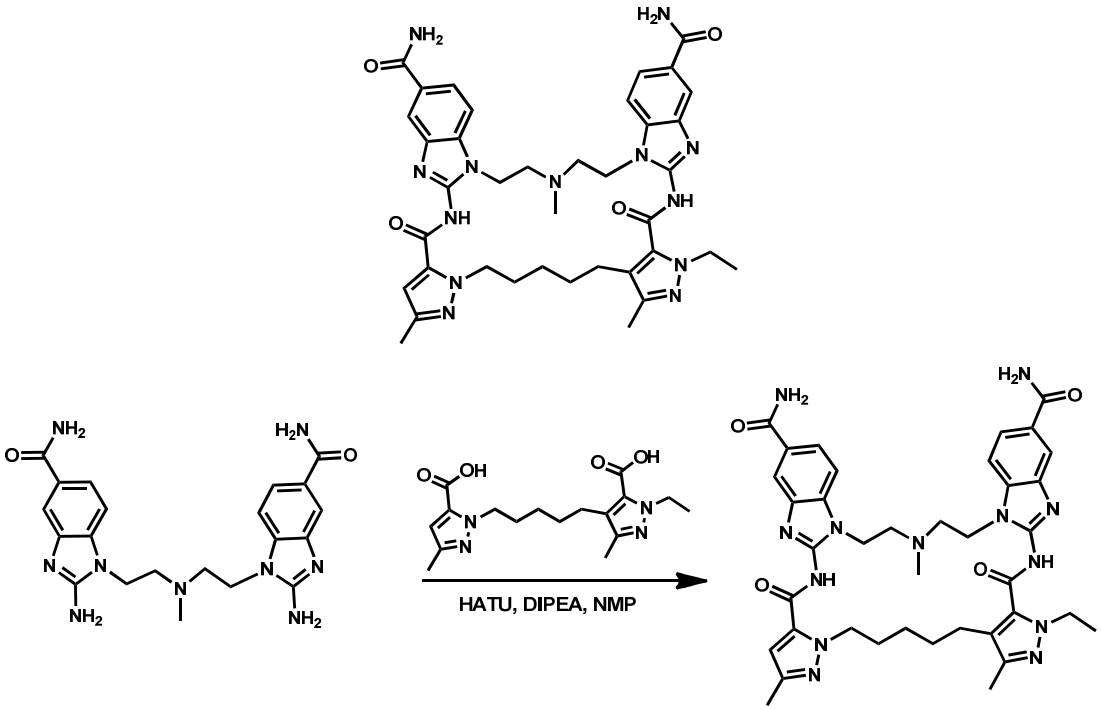


Se cargó un matraz de FR con PD/C al 10% (200 mg, 0,188 mmol) y se purgó con nitrógeno. Una solución de 8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-dodecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamida (100 mg, 0,140 mmol, mezcla 7:1 de *trans:cis*) se añadió en una mezcla de MeOH (20,0 ml) y THF (20,0 ml), se purgó el matraz con hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 23 h. Después, se abrió al aire el matraz, se agitó vigorosamente durante 15 min y se filtró, el Pd/C se lavó con MeOH/THF, el filtrado se concentró al vacío, y se sometió a cromatografía en gel de sílice (Columna Biotage® Ultra SNAP de 25 g de SiO_2; MeOH/DCM al 0-20%) para dar 8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamida (56 mg, 0,078 mmol, rendimiento del 55,8%) en forma de un sólido de color rosa pálido. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,88 (s. a., 2 H), 8,02 (s, 4 H), 7,79 - 7,87 (m, 2 H), 7,67 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 7,37 (s. a., 2 H), 6,57 (s, 1 H), 4,74 (t, J=6,57 Hz, 2 H), 4,48 (q, J=6,99 Hz, 2 H), 4,19 - 4,31 (m, 4 H), 2,78 - 2,86 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,91 (s. a., 4 H), 1,77 - 1,86 (m, 2 H), 1,44 - 1,54 (m, 2 H), 1,35 - 1,42 (m, 2 H), 1,29 (t, J=7,07 Hz, 3 H); CLEM (Método CLEM C): Tr = 0,81 min, $[M+H]^+$ = 719,7.

Ejemplo 8

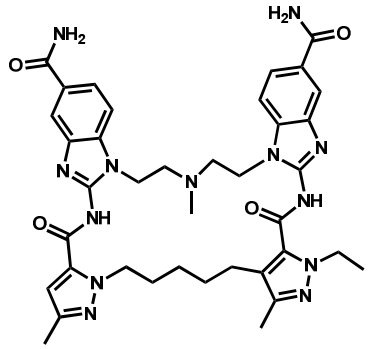
8-etil-10,18,30-trimetil-7,20-dioxo-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-tetradecahidro-1*H*-benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*i*]dipirazolo[5,1-*m*:4',3'-

t][1,3,6,9,11,14]hexaazaciclodocosina-3,24-dicarboxamida



Ejemplo 8

8-etil-10,18,30-trimetil-7,20-dioxo-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-tetradecahidro-1*H*-benzo[4,5]imidazo[2,1-b]benzo[4,5]imidazo[1,2-i]dipirazolo[5,1-m:4',3'-*t*][1,3,6,9,11,14]hexaazaciclodocosina-3,24-dicarboxamida

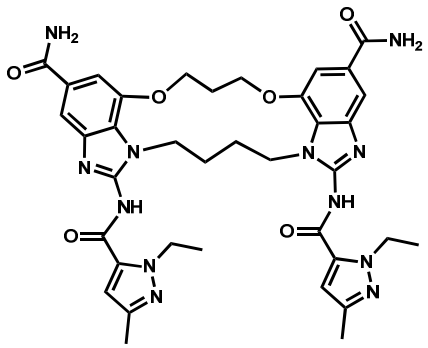


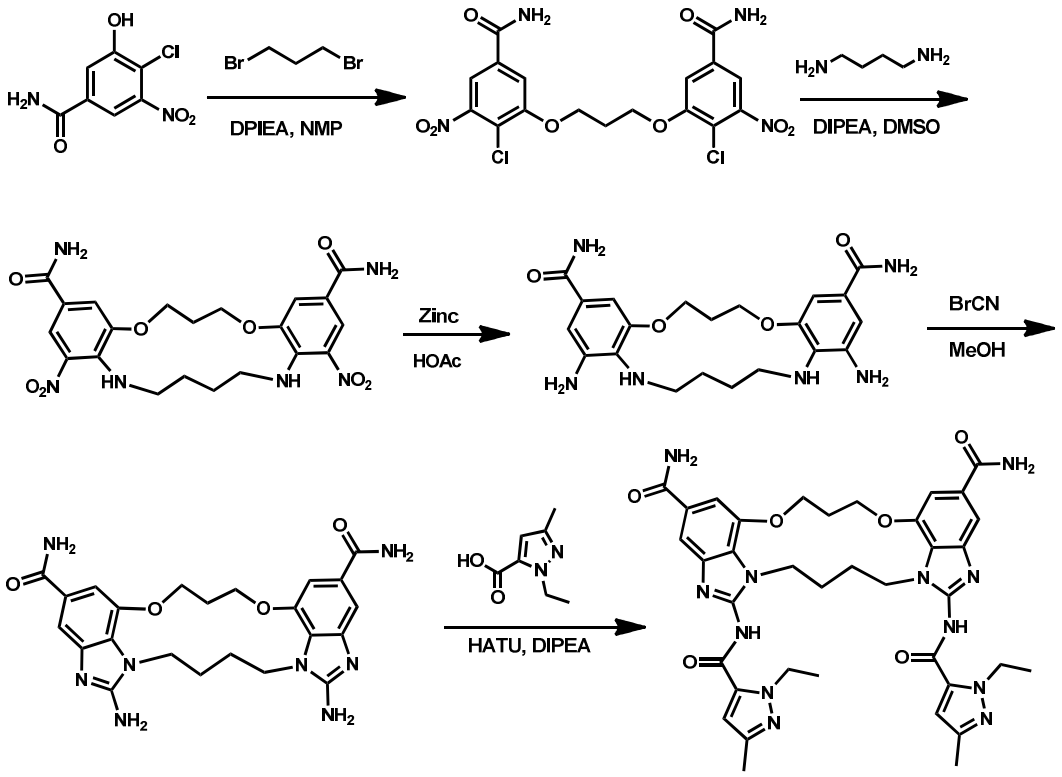
A una solución de hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (576 mg, 1,516 mmol), 1,1'-((metilazanodiil)bis(etano-2,1-diil))bis(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxamida) (300 mg, 0,689 mmol, del ejemplo 3) y ácido 4-(5-(5-carboxi-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (240 mg, 0,689 mmol) en NMP (10 ml) se le añadió DIPEA (267 mg, 2,067 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 0,5 h y después se calentó la reacción en un reactor de microondas a 140 °C durante 1 h (150 W). La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se añadió agua y la mezcla

se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua (2 × 20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep (columna C18 Gilson®, Gemini®, gradiente de MeCN:H_2O TFA al 0,1% al 2-95%) para dar 8-etil-10,18,30-trimetil-7,20-dioxo-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-tetradecahidro-benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*i*]dipirazolo[5,1-*m*:4',3'-*t*][1,3,6,9,11,14]hexaazaciclodocosina-3,24-dicarboxamida (25 mg, 0,03 mmol, rendimiento del 4,56%) en forma de un sólido de color pardo. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,00 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,79 - 4,77 (m, 2H), 4,70 - 4,67 (m, 2H), 4,57 - 4,51 (m, 4H), 3,98 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,78 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,18 - 2,15 (m, 6H), 1,81 - 1,74 (m, 2H), 1,39 - 1,33 (m, 6H), 1,17 - 1,07 (s, 2H). CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,26 min, $[M+H]^+$ = 748.

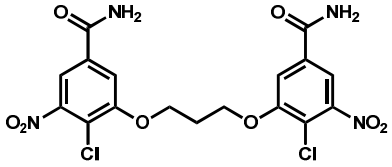
Ejemplo 9

1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,17,18,19-hexahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']diindeno-4,12-dicarboxamida



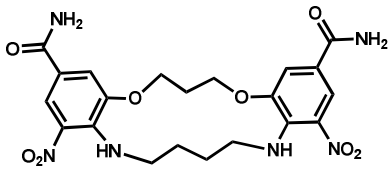


Etapa 1: 5,5'-(propano-1,3-diilbis(oxi))bis(4-cloro-3-nitrobenzamida)



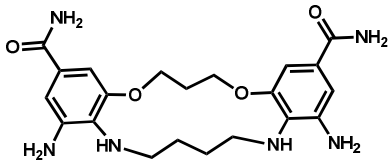
4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzamida (2 g, 9,23 mmol), 1,3-dibromopropano (932 mg, 4,62 mmol), DIPEA (3,23 ml, 18,47 mmol) se agitaron en NMP (5 ml) en un vial para microondas de 20 ml. Después se calentó la reacción en un reactor para microondas a 100 °C durante 15 min. Se añadió agua (30 ml) a la reacción y se aisló el precipitado mediante filtración y se lavó con agua. Después, se secó el sólido al vacío a 55 °C durante una noche para dar el compuesto del título (3 g, 5,71 mmol, rendimiento del 61,8%). CLEM (Método CLEM D) Tr = 0,99 min, $[M+H]^+$ = 473,1.

Etapa 2: 1,13-dinitro-7,8,14,15,16,17,18,19-octahidro-6H-dibenzo[b,j][1,12,4,9]dioxadiazaciclopentadecina-3,11-dicarboxamida



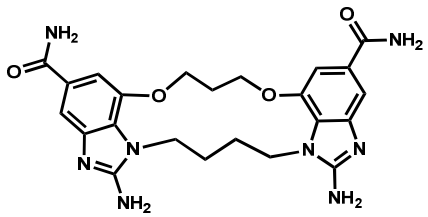
5,5'-(propano-1,3-diilbis(oxi))bis(4-cloro-3-nitrobenzamida) (2700 mg, 5,71 mmol), butano-1,4-diamina (503 mg, 5,71 mmol), DIPEA (2,491 ml, 14,26 mmol), se agitaron en DMSO (8 ml) en un vial para microondas de 20 ml. Después se calentó en el microondas a 120 °C durante 15 min. La reacción se diluyó con agua y se filtró para dar el producto deseado en forma de un sólido de color naranja. Después, se secó el sólido al vacío a 55 °C durante una noche para dar el sólido de color naranja (aproximadamente 2,5 g, 5,12 mmol, rendimiento del 90%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,20 - 8,16 (m, 2 H), 8,05 - 7,95 (m, 4 H), 7,62 (d, J=1,71 Hz, 2 H), 4,32 (t, J=5,26 Hz, 4 H), 3,56 - 3,42 (m, 4 H), 2,47 - 2,38 (m, 2 H), 1,65 (s. a., 4 H). CLEM (Método CLEM D) Tr = 0,93 min, $[M+H]^+$ = 489,2.

Etapa 3: 1,13-diamino-7,8,14,15,16,17,18,19-octahidro-6H-dibenzo[b,j][1,12,4,9]dioxadiazaciclopentadecina-3,11-dicarboxamida



En un matraz de FR de 50 ml, 1,13-dinitro-7,8,14,15,16,17,18,19-octahidro-6H-dibenzo[b,j][1,12,4,9]dioxadiazaciclopentadecina-3,11-dicarboxamida (2,5 g, 5,12 mmol) se agitó en AcOH (14,7 ml, 256 mmol). Después se añadió cinc (1,67 g, 25,6 mmol) en porciones y se agitó la reacción a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró posteriormente y el filtrado se concentró al vacío. El material se purificó por HPLC (columna Gilson®, Gemini®, gradiente al 2-20% de CH_3CN, NH_4OH al 0,1%/agua) para dar el compuesto del título (90 mg, 0,2 mmol, rendimiento del 3,9%). CLEM (Método CLEM D) Tr = 0,39 min, $[M+H]^+$= 429,3.

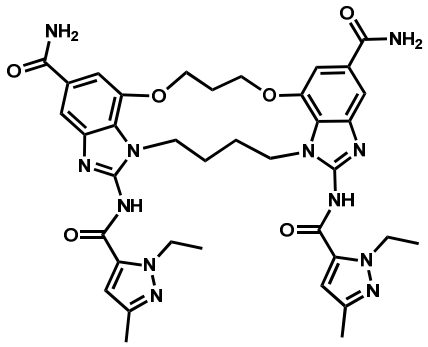
Etapa 4: 1,15-diamino-8,9,16,17,18,19-hexahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']diindeno-4,12-dicarboxamida



En un vial de reacción de 20 ml, 1,13-diamino-7,8,14,15,16,17,18,19-octahidro-6H-dibenzo[b,j] [1,12,4,9]dioxadiazaciclopentadecina-3,11-dicarboxamida (140 mg, 0,327 mmol) se agitó en MeOH (5 ml) y se trató con bromuro de cianógeno (69,2 mg, 0,653 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Después, se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción, el sólido se aisló por filtración y se secó al vacío durante una noche para dar el compuesto del título (100 mg, 0,188 mmol, rendimiento del 57,6%). RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,04 (d, J=2,01 Hz, 2 H), 6,97 (d, J=1,76 Hz, 2 H), 4,30 (s, 4 H), 3,04 (s. a., 4 H), 2,46 - 2,33 (m, 2 H), 1,45 (s. a., 4 H). CLEM (Método CLEM D) Tr = 0,47 min, $[M+H]^+$ = 479,3.

Ejemplo 9

Etapa 5: 1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,17,18,19-hexahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']diindeno-4,12-dicarboxamida

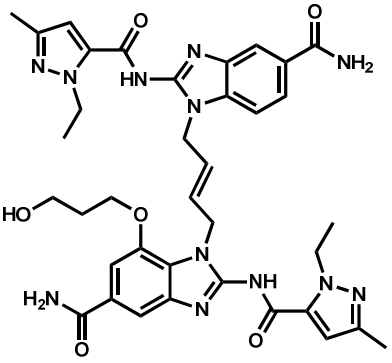


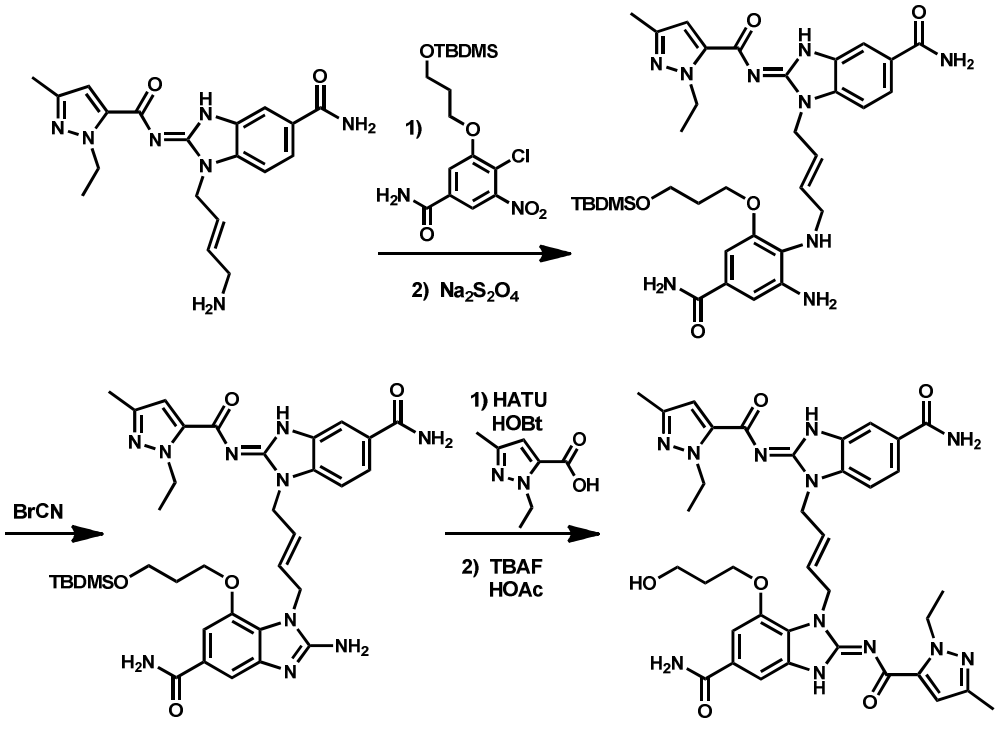
A un vial de reacción de 20 ml se le añadió ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (90 mg, 0,581 mmol), hexafluorofosfato (V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (221 mg, 0,581 mmol), DIPEA (0,135 ml, 0,775 mmol), DMF (5 ml), seguido de la adición de 1,15-diamino-8,9,16,17,18,19-hexahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']diindeno-4,12-dicarboxamida (90 mg, 0,194 mmol). Se selló el vial de reacción y se calentó a 140 ^{o}C durante 30 min. Se añadió agua (20 ml) a la solución y el sólido resultante se aisló por filtración se secó al aire para dar un sólido de color pardo. Después, se diluyó el producto en bruto en DMSO (6 ml) y se añadió agua (20 ml). El sólido resultante se aisló por filtración y se secó al vacío para dar 1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,17,18,19-hexahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']diindeno-4,12-dicarboxamida (50 mg, 0,063 mmol, rendimiento del 32,7%) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,84 (s. a., 2 H), 8,00 (s. a., 2 H), 7,67 (s, 2 H), 7,46 (s, 2 H), 7,37 (s. a.,

2 H), 6,59 (s, 2 H), 4,60 (d, J=6,78 Hz, 4 H), 4,48 (d, J=4,52 Hz, 4 H), 4,38 (s. a., 4 H), 2,55 (s, 6 H), 2,12 (s, 4 H), 2,06 (d, J=6,02 Hz, 2 H), 1,33 (t, J=7,03 Hz, 6 H) CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,92 min, $[M+H]^+$ = 751,5.

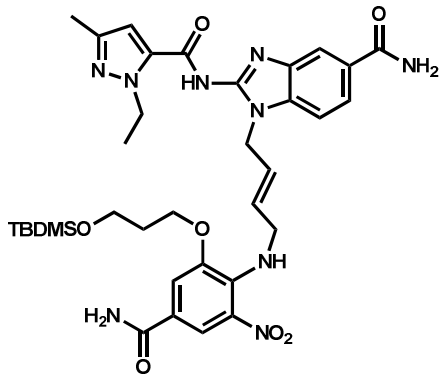
Ejemplo 10

(*E*)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



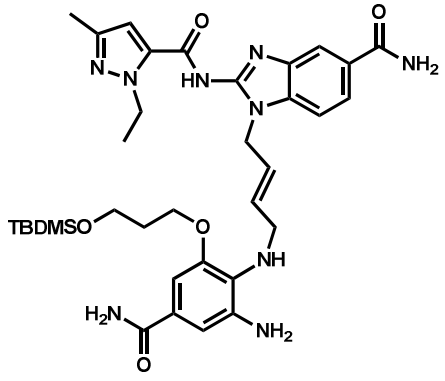


Etapa 1: (*E*)-1-(4-((2-(3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-carbamoil-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



Un tubo para microondas que contenía hidrocloruro de (*E*)-1-(4-aminobut-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (517 mg, 1,24 mmol, en DMSO (10 ml) se trató con TEA (0,28 ml, 2,0 mmol), seguido de K_2CO_3 (274 mg, 1,98 mmol) y 3-(3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-cloro-5-nitrobenzamida (385 mg, 0,990 mmol). La reacción se calentó a 75 °C. Después de 7 h, se concentró la mezcla, y el residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10 – 90 % para retirar las impurezas, seguido de MeOH en DCM al 0 -10 % para dar el compuesto del título (200 mg, 0,273 mmol, rendimiento del 28 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,16 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H), 7,94 - 8,08 (m, 3 H), 7,74 (d, *J*=8,11 Hz, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 7,31 - 7,43 (m, 3 H), 6,62 (s, 1 H), 5,74 – 5,81 (m, 2 H), 4,80 (s. a., 2 H), 4,59 (d, *J*=6,84 Hz, 2 H), 4,13 (s. a., 2 H), 4,01 (t, *J*=6,08 Hz, 2 H), 3,63 (t, *J*=5,96 Hz, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 1,76 - 1,88 (m, 2 H), 1,33 (t, *J*=7,10 Hz, 3 H), 0,74 - 0,82 (m, 9 H), -0,06 (s, 6 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 1,23 min, $[M+H]^+$ = 734,6

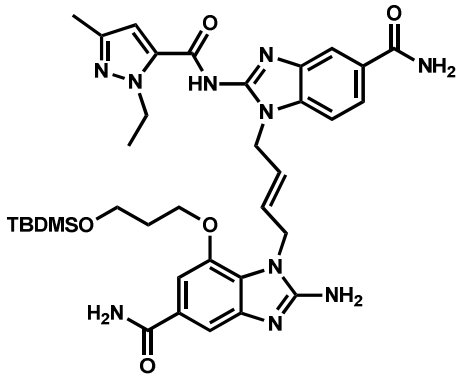
Etapa 2: (*E*)-1-(4-((2-Amino-6-(3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-carbamoilfenil)amino)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



(E)-1-(4-((2-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-carbamoil-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (1 g, 1,363

mmol) se suspendió en MeOH (20 ml) y se añadió hidróxido de amonio (4,62 ml, 34,1 mmol) y se agitó durante 5 min a TA. Después, se añadió hidrosulfito sódico (1,675 g, 8,18 mmol) en agua (5 ml). Después de 60 min, se añadió EtOAc (300 ml) y la mezcla se extrajo con agua (50 ml x 3). Se separó la fase orgánica, se secó con Na_2SO_4, y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (710 mg, 1,009 mmol, rendimiento del 74,0 %) en forma de un sólido de color amarillo claro que se usó sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,80 (s. a., 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,97 (s. a., 1 H), 7,75 (dd, J=8,49, 1,14 Hz, 1 H), 7,63 (s. a., 1 H), 7,28 - 7,41 (m, 2 H), 7,00 (s. a., 1 H), 6,84 (d, J=1,52 Hz, 1 H), 6,74 (d, J=1,52 Hz, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 5,79 - 5,96 (m, 1 H), 5,64 - 5,78 (m, 1 H), 4,81 (d, J=4,82 Hz, 2 H), 4,68 (s. a., 2 H), 4,61 (d, J=7,10 Hz, 2 H), 3,92 (t, J=5,83 Hz, 2 H), 3,84 (s. a., 1 H), 3,63 (t, J=6,08 Hz, 2 H), 3,57 (s. a., 2 H), 2,17 (s, 3 H), 1,70 - 1,82 (m, 2 H), 1,34 (t, J=7,10 Hz, 3 H), 0,68 - 0,83 (m, 9 H), -0,06 (s, 6 H); CLEM (Método CLEM J): Tr = 1,05 min, $[M+H]^+$ = 704,3

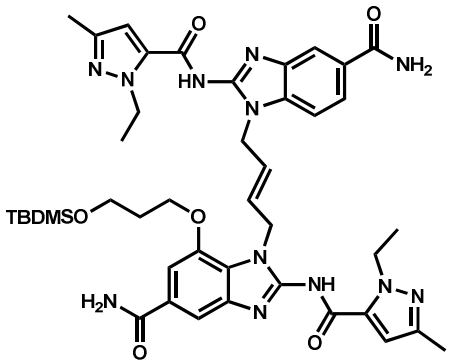
Etapa 3: (*E*)-2-Amino-7-(3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



A una solución de (*E*)-1-(4-((2-amino-6-(3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-carbamoilfenil)amino)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (120 mg, 0,170 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió bromuro de cianógeno (36 mg, 0,34 mmol) a TA. Después de 2 h, se concentró la reacción, y se añadió EtOAc (10 ml). Después de agitar 30 min, el sólido se aisló por filtración, y se lavó con EtOAc para dar el compuesto del título (120 mg, 0,165 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color pardo claro, que se usó sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8,00 (d, J=1,27 Hz, 1 H), 7,81 (dd, J=8,36, 1,77 Hz, 1 H), 7,49 (d, J=1,27 Hz, 1 H), 7,39 - 7,45 (m, 1 H), 7,36 (d, J=1,27 Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 5,82 - 5,99 (m, 2 H), 4,96 - 5,01 (m, 2 H), 4,56 - 4,65 (m, 2 H), 4,12 (t, J=6,21 Hz, 2 H), 3,62 - 3,75 (m, 2 H), 2,18 - 2,29 (m, 3 H), 1,79 (t, J=6,21 Hz, 2 H), 1,24 - 1,54 (m, 5 H), 0,84 - 0,98 (m, 9 H), -0,01 -

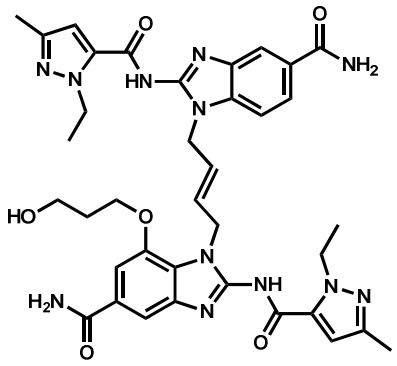
0,11 (m, 6 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,97 min, $[M+H]^+$ = 729,5

Etapa 4: (*E*)-7-(3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



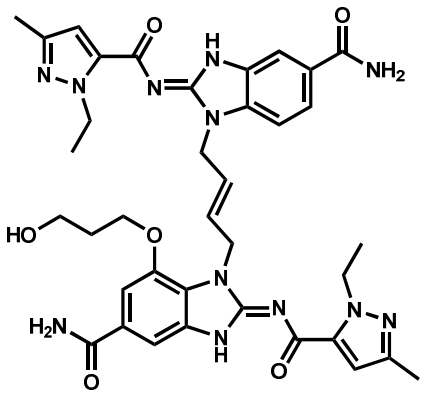
A una solución de ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (33 mg, 0,21 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió HATU (75 mg, 0,20 mmol) y HOBt (12,6 mg, 0,082 mmol). Después de agitar a TA 10 min, se añadió trietilamina (0,09 ml, 0,66 mmol), seguido de (*E*)-2-amino-7-(3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (120 mg, 0,165 mmol) y se continuó la reacción a TA. Después de 3 días, se precipitó un sólido de la reacción mediante la adición gota a gota de agua. El sólido se aisló por filtración se lavó con agua. Después se purificó el sólido sobre gel de sílice (Columna de 12g HP Gold), eluyendo con MeOH en DCM al 0-20 %. Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron para dar el compuesto del título (29 mg, 0,034 mmol, rendimiento del 20 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, THF-d_4) δ ppm 12,53 (s. a., 2 H), 8,00 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H), 7,61 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H), 7,53 (dd, *J*=8,36, 1,52 Hz, 1 H), 7,36 (d, *J*=6,84 Hz, 2 H), 7,29 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J*=8,36 Hz, 1 H), 6,83 (s. a., 2 H), 6,66 (d, *J*=2,28 Hz, 2 H), 6,06 (dt, *J*=15,46, 5,58 Hz, 1 H), 5,87 (dt, *J*=15,46, 5,83 Hz, 1 H), 5,09 (d, *J*=5,32 Hz, 2 H), 4,89 (d, *J*=5,58 Hz, 2 H), 4,59 - 4,72 (m, 4 H), 3,97 (t, *J*=6,21 Hz, 2 H), 3,69 (t, *J*=5,96 Hz, 2 H), 2,20 (s, 6 H), 1,73 – 1,78 (m, 2 H), 1,40 (td, *J*=7,03, 1,14 Hz, 6 H), 0,82 - 0,94 (m, 9 H), -0,03 - 0,09 (m, 6 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 1,21 min, $[M/2+H]^+$ = 433,6

Etapa 5: (*E*)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

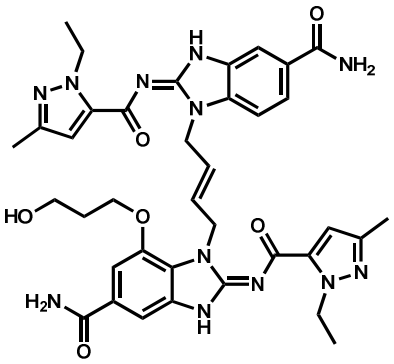


A una solución de (*E*)-7-(3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (25 mg, 0,029 mmol) y TBAF 1M en THF (0,058 ml, 0,058 mmol) en THF (2 ml) a TA se le añadió ácido acético (3,3 µl, 0,058 mmol). Después de 12 h se concentró la reacción, se trituró con éter dietílico y EtOAc, y se purificó adicionalmente sobre gel de sílice (columna Gold de 12g) eluyendo con metanol en DCM al 0 - 25%. Se concentraron las fracciones deseadas para dar el compuesto del título (7 mg, 9 µmol, rendimiento del 32 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, THF-d_4) δ ppm 12,51 (s. a., 2 H), 8,01 (d, J=1,01 Hz, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 3 H), 7,33 (d, J=1,01 Hz, 2 H), 7,14 – 7,20 (m, 2 H), 6,00 - 6,15 (m, 2 H), 5,82 - 5,96 (m, 2 H), 5,05 – 5,13 (m, 4 H), 4,04 (t, J=6,59 Hz, 4 H), 3,78 - 3,90 (m, 5 H), 2,19 (d, J=2,03 Hz, 6 H), 1,87 - 2,00 (m, 2 H), 1,36 – 1,44 (m, 6 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,79 min, $[M+H]^+$ = 751,4.

El compuesto preparado mediante el proceso anterior puede existir en una forma tautomérica o isomérica, por ejemplo, en forma de (E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

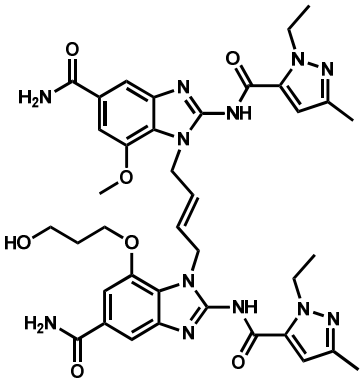


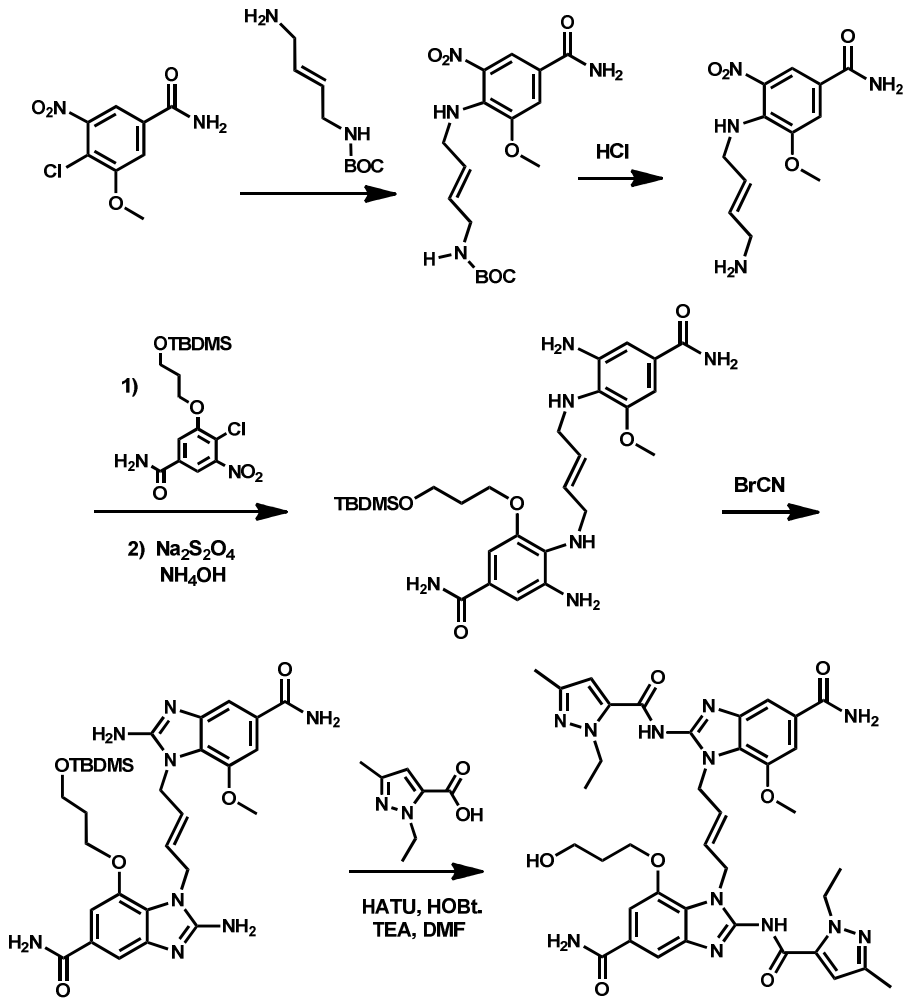
o (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



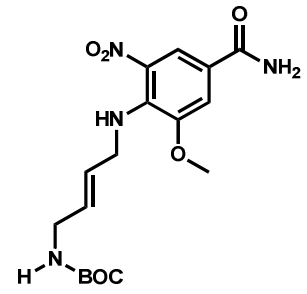
Ejemplo 11

(*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida





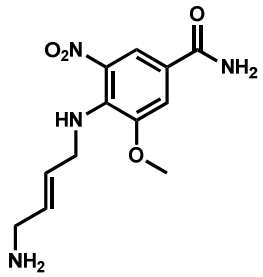
Etapa 1: (4-((4-carbamoil-2-metoxi-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato de (*E*)-*terc*-butilo



A una suspensión de 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzamida (1,50 g, 6,50 mmol) en EtOH (25 ml) se le añadió (4-aminobut-2-en-1-il)carbamato de (*E*)-*terc*-butilo (1,454 g, 7,81 mmol) y DIEA (3,4 ml, 20 mmol). La reacción se agitó a 120 °C en un tubo sellado durante una noche y se dejó enfriar hasta TA. El sólido resultante de color naranja se recogió por filtración y se lavó con EtOH para dar el compuesto del título (2,10 g, 5,52 mmol, rendimiento del 85

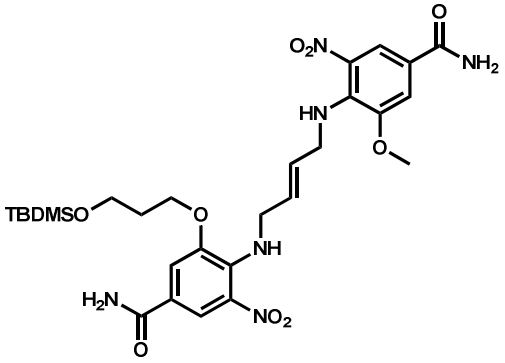
%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,19 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 8,03 (s. a., 1 H) 7,76 (t, J=6,08 Hz, 1 H) 7,55 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 7,34 (s. a., 1 H) 6,95 (t, J=5,45 Hz, 1 H) 5,53 (s. a., 2 H) 4,09 (s. a., 2 H) 3,88 (s, 3 H) 3,48 (s. a., 2 H) 1,35 (s, 9 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,89 min, $[M-t\text{-Bu}+H]^+$ = 325,1

Etapa 2: (*E*)-4-((4-Aminobut-2-en-1-il)amino)-3-metoxi-5-nitrobenzamida, hidrocloruro



A una suspensión de (E)-(4-((4-carbamoil-2-metoxi-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (20 g, 47.3 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió lentamente HCl 4M en dioxano (100 ml, 400 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, después, se aisló el sólido resultante por filtración, se lavó con Et_2O 3 veces (100ml X3), y se secó en una columna de alto vacío para dar el compuesto del título (13,90 g, 43,9 mmol, rendimiento del 93 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,22 (d, *J*=2,03 Hz, 1 H), 7,76 - 8,16 (a. m., 5 H), 7,60 (d, *J*=2,03 Hz, 1 H), 7,37 (s. a., 1 H), 5,87 (dt, *J*=15,52, 5,80 Hz, 1 H), 5,62 (dt, *J*=15,65, 6,37 Hz, 1 H), 4,18 (d, *J*=5,32 Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 3,40 (t, *J*=5,70 Hz, 2 H); CLEM (Método CLEM K): Tr = 0,41 min, $[M+H]^+$ = 281,1

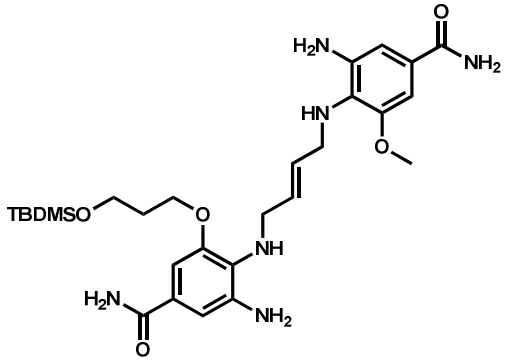
Etapa 3: (*E*)-3-(3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-((4-((4-carbamoil-2-metoxi-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-5-nitrobenzamida



A una suspensión de (E)-4-((4-aminobut-2-en-1-il)amino)-3-metoxi-5-nitrobenzamida, hidrocloruro (9,77 g, 30,9 mmol) en 1-Butanol (90 ml) se le añadió bicarbonato de sodio (5,18 g, 61,7 mmol) y DIEA (22,45 ml, 129 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 10 min,

después, se añadió 3-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-cloro-5-nitrobenzamida (10 g, 25,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante una noche. La solución se dejó enfriar a TA y el sólido resultante de color naranja oscuro se aisló por filtración y se lavó con EtOH (15ml). Después, se agitó el material en bruto en agua (100 m) durante 10 min., se filtró y se lavó de nuevo con agua (100 ml), EtOAc (50 ml) y EtOH (20 ml). El material se secó en un horno de vacío para dar el compuesto del título (10 g, 14,54 mmol, rendimiento del 56,5 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,16 (t, J=1,77 Hz, 2 H), 8,04 (s. a., 2 H), 7,72 (d, J=5,83 Hz, 2 H), 7,53 (s, 2 H), 7,35 (s. a., 2 H), 5,53 - 5,68 (m, 2 H), 3,99 - 4,16 (m, 6 H), 3,74 (t, J=6,08 Hz, 2 H), 3,43 (s. a., 3 H), 1,92 (t, J=6,08 Hz, 2 H), 0,74 - 0,88 (m, 9 H), 0,00 (s, 6 H); CLEM (Método CLEM K): Tr = 1,32 min, $[M+H]^+$ = 633,4

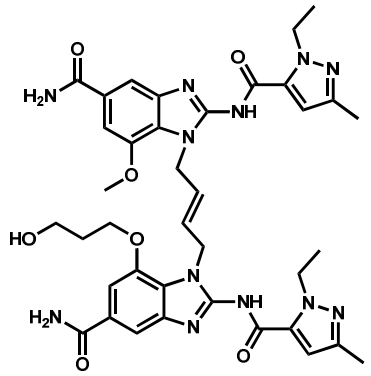
Etapa 4: (*E*)-3-Amino-4-((4-((2-amino-4-carbamoil-6-metoxifenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-5-(3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)benzamida



A una solución de (E)-3-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-((4-((4-carbamoil-2-metoxi-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-5-nitrobenzamida (5 g, 7,90 mmol) en metanol (120 ml) a 0 °C, se le añadió hidrosulfito de sodio (16,19 g, 79 mmol) en agua (50 ml) e hidróxido de amonio (25,6 ml, 198 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA. Después de 10 min a TA, la mezcla se extrajo con EtOAc (100 x 3), se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna Isco) eluyendo con hexano: (EtOH: EtOAc 3:1) con aditivo al 2 % de NH_4OH (gradiente al 0-100%) para dar el compuesto del título (2,1 g, 3,34 mmol, rendimiento del 42,2 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,63 (s. a., 2 H), 6,99 (d, J=5,58 Hz, 2 H), 6,72 - 6,91 (m, 6 H), 5,62 - 5,73 (m, 2 H), 4,66 (d, J=8,36 Hz, 4 H), 4,00 (t, J=5,96 Hz, 2 H), 3,69 - 3,84 (m, 4 H), 3,40 – 3,49 (m, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 1,90 (t, J=6,08 Hz, 2 H), 0,79 - 0,91 (m, 9 H), -0,03 - 0,07 (m, 6 H); CLEM (Método CLEM K): Tr = 0,46 min, $[M+H]^+$ = 573,3

Etapa 5: (*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-

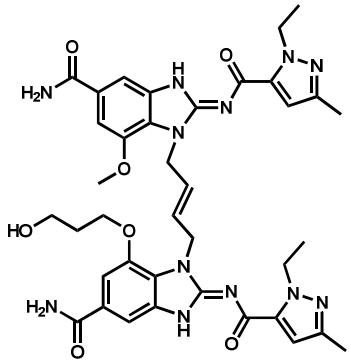
hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



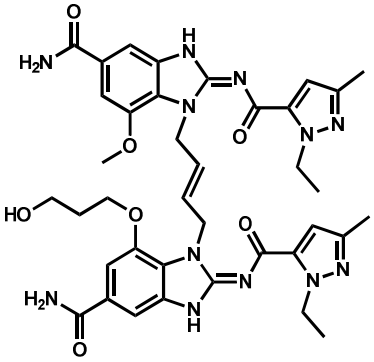
A una solución de (*E*)-3-amino-4-((4-((2-amino-4-carbamoil-6-metoxifenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-5-(3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)benzamida (1,02 g, 1,78 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió bromuro de cianógeno (943 mg, 8,90 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 min, se precipitó un sólido de color amarillo claro, que se recogió por filtración, se lavó con EtOAc y se determinó por CLEM que era una mezcla de ~2/3 del compuesto protegido con TBDMS (*E*)-2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoil-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-(3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida y ~1/3 desprotegido con alcohol (*E*)-2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoil-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida. Esta mezcla (aproximadamente 900mg) se añadió, después de TEA (1,07 ml, 7,7 mmol), a una solución de ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (0,89 g, 5,78 mmol), HATU (2,2 g, 5,78 mmol) y HOBt (443 mg, 2,89 mmol) en DMF (10 ml) que se había agitado durante 15 min a TA. Después de 20 h, se añadió NaOH ac. 5N (3 ml). Después de 30 min a TA, se añadió agua (30 ml), y el precipitado resultante de color blanco se recogió por filtración y se purificó sobre gel de sílice (columna Isco de 40 g), eluyendo con MeOH en DCM al 0 – 30 % para dar el compuesto del título (545 mg, 0,684 mmol, rendimiento del 38 % para 2 etapas). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,83 (s. a., 2 H), 7,99 (s. a., 2 H), 7,64 (d, J=3,04 Hz, 2 H), 7,28 - 7,42 (m, 4 H), 6,52 (s, 2 H), 5,84 (s. a., 2 H), 4,91 (s. a., 4 H), 4,53 (d, J=6,34 Hz, 4 H), 4,06 (t, J=6,34 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,45 (t, J=5,96 Hz, 2 H), 2,10 (d, J=2,53 Hz, 6 H), 1,71 (t, J=6,08 Hz, 2 H), 1,27 (td, J=7,03, 1,90 Hz, 6 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,85 min, $[M/2+H]^+$ = 391,3833

El compuesto preparado mediante el proceso anterior puede existir en una forma tautomérica o isomérica, por ejemplo, en forma de (E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-

benzo[d]imidazol-5-carboxamida

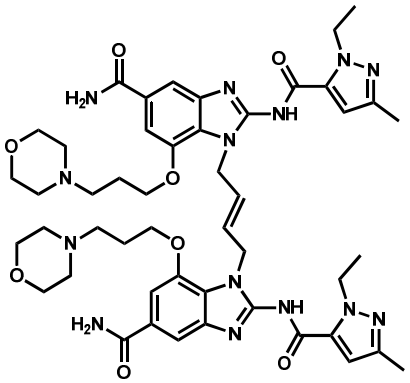


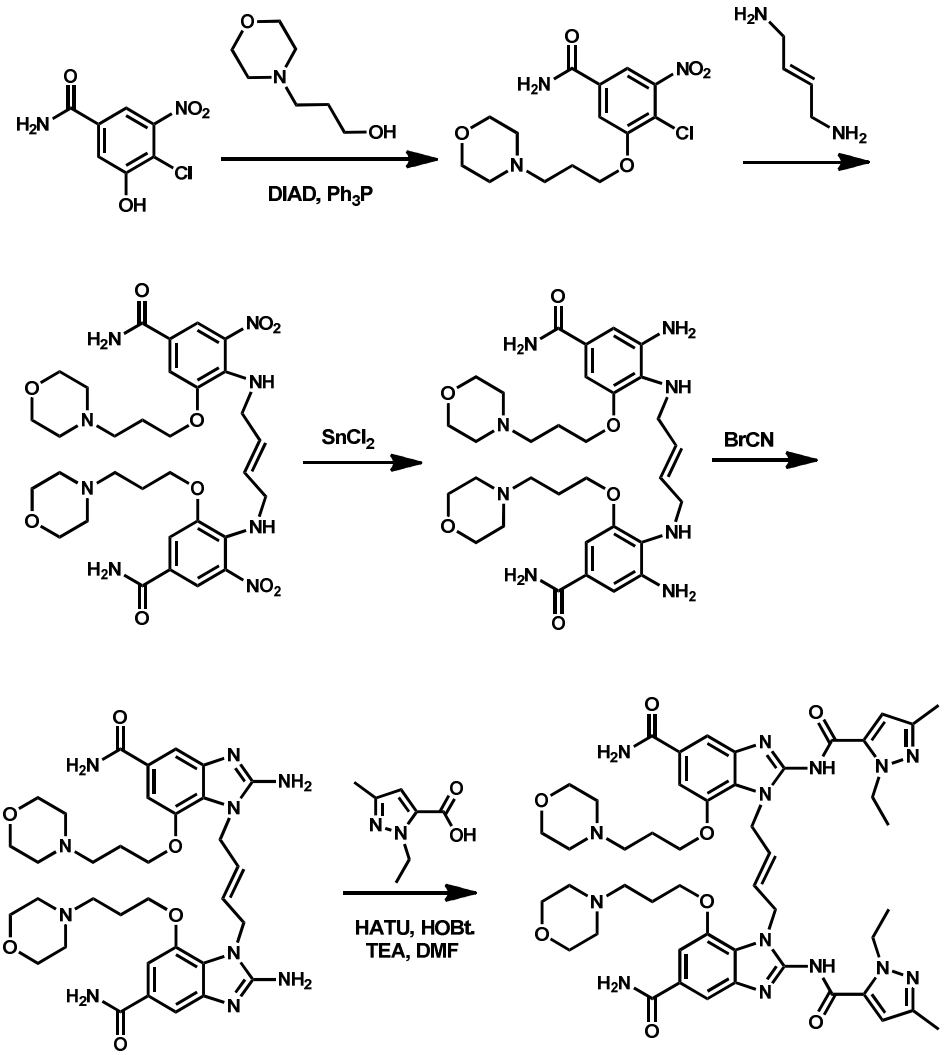
o (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



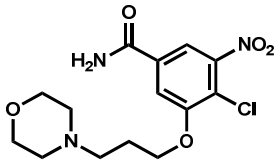
Ejemplo 12

(*E*)-1,1'-(But-2-eno-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida)





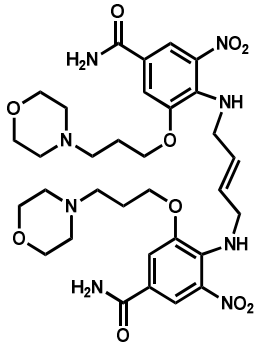
Etapa 1: 4-Cloro-3-(3-morfolinopropoxi)-5-nitrobenzamida



A una suspensión de 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzamida (1,00 g, 4,62 mmol), 3-morfolinopropan-1-ol (1,00 g, 6,89 mmol) y trifenilfosfina (1,82 g, 6,93 mmol) en DCM (46 ml) se le añadió DIAD (1,35 ml, 6,93 mmol). Después de agitar durante 1 h, se añadió trifenilfosfina adicional (480 mg, 1,83 mmol), y después de 30 min adicionales, se añadió DIAD (0,40 ml, 2,1 mmol). Después de 1 h, la reacción se repartió entre cloruro de amonio ac. saturado y DCM. La capa orgánica se cargó en seco y se purificó sobre gel de sílice (columna ISCO-Rf de 4g), eluyendo con (3:1 de EtOAc: EtOH) al 0 -100 % en hexano para dar el compuesto del título (630 mg, 1,83 mmol, rendimiento del 40 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-

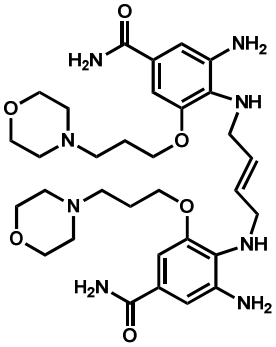
d$_6$) δ ppm 8,30 (s, 1 H), 8,05 (d, *J*=1,77 Hz, 1 H), 7,88 (d, *J*=1,77 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 4,28 (t, *J*=6,21 Hz, 2 H), 3,57 (t, *J*=4,56 Hz, 4 H), 2,41 - 2,47 (m, 2 H), 2,37 (s. a., 4 H), 1,97 (dd, *J*=13,94, 7,35 Hz, 2 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,51 min, $[M+H]^+$ = 344,1

Etapa 2: (*E*)-4,4'-(But-2-eno-1,4-diilbis(azanodiil))bis(3-(3-morfolinopropoxi)-5-nitrobenzamida)



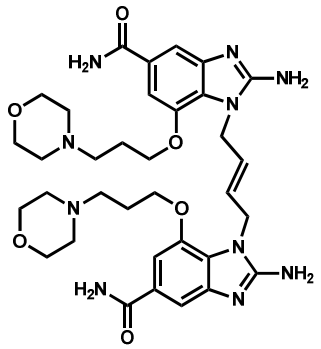
A una suspensión de dihidrocloruro de (*E*)-but-2-eno-1,4-diamina (171 mg, 1,07 mmol) y 4-cloro-3-(3-morfolinopropoxi)-5-nitrobenzamida (630 mg, 1,65 mmol) en EtOH (4 ml) se le añadió DIEA (1,0 ml, 5,8 mmol). La reacción se calentó a 120 °C en un bloque de calentamiento, y después de 47 h, se añadió dihidrocloruro de (*E*)-but-2-eno-1,4-diamina adicional (30 mg, 0,19 mmol). Se continuó calentando a 120 °C durante aproximadamente 3 días, después, la reacción se cargó en seco y se purificó sobre gel de sílice (columna ISCO-Rf de 120 g), eluyendo con MeOH en DCM al 0 - 40 % para dar el compuesto del título (130 mg, 0,186 mmol, rendimiento del 11 %) en forma de un sólido de color naranja brillante. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,18 (d, *J*=1,77 Hz, 2 H), 8,04 (s. a., 2 H), 7,76 - 7,85 (m, 2 H), 7,51 (d, *J*=1,52 Hz, 2 H), 7,35 (s. a., 2 H), 5,63 (s. a., 2 H), 4,13 (s. a., 4 H), 4,01 (t, *J*=6,34 Hz, 4 H), 3,55 (t, *J*=4,56 Hz, 8 H), 2,27 - 2,42 (m, 12 H), 1,86 (t, *J*=6,72 Hz, 4 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,53 min, $[M+H]^+$ = 701,4623

Etapa 3: Dihidrocloruro de (*E*)-4,4'-(But-2-eno-1,4-diilbis(azanodiil))bis(3-amino-5-(3-morfolinopropoxi)benzamida)



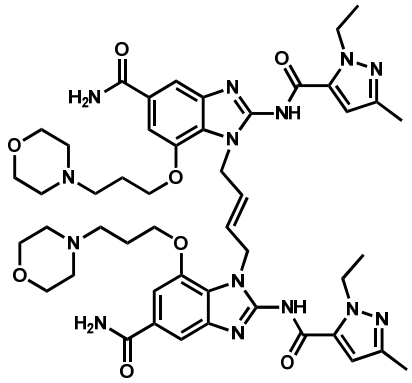
A cloruro de estaño (II) (40,6 mg, 0,214 mmol) en HCl ac. conc. (892 µl, 10,7 mmol) se le añadió (*E*)-4,4'-(but-2-eno-1,4-diilbis(azanodiil))bis(3-(3-morfolinopropoxi)-5-nitrobenzamida) (15 mg, 0,021 mmol). Después de 20 min, se dejó enfriar la reacción en un refrigerador y después de 15 min, el sólido resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (12 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,07 (s. a., 2 H), 7,99 (s. a., 2 H), 7,41 (s. a., 2 H), 7,05 (s, 2 H), 6,91 (s. a., 2 H), 5,94 (s. a., 2 H), 3,97 - 4,08 (m, 8 H), 3,78 – 3,88 (m, 8 H), 3,48 (d, *J*=12,17 Hz, 4 H), 3,35 - 3,43 (m, 4 H), 3,05 - 3,19 (m, 4 H), 2,21 (s. a., 4 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,34 min, $[M/2+H]^+$ = 321,3990

Etapa 4: Dihidrobromuro de (*E*)-1,1'-(But-2-eno-1,4-diil)bis(2-amino-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida)



A una solución de dihidrocloruro de (*E*)-4,4'-(but-2-eno-1,4-diilbis(azanodiil))bis(3-amino-5-(3-morfolinopropoxi)benzamida) (102 mg, 0,143 mmol) en agua (1,4 ml) se le añadió bromuro de cianógeno (136 mg, 1,29 mmol). Después de 2 días a TA, la reacción se añadió gota a gota a acetonitrilo (~100 ml), y el sólido de color blanco resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (76 mg, 0,09 mmol, rendimiento del 62 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,21 (s. a., 2 H), 11,16 (s. a., 2 H), 8,88 (s. a., 2 H), 8,13 (s. a., 2 H), 7,55 (s, 2 H), 7,50 (s. a., 2 H), 7,42 (s, 2 H), 5,71 (s. a., 2 H), 4,91 (s. a., 4 H), 4,13 (s. a., 4 H), 3,97 (s. a., 4 H), 3,82 (s. a., 4 H), 3,29 – 3,40 (m, 4 H), 3,17 (s. a., 4 H), 2,99 - 3,09 (m, 4 H) 2,08 (s. a., 4 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,28 min, $[M+H]^+$ = 691,6058

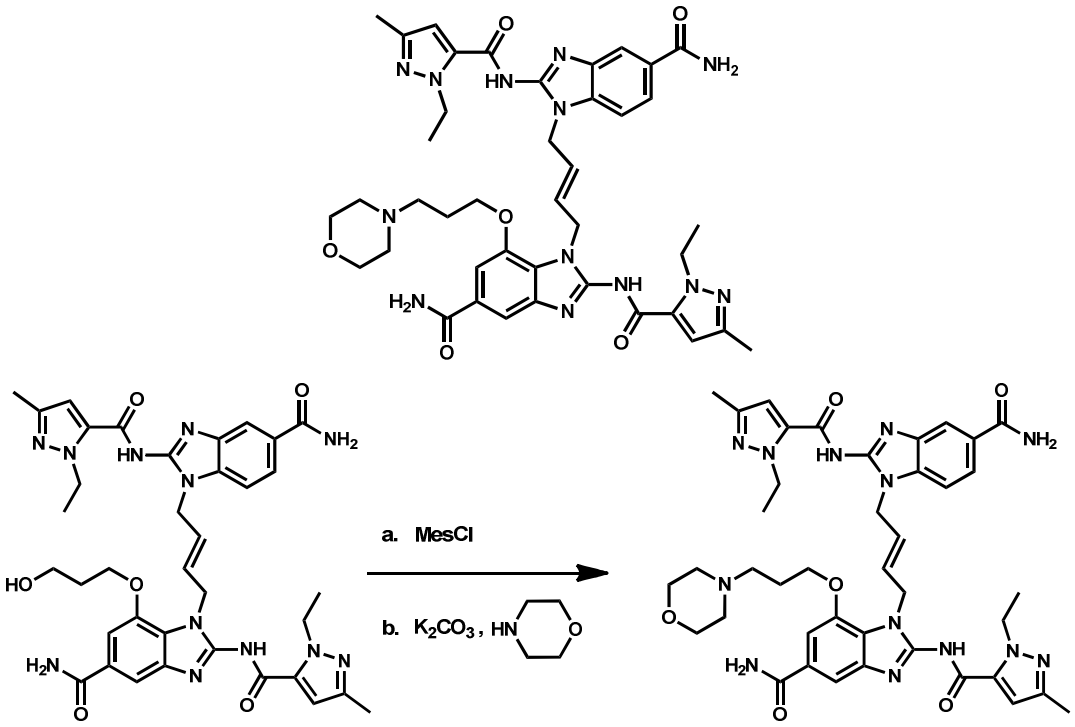
Etapa 5: (E)-1,1'-(But-2-eno-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida)



A una solución de ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (133 mg, 0,862 mmol), HATU (328 mg, 0,862 mmol) y HOBt (66,0 mg, 0,431 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (1150 µl) se le añadió una suspensión de (E)-1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(2-amino-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), dihidrobromuro (209 mg, 0,245 mmol) y TEA (240 µl, 1,724 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (4598 µl). La reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se concentró a sequedad en una corriente de nitrógeno. El residuo resultante se disolvió en metanol y se cargó en seco sobre gel de sílice para su purificación mediante ISCO-Rf, 40g, metanol al 0%-50%, DCM. Las fracciones deseadas se concentraron a sequedad para dar (E)-1,1'-(But-2-eno-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) (112 mg, 0,115 mmol, rendimiento del 47 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,84 (s. a., 2 H), 7,98 (s. a., 2 H), 7,66 (d, J=1,01 Hz, 2 H), 7,36 (s. a., 2 H), 7,25 (s, 2 H), 6,58 (s, 2 H), 5,82 (s. a., 2 H), 4,92 (s. a., 4 H), 4,57 (q, J=7,10 Hz, 4 H), 3,85 (t, J=5,96 Hz, 4 H), 3,45 (t, J=4,18 Hz, 8 H), 2,09 - 2,24 (m, 18 H), 1,54 (t, J=6,72 Hz, 4 H), 1,32 (t, J=7,10 Hz, 6 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,65 min, $[M+H]^+$ = 963,938

Ejemplo 13

(*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

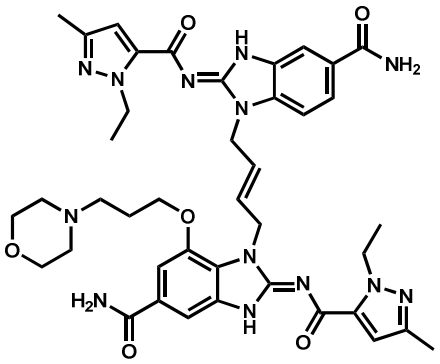


Etapa 1: A (*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxi-propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (17 mg, 0,023 mmol) en THF (3 ml) se le añadió trietilamina (9,5 µl, 0,068 mmol). Después de 10 min a TA, se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,1 µl, 0,027 mmol). Después de 2 h, La CLEM indicó la presencia de metanosulfonato de (*E*)-3-((5-Carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propilo, y la mezcla de reacción se usó directamente en la reacción siguiente. CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,80 min, $[M+H]^+$ = 751,6010.

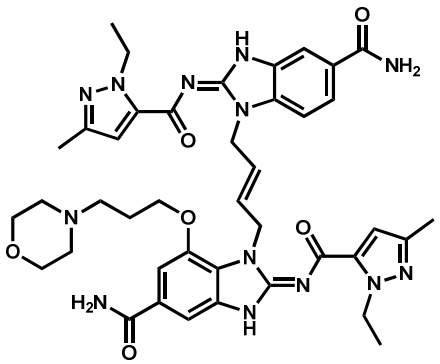
Etapa 2: A una solución de metanosulfonato de (*E*)-3-((5-carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1Hpirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propilo (18 mg, 0,022 mmol) en THF (5 ml) se le añadió morfolina (9,5 µl, 0,11 mmol) y K_2CO_3 (9,0 mg, 0,065 mmol). Después de 5 h a TA, la reacción se calentó a 45 °C durante 2 h y después se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM al 0-20 % para dar el compuesto del título (7 mg, 9 µmol, rendimiento del 39 %). RMN ^{1}H (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 7,99 (d, *J*=1,27 Hz, 1 H), 7,73 (dd, *J*=8,36, 1,52 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J*=1,27 Hz, 1 H), 7,36

(d, *J*=8,62 Hz, 1 H), 7,28 (d, *J*=1,27 Hz, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 5,92 - 6,05 (m, 1 H), 5,73 - 5,88 (m, 1 H), 4,51 - 4,71 (m, 4 H), 4,00 (t, *J*=6,21 Hz, 2 H), 3,56 - 3,67 (m, 8 H), 2,27 - 2,46 (m, 6 H), 2,22 (d, *J*=10,39 Hz, 6 H), 1,83 (dt, *J*=14,19, 6,84 Hz, 2 H), 1,26 - 1,44 (m, 6 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,73 min, $[M/2+H]^+$ = 410,9876

El compuesto preparado mediante el proceso anterior puede existir en una forma tautomérica o isomérica, por ejemplo, en forma de (E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

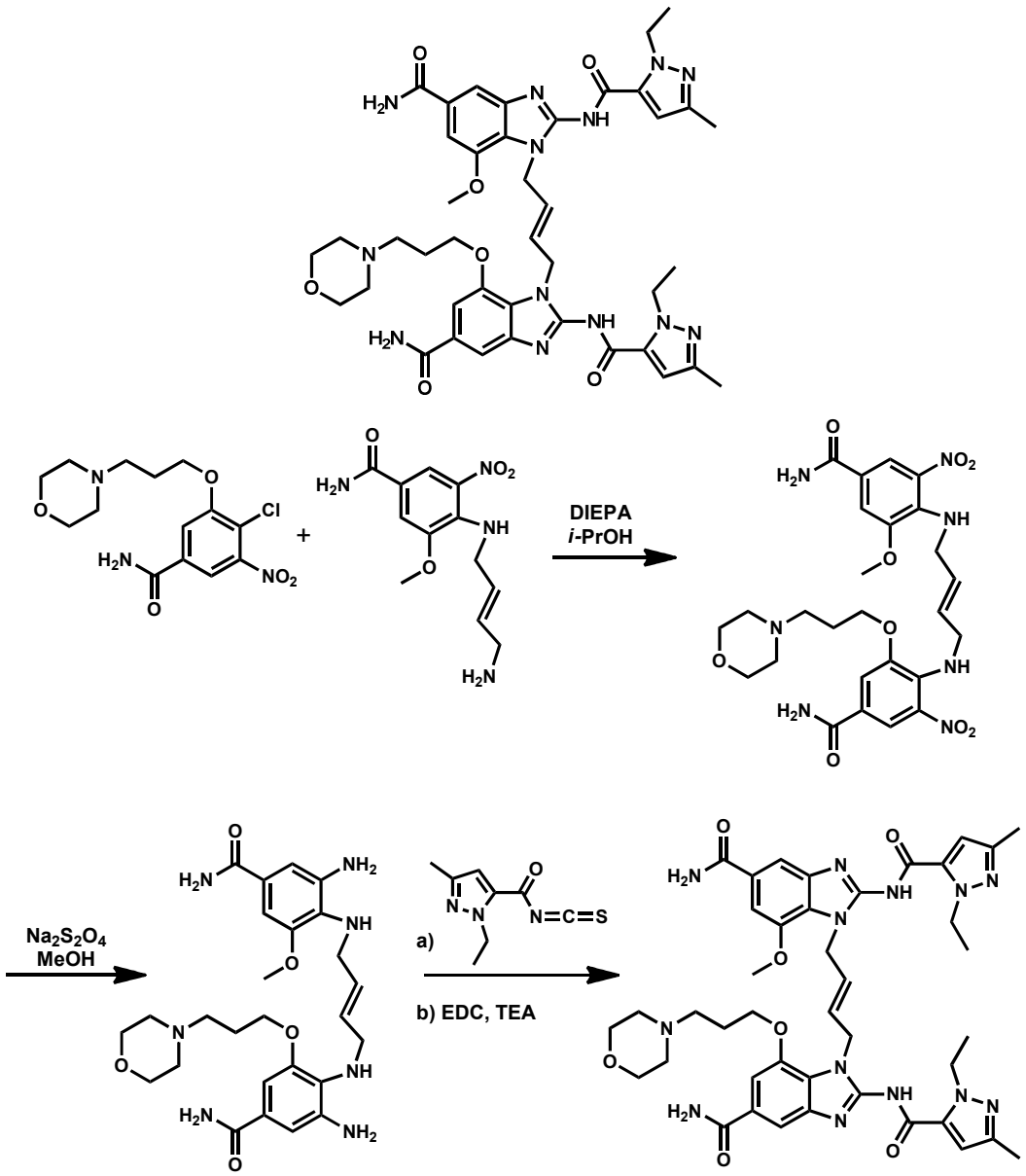


o (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

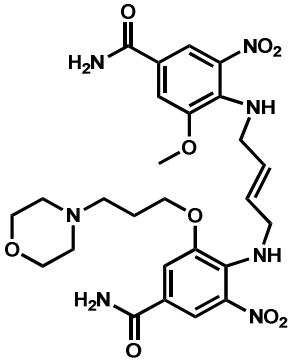


Ejemplo 14

(*E*)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, tris hidrocloruro

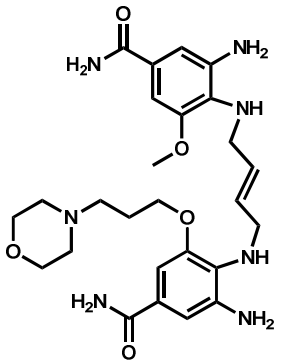


Etapa 1: (*E*)-4-((4-((4-Carbamoil-2-(3-morfolinopropoxi)-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-3-metoxi-5-nitrobenzamida



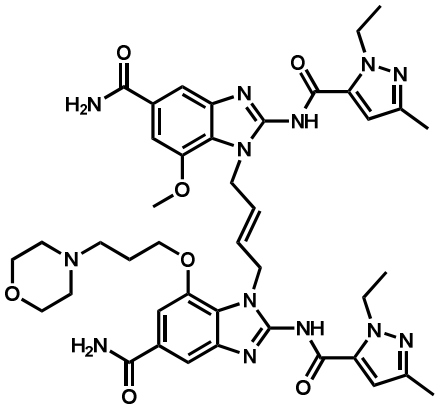
(E)-4-((4-aminobut-2-en-1-il)amino)-3-metoxi-5-nitrobenzamida, hidrocloruro (1,7g, 5,37 mmol), 4-cloro-3-(3-morfolinopropoxi)-5-nitrobenzamida (1,655 g, 4,81 mmol) *i*-PrOH (15 ml) y DIPEA (2,94 ml, 16,85 mmol) se dividieron en dos viales de 24 ml, después se taparon los viales y se calentaron a 120 °C durante 42 h. El sólido se aisló por filtración, se enjuagó con *i*-PrOH (2 x 3 ml) para dar (*E*)- 4-((4-((4-carbamoil-2-(3-morfolinopropoxi)-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-3-metoxi-5-nitrobenzamida (1,95 g, 2,79 mmol, rendimiento del 51,9 %) en forma de un sólido de color rojo ladrillo. CLEM (Método CLEM K): Tr = 0,60 min, $[M+H]^+$ =588,2

Etapa 2: (*E*)-3-Amino-4-((4-((2-amino-4-carbamoil-6-(3-morfolinopropoxi)fenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-5-metoxibenzamida



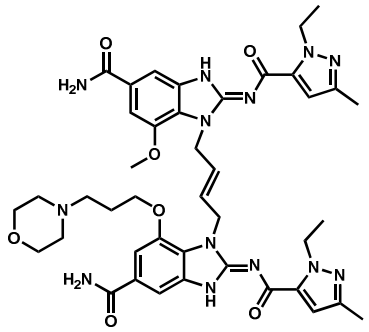
A (*E*)-4-((4-((4-carbamoil-2-(3-morfolinopropoxi)-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-3-metoxi-5-nitrobenzamida (4,6 g, 6,65 mmol) en MeOH (83,0 ml) a TA se le añadió hidrosulfito de sodio (19,08 g, 93,0 mmol) en agua (70 ml). Después de 15 min, se añadió bicarbonato de sodio (24 gramos). Después de 10 min, se filtró la reacción, y el sólido se enjuagó con MeOH (4 X 20 ml). Los filtrados combinados se concentraron sobre Celite, y el gas se purificó mediante carga seca sobre gel de sílice (columna Gold de 80 g), eluyendo con un 2 – 40 % de (MeOH: NH_4OH ac. a 10:1) en DCM para dar el compuesto del título (1,81 g, 3,26 mmol, rendimiento del 49 %) en forma de una película de color amarillo oscuro. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,64 (s. a., 2 H), 6,99 (s. a., 2 H), 6,85 (dd, *J*=5,07, 1,77 Hz, 2 H), 6,78 (dd, *J*=4,31, 1,77 Hz, 2 H), 5,63 - 5,72 (m, 2 H), 4,66 (d, *J*=8,11 Hz, 4 H), 3,96 (t, *J*=6,21 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,51 - 3,60 (m, 6 H), 3,17 (s. a., 4 H), 2,43 (t, *J*=7,10 Hz, 2 H), 2,35 (s. a., 4 H), 1,87 (t, *J*=6,72 Hz, 2 H); CLEM (Método CLEM K): Tr = 0,37 min, $[M+H]^+$ = 528,4

Etapa 3: (*E*)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, tris hidrocloruro

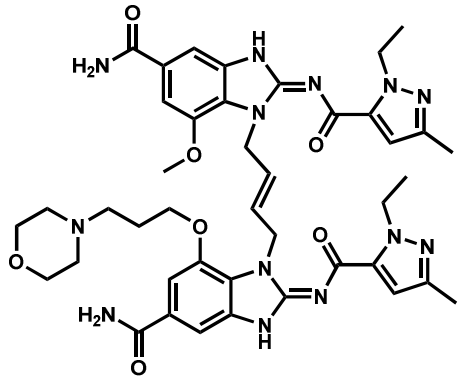


A (*E*)-3-amino-4-((4-((2-amino-4-carbamoil-6-(3-morfolinopropoxi)fenil)amino -)but-2-en-1-il)amino)-5-metoxibenzamida (368 mg, 0,697 mmol) en DMF (6,97 ml) a 0 °C se le añadió isotiocianato de 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo 0,4 M en dioxano (2,0 ml, 0,80 mmol). Después de ~10 min, se añadió otra porción de isotiocianato de 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo 0,4 M en dioxano (0,5 ml, 0,20 mmol), seguido de ~15 min posteriormente mediante una porción final (0,5 ml, 0,20 mmol). Después de un tiempo de reacción total de 35 min, se añadió EDC (334 mg, 1,74 mmol) seguido de trietilamina (0,486 ml, 3,49 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó durante una noche (~14 horas). La reacción se inactivó con agua:solución acuosa saturada de NH_4Cl a 3:1 (40 ml) y se extrajo con cloroformo:etanol a 3:1 (2 X 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice (columna Gold de 40 g), eluyendo con 2 – 40 % de (MeOH: NH_4OH ac a 10:1) en DCM para dar el material puro en forma de la base libre. Este producto se disolvió parcialmente en MeOH y se trató con HCl 4M en dioxano (0,35 ml, 1,40 mmol), después se concentró. El residuo se recogió en MeCN-agua y se liofilizó para dar el compuesto del título (403,6 mg, 0,421 mmol, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,70 (dd, J=2,66, 1,14 Hz, 2 H), 7,42 (d, J=1,27 Hz, 2 H), 6,72 (d, J=3,04 Hz, 2 H), 5,79 - 6,12 (m, 2 H), 5,19 (dd, J=11,03, 5,45 Hz, 4 H), 4,61 - 4,81 (m, 4 H), 4,00 - 4,25 (m, 4 H), 3,79 - 3,96 (m, 5 H), 3,45 (d, J=12,42 Hz, 2 H), 3,28 – 3,36 (m, 2 H), 3,14 (td, J=12,23, 3,68 Hz, 2 H), 2,28 (s, 6 H), 2,07 - 2,25 (m, 2 H), 1,46 (td, J=7,10, 3,80 Hz, 6 H); CLEM (Método CLEM K): Tr = 0,68 min, $[M+H]^+$ = 850,6. El compuesto preparado mediante el proceso anterior puede existir en una forma tautomérica o isomérica, por ejemplo, en forma de

tris hidrocloruro de (E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

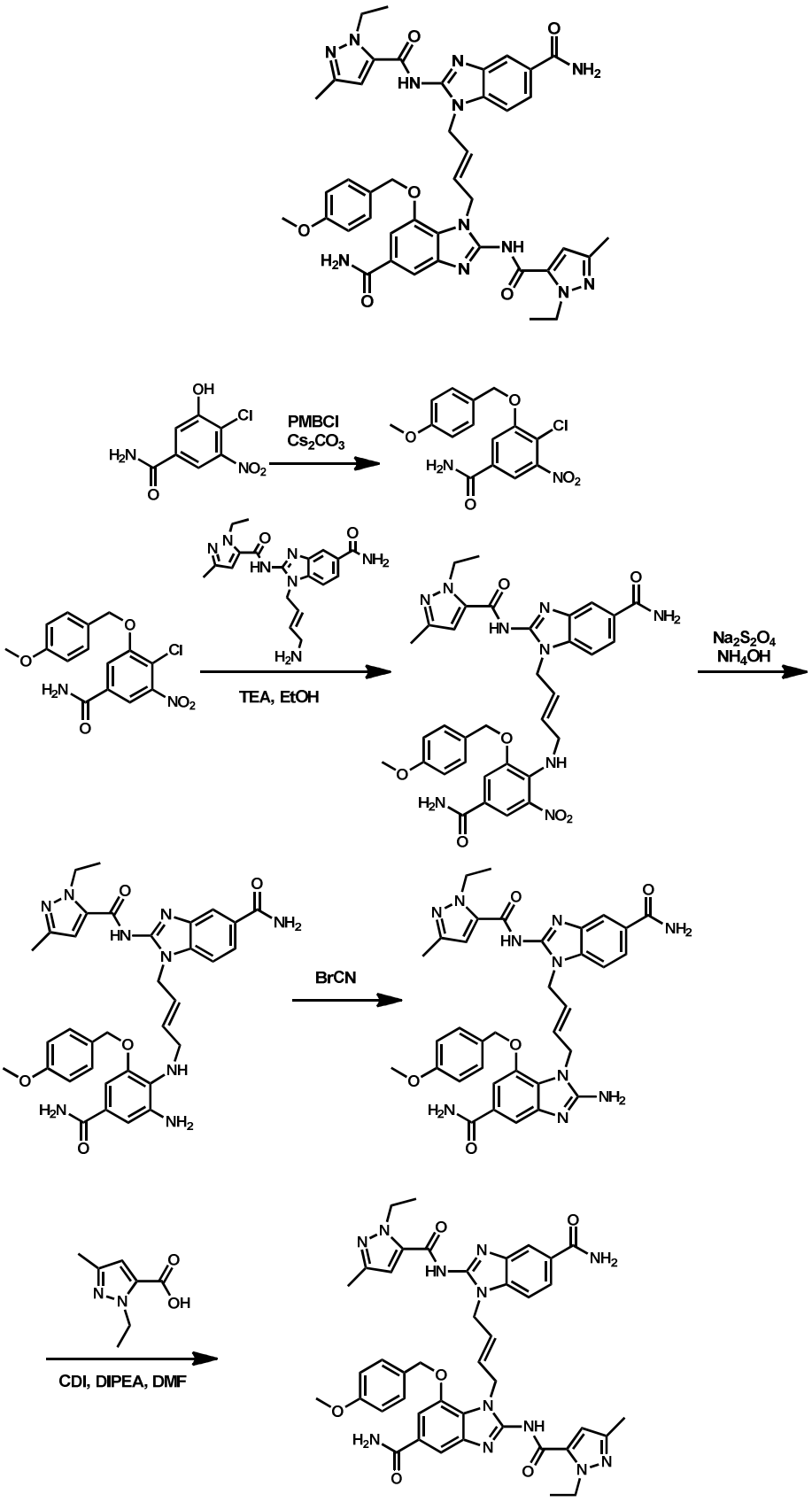


tris hidrocloruro de (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

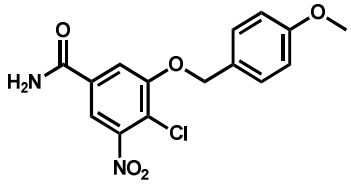


Ejemplo 15

(E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-((4-metoxibencil)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

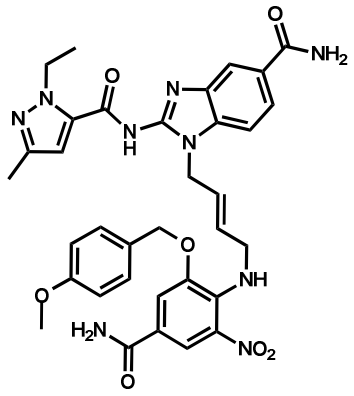

PMBCl
Cs2CO3
TEA, EtOH
Na2S2O4
NH4OH
BrCN
CDI, DIPEA, DMF

Etapa 1: 4-cloro-3-((4-metoxibencil)oxi)-5-nitrobenzamida



4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzamida (942 mg, 4,35 mmol) se disolvió en DMF (7 ml), Cs_2CO_3 (1,559 g, 4,78 mmol) se añadió seguido de cloruro de by 4-metoxibencilo (0,622 ml, 4,57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a TA. Con agitación vigorosa, se añadió agua (15 ml) gota a gota y el sólido resultante se agitó durante 5 minutos, se recogió por filtración y se enjuagó con agua para dar el compuesto del título (1,26 g, 3,74 mmol, rendimiento del 82%) en forma de un sólido de color naranja claro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,80 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,98 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,13 (s. a., 1H), 5,82 (s. a., 1H), 5,25 (s, 2H), 3,87 (s, 3H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 1,03, $[M+H]^+$ = 337,1.

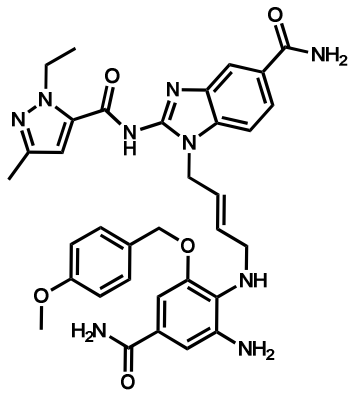
Etapa 2: (E)-1-(4-((4-carbamoil-2-((4-metoxibencil)oxi)-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



A una mezcla de (E)-1-(4-aminobut-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, hidrocloruro (1,543 g, 3,69 mmol, Intermedio 6) y TEA (1,871 ml, 13,42 mmol) agitada en EtOH (7 ml) durante 5 minutos se le añadió 4-cloro-3-((4-metoxibencil)oxi)-5-nitrobenzamida (1,13 g, 3,36 mmol) y la mezcla se calentó en un tubo para microondas sellado a 120 °C durante 18 horas. Después de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y agua (50 ml) y apareció un residuo de color oscuro. Se separaron las capas y el residuo se combinó con las capas orgánicas y se concentró. A la mezcla en bruto se le añadió MeOH al 10% en DCM y el sólido resultante se recogió por filtración y se aclaró con DCM. Al filtrado concentrado se le añadió nuevamente MeOH al 10% en DCM y el sólido resultante se recogió por filtración y se aclaró con DCM. Se combinaron

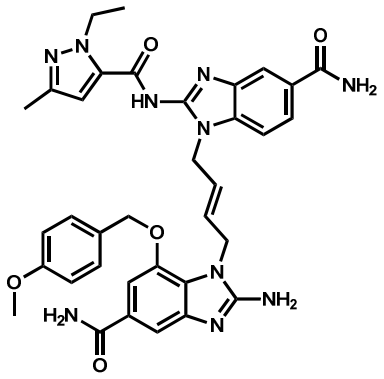
ambos lotes de sólido para dar el compuesto del título (559 mg, 0,82 mmol, rendimiento del 22%) en forma de un sólido de color naranja. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12,86 (s. a., 1H), 8,19 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,93-8,05 (m, 3H), 7,86 (t, J=6,3 Hz, 1H), 7,72 (dd, J=8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,29-7,40 (m, 3H), 7,25 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,83 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 5,65-5,75 (m, 1H), 5,49-5,58 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,75 (d, J=5,1 Hz, 2H), 4,58 (q, J=7,1 Hz, 2H), 4,05 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,31 (t, J=7,1 Hz, 3H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,98, $[M+H]^+$ = 682,5.

Etapa 3: (E)-1-(4-((2-amino-4-carbamoil-6-((4-metoxibencil)oxi)fenil)amino)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



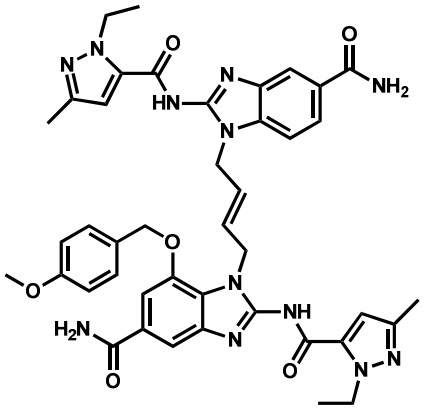
A (E)-1-(4-((4-carbamoil-2-((4-metoxibencil)oxi)-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (557 mg, 0,817 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió hidróxido de amonio (1,136 ml, 8,17 mmol) seguido de la adición gota a gota de hidrosulfito de sodio (837 mg, 4,09 mmol) en agua (5 ml). Después de 1 hora a TA, la reacción se diluyó con EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH_4Cl saturado y salmuera y se concentraron para dar el compuesto del título (335 mg, 0,51 mmol, rendimiento del 57%) en forma de un sólido de color naranja. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12,85 (s. a., 1H), 8,00 (s, 2H), 7,75 (dd, J=8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (s. a., 1H), 7,36 (s. a., 2H), 7,25-7,31 (m, 4H), 7,03 (s. a., 1H), 6,83-6,91 (m, 4H), 6,64 (s, 1H), 5,75-5,84 (m, 1H), 5,64-5,73 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,78 (d, J=5,1 Hz, 2H), 4,69 (s. a., 2H), 4,59 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,91 (t, J=7,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,56 (a. m., 2H), 2,17 (s, 3H), 1,32 (t, J=7,1 Hz, 3H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,76, $[M+H]^+$ = 652,5.

Etapa 4: Dihidrobromuro de (E)-2-amino-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-((4-metoxibencil)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



A una suspensión de (E)-1-(4-((2-amino-4-carbamoil-6-((4-metoxi-bencil)oxi)fenil)amino)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo-[d]imidazol-5-carboxamida (333 mg, 0,460 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió bromuro de cianógeno (97 mg, 0,920 mmol) y se agitó la reacción a TA durante 2 horas. El sólido resultante se recogió por filtración y se enjuagó con MeOH para dar el compuesto del título (235 mg, 0,28 mmol, rendimiento del 58%) en forma de un sólido de color naranja claro. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 13,07 (s. a., 1H), 12,90 (s, 1H), 8,70 (s. a., 1H), 8,09 (s. a., 1H), 7,98-8,04 (m, 2H), 7,73 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,46 (s. a., 1H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,21 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,77 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 5,83-5,92 (m, 1H), 5,53-5,62 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,53 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,72, $[M+H]^+$ = 677,5.

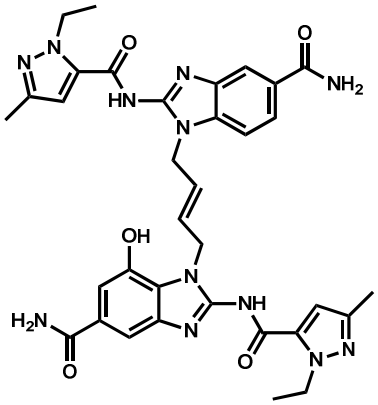
Etapa 5: (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-((4-metoxibencil)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



Una solución de ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (51,4 mg, 0,333 mmol) y CDI (63,1 mg, 0,389 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a 60 °C durante 10 minutos, después, se añadieron dihidrobromuro de (E)-1-(4-(2-amino-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-((4-metoxibencil)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (233 mg, 0,278 mmol) y DIPEA (0,194 ml, 1,111 mmol). Después de calentar a 90°C durante 4 horas, se añadieron CDI (20 mg) y ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (20 mg) adicionales y se continuó calentando durante 1,5 horas. Después de enfriar a TA y de añadir pequeños trozos de hielo manteniendo la agitación, se añadió agua (5 ml) gota a gota. El sólido resultante se recogió por filtración y se enjuagó con agua para dar el compuesto del título (225 mg, 0,27 mmol, rendimiento del 95%) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12,88 (s. a., 2H), 8,00 (m, 2H), 7,64-7,72 (m, 2H), 7,46 (s. a., 1H), 7,29-7,42 (m, 3H), 7,20 (d, J=7,9 Hz, 2H), 6,75 (d, J=7,6 Hz, 2H), 6,54 (s, 2H), 5,94 (m, 1H), 5,49 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,85 (s. a., 2H), 4,78 (s. a., 2H), 4,53 (a. m., 4H), 3,65 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,22-1,33 (m, 6H); CLEM (Método CLEM F): Tr = 2,27 min, $[M+H]^+$ = 813,9.

Ejemplo 16

Dihidrocloruro de (*E*)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

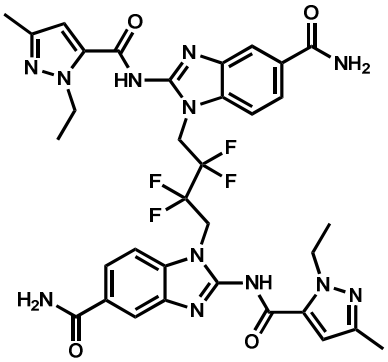


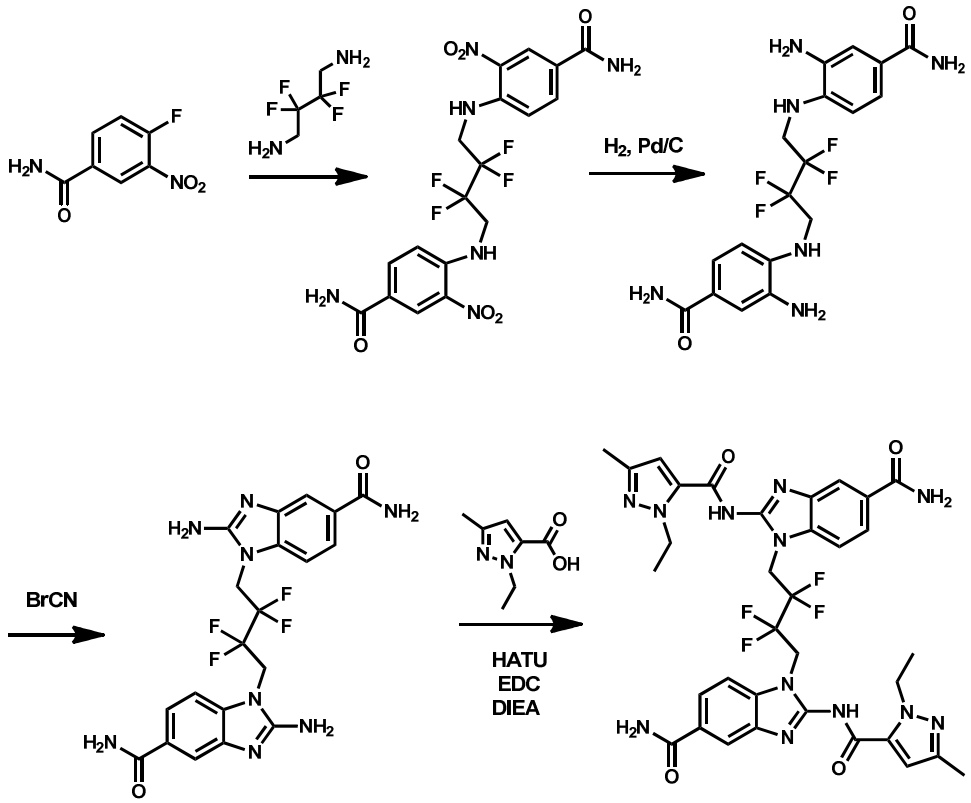
A (*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]-imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-((4-metoxi-bencil)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (210 mg, 0,258 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió HCl 4N en dioxano (0,258 ml, 1,03 mmol). Después de 30 min a TA, la reacción se calentó a 50°C durante 18 horas. Se añadió HCl 4N en dioxano (0,2 ml) adicional, y después de calentar otras 5 h, se enfrió la reacción, y el sólido resultante se recogió por filtración y se

enjuagó con DCM para dar el compuesto del título (168 mg, 0,219 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color castaño claro. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8,01 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 7,82 (dd, J=8,5, 1,6 Hz, 1 H), 7,49 - 7,55 (m, 2 H), 7,29 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 6,08- 6,18 (m, 1 H), 5,89 - 5,99 (m, 1 H), 5,30 (d, J=5,6 Hz, 2 H), 4,98-5,04 (m, 2 H), 4,65 (dq, J=14,6, 7,2 Hz, 4 H), 2,23 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 1,37 - 1,46 (m, 6 H); CLEM (Método CLEM F): Tr = 1,73 min, $[M+H]^+$ = 693,4.

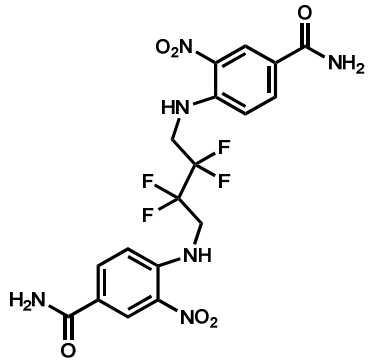
Ejemplo 17

1,1'-(2,2,3,3-Tetrafluorobutano-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida)



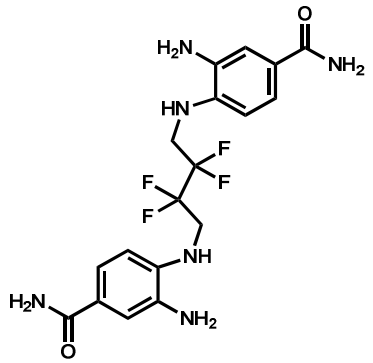


Etapa 1: 4,4'-((2,2,3,3-Tetrafluorobutano-1,4-diil)bis(azanodiil))bis(3-nitrobenzamida)



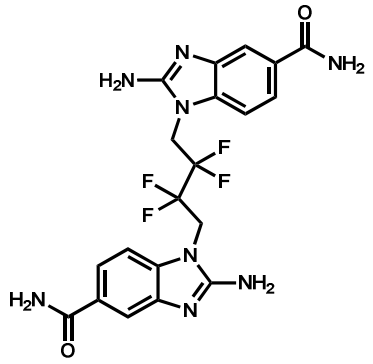
A 2,2,3,3-tetrafluorobutano-1,4-diamina (Intermedio 4) (1,25 g, 7,81 mmol), y carbonato de potasio (3,24 g, 23,4 mmol) en DMF (50 ml) a TA se le añadió 4-fluoro-3-nitrobenzamida (3,59 g, 19,5 mmol) durante 5 min, y se agitó la reacción durante una noche. La mezcla se inactivó con agua, y el sólido resultante se recogió por filtración y se trituró con MeOH para dar el compuesto del título (600 mg, 1,23 mmol, rendimiento del 16 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,367 min, $[M+H]^+$ = 489,0

Etapa 2: 4,4'-((2,2,3,3-Tetrafluorobutano-1,4-diil)bis(azanodiil))bis(3-aminobenzamida)



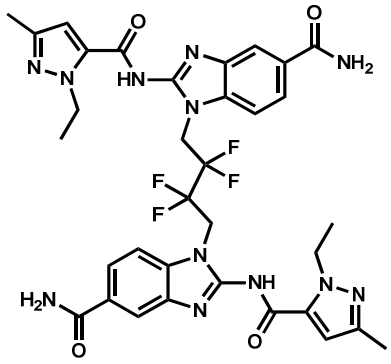
4,4'-((2,2,3,3-Tetrafluorobutano-1,4-diil)bis(azanodiil))bis(3-nitrobenzamida) (1,15 g, 2,36 mmol) y Pd sobre carbono (0,251 g, 2,36 mmol) en MeOH (100 ml) se agitaron en atmósfera de H_2 a 30 °C durante una noche. Se filtró la reacción, y se concentró el filtrado para dar el compuesto del título (250 mg, 0,584 mmol, rendimiento del 25 %). CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,165 min, $[M+H]^+$ = 429,1

Etapa 3: 1,1'-(2,2,3,3-Tetrafluorobutano-1,4-diil)bis(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida)



A 4,4'-((2,2,3,3-tetrafluorobutano-1,4-diil)bis(azanodiil))bis(3-aminobenzamida) (20 mg, 0,047 mmol) en MeOH (1 ml) y agua (2 ml) se le añadió bromuro de cianógeno (29,7 mg, 0,280 mmol), y se agitó la reacción a 30 °C durante una noche. Se retiró el MeOH al vacío y el sólido resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (15 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 67 %). CLEM (Método CLEM A): Tr = 0,629 min, $[M+H]^+$ = 479,0

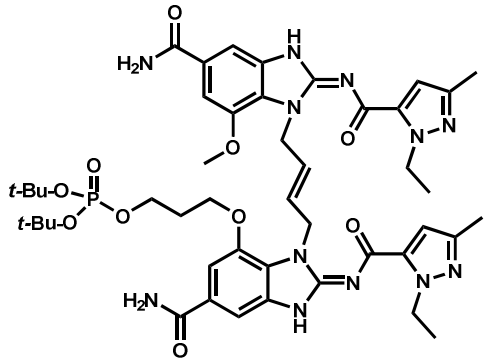
Etapa 4: 1,1'-(2,2,3,3-Tetrafluorobutano-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida)

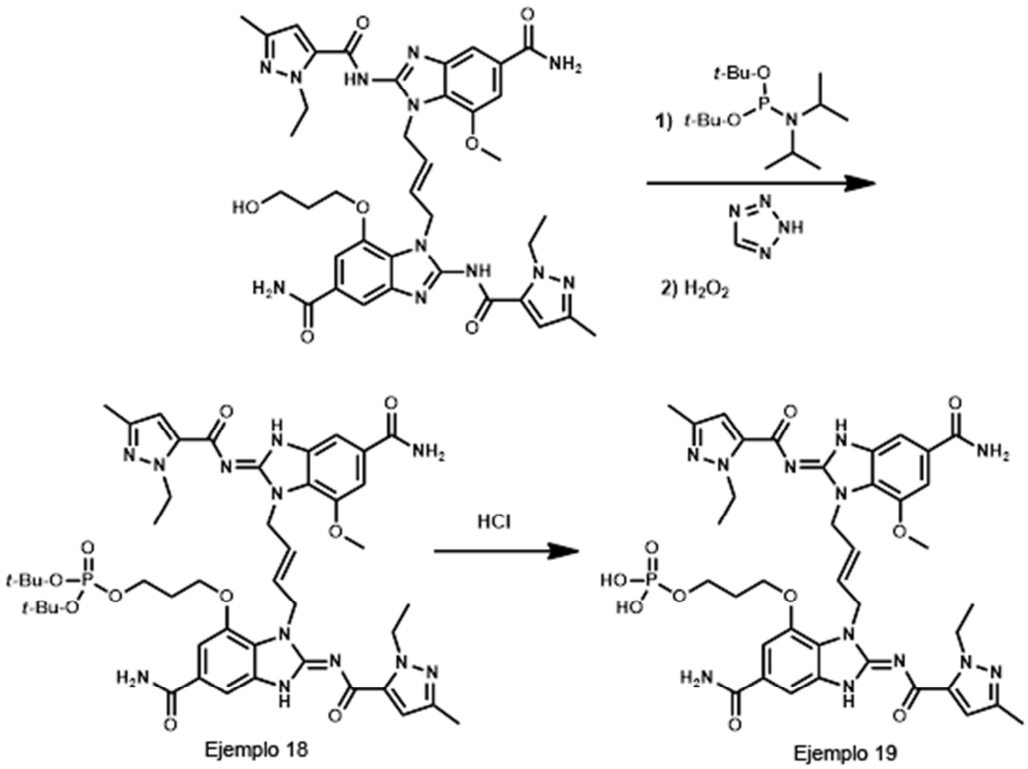


A HATU (763 mg, 2,01 mmol) y ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (227 mg, 1,47 mmol) en DMF (20 ml) a TA se le añadió EDC (385 mg, 2,01mmol), 1,1'-(2,2,3,3-tetrafluorobutano-1,4-diil)bis(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) (320 mg, 0,667 mmol) y DIEA (0,467 ml, 2,68 mmol) en una carga. La reacción se calentó a 70 °C durante 12 h, se concentró y se purificó para dar el compuesto del título (8 mg, 0,01 mmol, rendimiento del 2 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,05 (s, 2 H), 8,01 (d, J=8,6 Hz, 4 H), 7,81 (d, J=8,2 Hz, 2 H), 7,53 (d, J=8,3 Hz, 2 H), 7,38 (s, 2 H), 6,73 (s, 2 H), 5,32 (t, J=16,0 Hz, 4 H), 4,59 (dd, J=14,0, 6,9 Hz, 4 H), 2,06 (s, 6 H), 1,33 (t, J=7,1 Hz, 6 H); CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,367 min, $[M+H]^+$ = 751,1

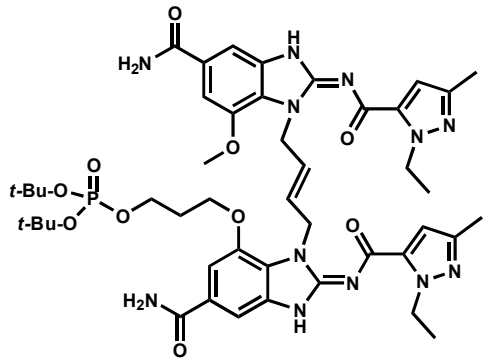
Ejemplo 18

(3-(((*Z*)-6-carbamoil-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propil)fosfato de ti-*terc*-butilo





(3-(((*Z*)-6-carbamoil-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propil)fosfato de ti-*terc*-butilo

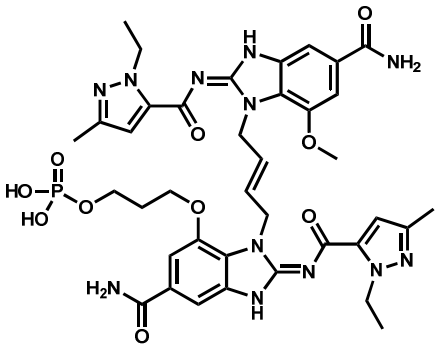


Una suspensión de (*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (1,00 g, 1,28 mmol) y 2H-tetrazol 0,45 M en acetonitrilo (14,2 ml, 6,40 mmol) en DMF (5 ml) se concentró en un evaporador rotatorio para retirar el acetonitrilo. La mezcla heterogénea resultante en DMF se enfrió a 0 °C y después se añadió una solución de diisopropilfosforamidita de di-terc-butilo (1,617 ml, 5,12 mmol) en 5 ml de DMF. Poco después de la adición, la solución se vuelve homogénea pero de

nuevo se vuelve heterogénea a medida que se agita la reacción a TA durante 2 horas adicionales. La temperatura se redujo a 0 °C y se añadió H_2O_2 (al 30 % en peso en agua, 2,62 ml, 25,6 mmol). Después de agitar durante 20 min, se añadieron 10 equiv. adicionales de H_2O_2 y la reacción se agitó hasta que fue homogénea (30 min). Se añadió una porción de 2 ml de $NaHCO_3$ acuoso y $Na_2S_2O_3$ (0,4M en $NaHCO_3$, 2M en $Na_2S_2O_3$) a 200 ml de agua. Cuando se vertió la mezcla de reacción en esta solución, se formó un precipitado. Después se recogió el precipitado en un filtro, se disolvió en 200 ml de THF, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,1 g, 1,13 mmol, rendimiento del 88 %. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,8 (s, 2 H), 10,2 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,65 (d, J=2,5 Hz, 2H), 7,34 (m, 4H), 6,51 (d, J=2,5 Hz, 2H), 5,83 (m, 2H), 4,91 (m, 4H), 4,52 (m, 4H), 4,09 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 2,11 (s, 6H), 1,90 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,4-1,3 (m, 18H, 1,27 (m, 6H); CLEM (Método CLEM I): Tr = 1,09 min, $[M+H]^+$ = 973,3.

Ejemplo 19

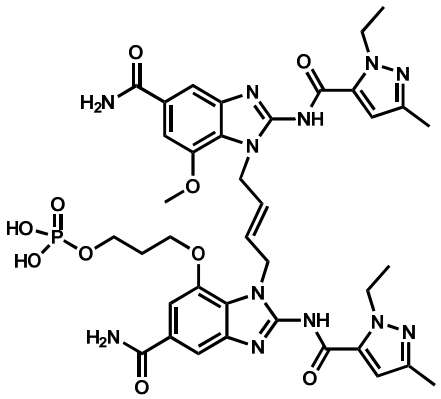
dihidrogenofosfato de 3-(((*Z*)-6-carbamoil-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propilo



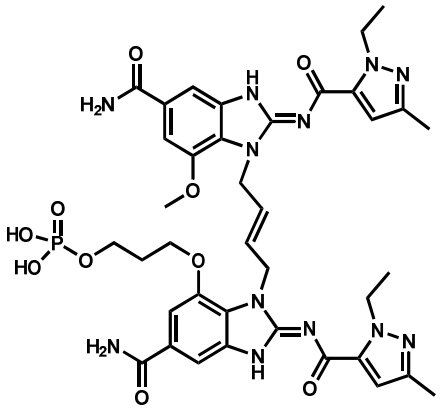
A (3-(((*Z*)-6-carbamoil-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propil)fosfato de ti-*terc*-butilo (18 mg, 0,018 mmol) suspendido en dioxano (1 ml) a TA se le añadió HCl 4N en dioxano (0,028 ml, 0,11 mmol). Cierta cantidad de precipitado se formó inmediatamente. La reacción se agitó durante 2 h y se añadió HCl 4N en dioxano adicional (0,028 ml, 0,11 mmol). Después de 2 h, la reacción se colocó en un congelador, y después de 16 h, la reacción se diluyó con éter de dietilo. La mezcla se ajustó a pH de 2~3 con hidróxido de amonio conc. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con éter para dar el compuesto del título (15 mg, 0,017 mmol,

rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,85 (s. a., 1H), 8,02 (a., d, J=6,6 Hz, 2 H), 7,65 (d, J=5,7 Hz, 2 H), 7,35 - 7,41 (m, 2 H), 7,34 (a. d, J=10,6 Hz, 2 H), 6,51 (d, J=12,8 Hz, 2 H), 5,74 - 5,89 (m, 2 H), 4,92 (a. dd, J=12,0, 4,9 Hz, 4 H), 4,50 (quint., J=7,0 Hz, 4 H), 4,10 (a. t, J=6,1 Hz, 2 H), 3,91 - 3,94 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 2,10 (d, J=3,1 Hz, 6 H), 1,84 - 1,93 (m, 2 H), 1,22 - 1,28 (m, 6 H); CLEM (Método CLEM I): Tr = 0,68 min, $[M+H]^+$ = 861,2

El compuesto preparado mediante el proceso anterior puede existir en una forma tautomérica o isomérica, por ejemplo, en forma de dihidrogenofosfato de (E)-3-((5-carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propilo

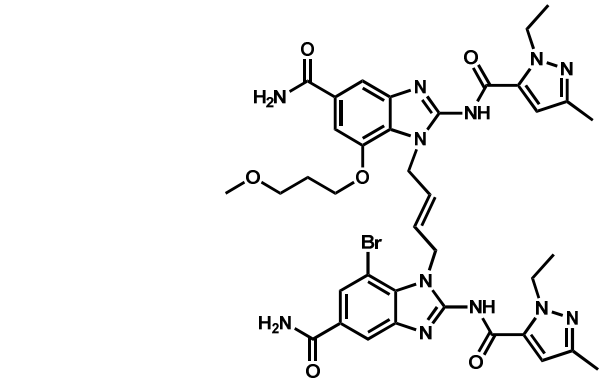


o dihidrogenofosfato de 3-(((*E*)-6-carbamoil-3-((*E*)-4-((*E*)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propilo

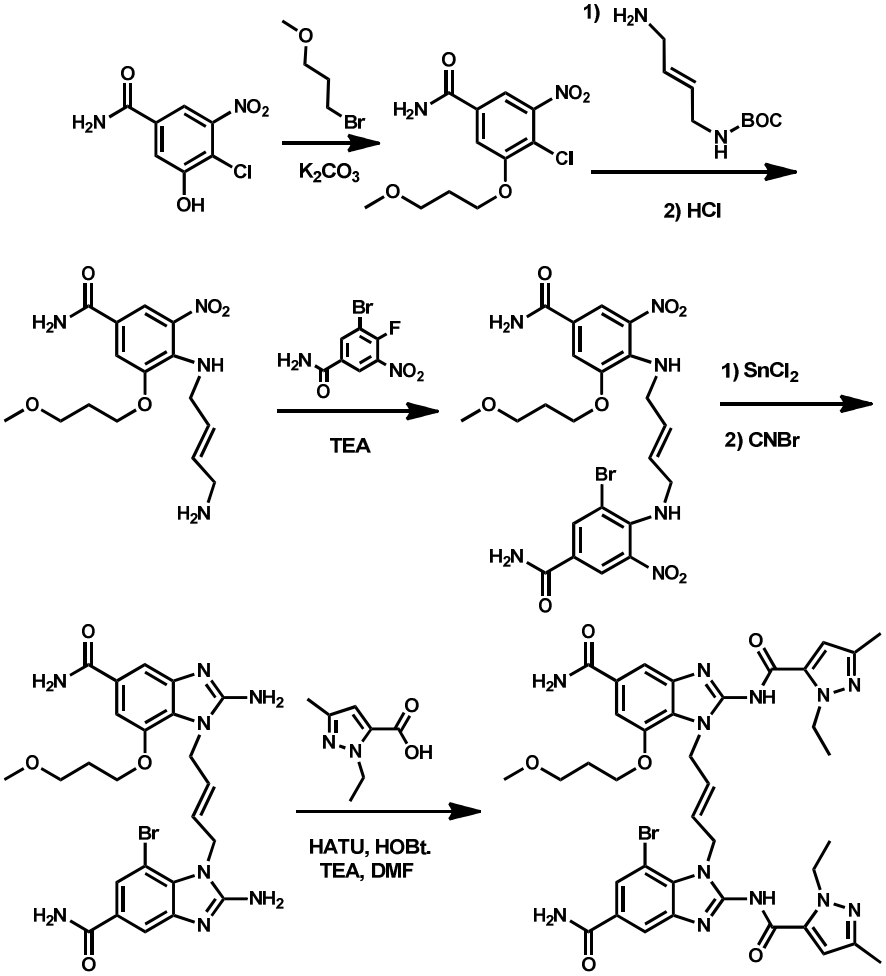


Ejemplo 20

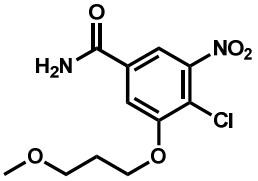
Etapa 8: (*E*)-7-Bromo-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



5

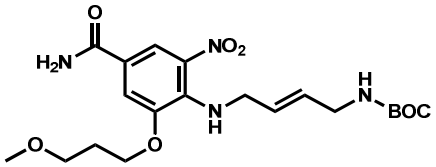


Etapa 1: 4-Cloro-3-(3-metoxipropoxi)-5-nitrobenzamida



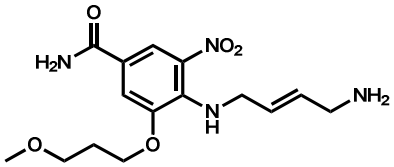
A una suspensión de 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzamida (1,00 g, 4,62 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió 1-bromo-3-metoxipropano (1,06 g, 6,93 mmol) y K_2CO_3 (1,91 mg, 13,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C en un tubo sellado. Después de 3 h, la reacción se enfrió a TA y se vertió en agua. El precipitado resultante de color amarillo claro se recogió por filtración y se lavó con éter de dietilo para dar el compuesto del título (1,1 g, 3,8 mmol, rendimiento del 83 %). CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,84 min, $[M+H]^+$ = 289,0

Etapa 2: (4-((4-carbamoil-2-(3-metoxipropoxi)-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato de (*E*)-*terc*-butilo



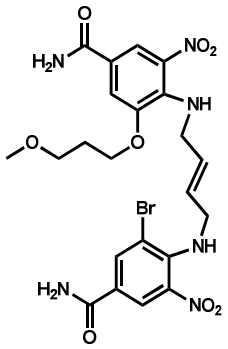
A una suspensión de 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzamida (1,50 g, 6,50 mmol) en EtOH (25 ml) se le añadió (4-aminobut-2-en-1-il)carbamato de (*E*)-*terc*-butilo (1,45 g, 7,81 mmol) y DIEA (3.41 ml, 19,5 mmol). La reacción se calentó a 120 °C en un tubo sellado durante una noche y se dejó enfriar hasta TA. El precipitado resultante de color naranja se recogió por filtración y se lavó con EtOH para proporcionar el compuesto del título (2,1 g, 5,5 mmol, rendimiento del 85 %). CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,96 min, $[M+H]^+$ = 439,2

Etapa 3: Dihidrocloruro de (*E*)-4-((4-Aminobut-2-en-1-il)amino)-3-(3-metoxipropoxi)-5-nitrobenzamida



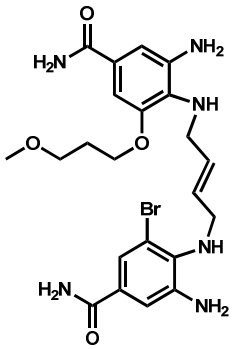
A (4-((4-carbamoil-2-(3-metoxipropoxi)-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato de (*E*)-*terc*-butilo (1,43 g, 3,26 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió HCl 4N en dioxano (12,2 ml, 48,9 mmol). Después de 1 h a TA, se concentró la reacción, y el residuo se trituró con éter de dietilo para proporcionar el compuesto del título (1,3 g, 3,1 mmol, rendimiento del 96 %). CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,52 min, $[M+H]^+$ = 339,2

Etapa 4: (*E*)-3-Bromo-4-((4-((4-carbamoil-2-(3-metoxipropoxi)-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-5-nitrobenzamida



A una solución de dihidrocloruro de (*E*)-4-((4-aminobut-2-en-1-il)amino)-3-(3-metoxipropoxi)-5-nitrobenzamida (361 mg, 0,878 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió 3-bromo-4-fluoro-5-nitrobenzamida (220 mg, 0,836 mmol) y TEA (0,47 ml, 3,4 mmol). Después de agitar a TA durante una noche, se añadió agua (20 ml), y el sólido resultante de color pardo claro se recogió por filtración para dar el compuesto del título (475 mg, 0,719 mmol, rendimiento del 86 %). CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,91 min, $[M+H]^+$ = 583,2

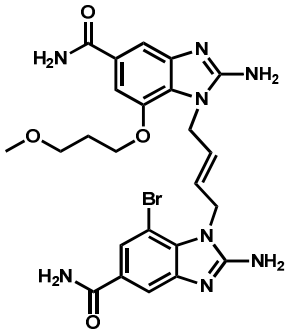
Etapa 5: (*E*)-3-Amino-4-((4-((2-amino-4-carbamoil-6-(3-metoxipropoxi)fenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-5-bromobenzamida



A una solución de (*E*)-3-bromo-4-((4-((4-carbamoil-2-(3-metoxipropoxi)-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-5-nitrobenzamida (400 mg, 0,585 mmol) en HCl ac. conc. 12M (5 ml, 60 mmol) se le añadió cloruro de estaño (II) (665 mg, 3,51 mmol). Después de 5 min a TA, se añadió NaOH ac. 6N para neutralizar la reacción, y el sólido resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (150 mg, 0,288 mmol, rendimiento del 49 %). CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,55 min, $[M+H]^+$ = 521,2

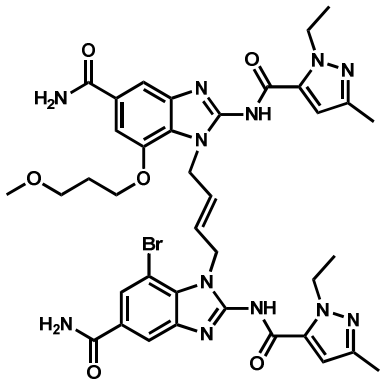
Etapa 6: (*E*)-2-Amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoil-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-

il)but-2-en-1-il)-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



A una solución de (*E*)-3-amino-4-((4-((2-amino-4-carbamoil-6-(3-metoxipropoxi)fenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-5-bromobenzamida (150 mg, 0,288 mmol) en MeOH (3 ml) y DMSO (1 ml) se le añadió bromuro de cianógeno (183 mg, 1,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche, tiempo durante el cual se precipitó un sólido. Este sólido se recogió por filtración para dar el compuesto del título en bruto (120 mg, 0,210 mmol, rendimiento del 73 %). CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,47 min, $[M+H]^+$ = 573,2

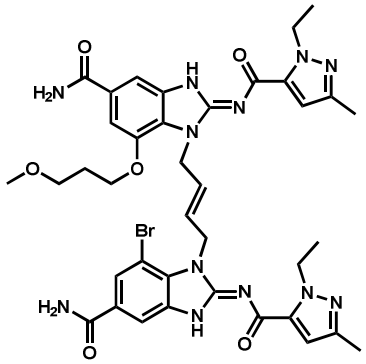
Etapa 8: (*E*)-7-Bromo-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



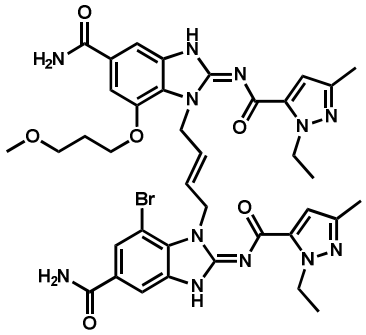
A ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (97 mg, 0,63 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron HATU (240 mg, 0,630 mmol) y HOBt (48 mg, 0,32 mmol). Después de 15 min a TA, se añadió TEA (0,18 ml, 1,3 mmol), seguido de (*E*)-2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoil-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (120 mg, 0,210 mmol). Después de agitar durante una noche, se añadió agua (5 ml), y el precipitado resultante de color amarillo claro se recogió por filtración. Este material en bruto se purificó sobre gel de sílice (columna Isco Rf de 25 g eluyendo con MeOH al 0 -20 % en DCM) para dar el compuesto del título (45 mg, 0,050 mmol, rendimiento del 24 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,06 (s. a., 1 H), 12,83 (s. a., 1 H), 8,07 (s. a., 1 H),

8,00 (d, *J*=8,62 Hz, 2 H), 7,88 - 7,96 (m, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,47 (s. a., 1 H), 7,28 - 7,39 (m, 2 H), 6,49 - 6,59 (m, 2 H), 5,70 - 5,92 (m, 2 H), 5,09 (s. a., 2 H), 4,93 (s. a., 2 H), 4,44 - 4,60 (m, 4 H), 4,03 (t, *J*=6,46 Hz, 2 H), 3,23 - 3,30 (m, 2 H), 3,14 (s, 3 H), 2,11 (d, *J*=12,17 Hz, 6 H), 1,71 - 1,83 (m, 2 H), 1,27 (q, *J*=7,10 Hz, 6 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,96 min, $[M/2+H]^+$ = 422,1.

El compuesto preparado mediante el proceso anterior puede existir en una forma tautomérica o isomérica, por ejemplo, en forma de (E)-7-bromo-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-metoxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

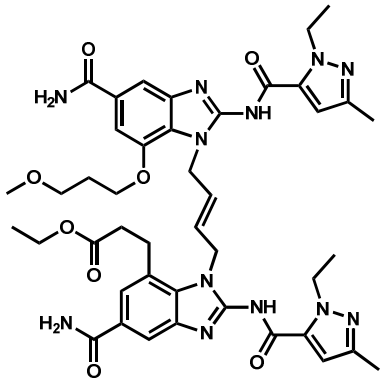


o (Z)-7-bromo-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-metoxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



Ejemplo 21

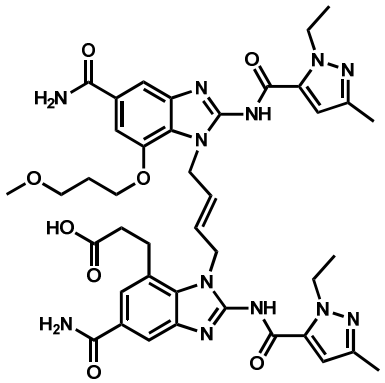
Etapa 9: (*E*)-3-(5-carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (E)-7-bromo-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1Hpirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (50 mg, 0,059 mmol), Pd(amphos)Cl_2 (20 mg, 0,028 mmol) y bromuro de (3-etoxi-3-oxopropil)cinc(II) (1,5 ml, 0,750 mmol) se calentó en el microondas a 100°C. Después de 15 min, se enfrió la reacción, se concentró y el material en bruto se purificó mediante HPLC en fase reversa (HPLC Gilson (CH_3CN/H_2O del 10 al 60%) para dar el compuesto del título (20 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 38,2 %). RMN ^{1}H (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 7,85 (d, J=1,52 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=1,01 Hz, 1 H), 7,54 (d, J=1,52 Hz, 1 H), 7,32 (d, J=1,01 Hz, 1 H), 6,61 (d, J=7,10 Hz, 2 H), 5,92 (d, J=15,72 Hz, 1 H), 5,61 - 5,77 (m, 1 H), 4,99 - 5,23 (m, 4 H), 4,50 - 4,69 (m, 4 H), 4,08 (t, J=6,34 Hz, 2 H), 4,00 (q, J=7,18 Hz, 2 H), 3,41 (t, J=6,21 Hz, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,12 (t, J=7,86 Hz, 2 H), 2,53 - 2,65 (m, 2 H), 2,22 (s, 6 H), 1,85 (quint., J=6,27 Hz, 2 H), 1,24 - 1,47 (m, 9 H), 1,15 (t, J=7,10 Hz, 3 H); CLEM (Método CLEM K): Tr = 0,87 min, $[M+H]^+$ = 865,2

Ejemplo 22

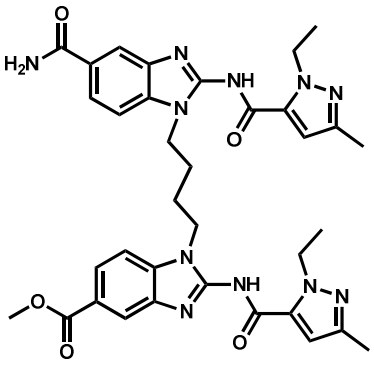
Etapa 10: Ácido etil (*E*)-3-(5-Carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)propanoico

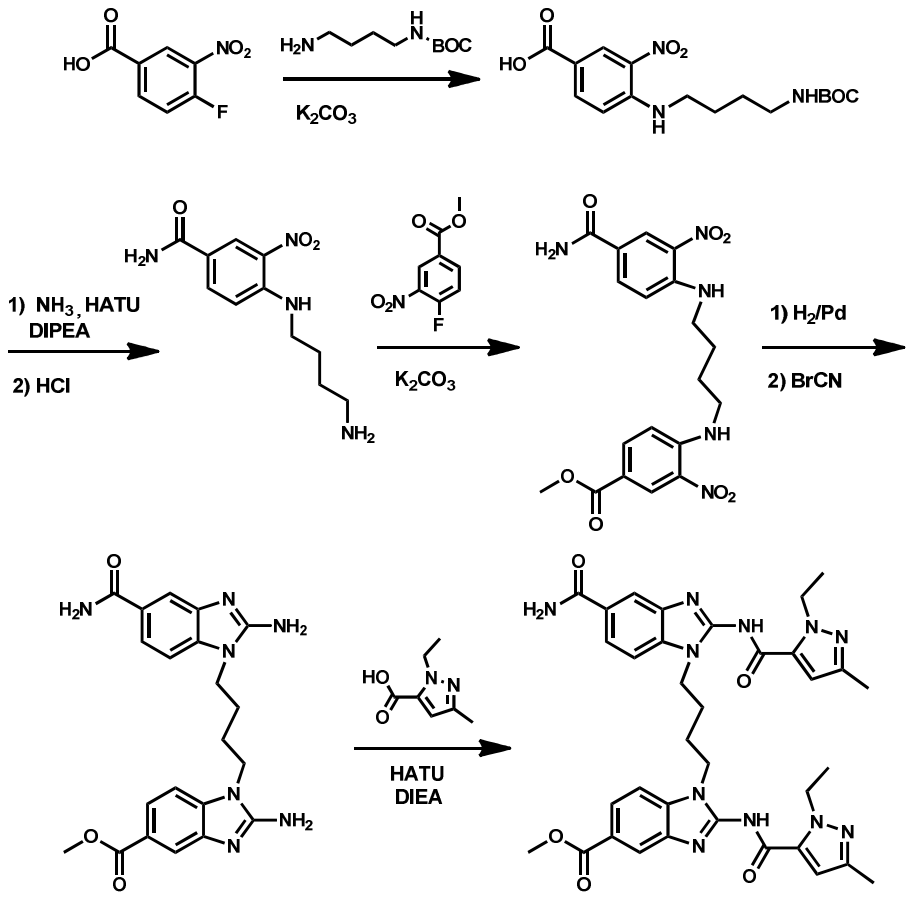


A 3-(5-carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)propanoato de (*E*)-etilo (15 mg, 0,014 mmol, Ejemplo 21) en THF (0,3 ml) se le añadió LiOH ac. 1M (0,042 ml, 0,042 mmol) en agua (0,3 ml). Después de 1 h a TA, el THF se retiró al vacío, y se añadió HCl ac. 5N para neutralizar la reacción. El sólido resultante de color blanco se recogió por filtración, y este material en bruto se purificó por HPLC (Gilson, columna Sunfire C18 OBD 30 x 100mm con un gradiente del 10-60% de acetonitrilo (TFA al 0,1%)/agua (TFA al 0,1%) y un caudal de 30 ml/min, tiempo de gradiente:15 min) para proporcionar el compuesto del título (2,4 mg, 3 µmol, rendimiento del 20 %). RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,86 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H), 7,58 (dd, *J*=3,55, 1,27 Hz, 2 H), 7,31 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H), 6,60 (d, *J*=5,83 Hz, 2 H), 5,92 (d, *J*=15,46 Hz, 1 H), 5,69 (d, *J*=15,46 Hz, 1 H), 5,12 (s. a., 2 H), 5,06 (d, *J*=4,82 Hz, 2 H), 4,60 (dq, *J*=14,61, 7,21 Hz, 4 H), 4,09 (t, *J*=6,46 Hz, 2 H), 3,42 (t, *J*=6,08 Hz, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,09 - 3,18 (m, 2 H), 2,56 - 2,65 (m, 2 H), 2,21 (d, *J*=4,82 Hz, 6 H), 1,86 (t, *J*=6,21 Hz, 2 H), 1,35 (dt, *J*=12,42, 7,10 Hz, 6 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 1,90 min, $[M+H]^+$ = 838,0

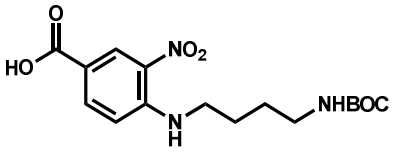
Ejemplo 23

1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo, sal del ácido bis trifluoroacético





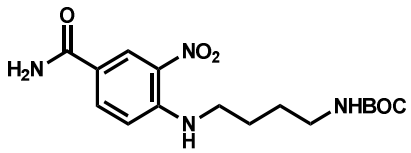
Etapa 1: Hidrocloruro del ácido 4-((4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butil)amino)-3-nitrobenzoico



A (4-aminobutil)carbamato de *terc*-butilo (4,00 g, 21,3 mmol) y carbonato de potasio (8,81 g, 63,7 mmol) en DMSO (70,8 ml) a TA se le añadió ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (3,93 g, 21,3 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 18 h, se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc y agua. La mezcla se agitó vigorosamente y se ajustó con cuidado a pH 5 con HCl. La capa orgánica se aisló, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en bruto (11,86 g, 21,3 mmol, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido amorfo de color amarillo, que se usó sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,89 (s. a., 1 H), 8,63 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H), 8,50 - 8,60 (m, 1 H), 7,97 (d, *J*=9,09 Hz, 1 H), 7,16 (d, *J*=9,35 Hz, 1 H), 6,88 (s. a., 1 H), 3,44 (q, *J*=6,57 Hz, 2 H), 3,38 (s. a., 1 H), 2,98 (d, *J*=6,06 Hz, 2 H), 1,61 (d, *J*=6,57 Hz, 2 H),

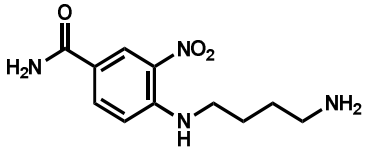
1,43 - 1,54 (m, 2 H), 1,39 (s, 9 H); CLEM (Método CLEM C): Tr = 0,91 min, $[M+H]^+$ = 354,1

Etapa 2: (4-((4-carbamoil-2-nitrofenil)amino)butil)carbamato de *terc*-butilo



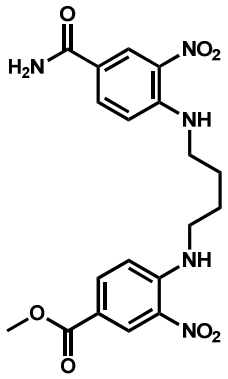
A hidrocloruro del ácido 4-((4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butil)amino)-3-nitrobenzoico (10,7 g, 27,4 mmol) y HATU (12,5 g, 32,9 mmol) en DCM (91 ml) a TA se le añadió DIEA (10,5 ml, 60,3 mmol) seguido de amoniaco 7 M en MeOH (7,83 ml, 54,8 mmol). Después de 3 h, el sólido resultante de color amarillo se recogió por filtración y se lavó con DCM para dar el compuesto del título (8,52 g, 21,8 mmol, rendimiento del 79 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,41 (t, *J*=5,68 Hz, 1 H), 8,34 (dd, *J*=4,04, 1,26 Hz, 1 H), 8,13 (dd, *J*=8,34, 1,26 Hz, 1 H), 7,31 (s. a., 2 H), 7,07 - 7,15 (m, 1 H), 3,39 - 3,46 (m, 2 H), 3,36 (s. a., 1 H), 2,97 (q, *J*=6,57 Hz, 2 H), 1,55 - 1,67 (m, 2 H), 1,42 - 1,53 (m, 2 H), 1,38 (s, 9 H); CLEM (Método CLEM C): Tr = 0,84 min, $[M+H]^+$ = 353,1

Etapa 3: Dihidrocloruro de 4-((4-aminobutil)amino)-3-nitrobenzamida



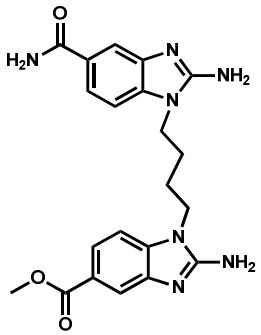
A (4-((4-carbamoil-2-nitrofenil)amino)butil)carbamato de *terc*-butilo (4,42 g, 12,6 mmol) en dioxano (126 ml) a TA se le añadió HCl 4 M en dioxano (62,8 ml, 251 mmol). Después de 24 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título (4,08 g, 11,9 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color amarillo-naranja. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,78 (dd, *J*=4,42, 1,39 Hz, 1 H), 8,68 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H), 8,55 (dd, *J*=8,34, 1,52 Hz, 1 H), 8,03 (dd, *J*=9,09, 2,02 Hz, 2 H), 7,90 (s. a., 3 H), 7,09 - 7,17 (m, 2 H), 3,46 (d, *J*=6,06 Hz, 2 H), 2,78 - 2,91 (m, 2 H), 1,67 (s. a., 4 H); CLEM (Método CLEM C): Tr = 0,40 min, $[M+H]^+$ = 253,0

Etapa 4: 4-((4-((4-carbamoil-2-nitrofenil)amino)butil)amino)-3-nitrobenzoato de metilo



A una suspensión de dihidrocloruro de 4-((4-aminobutil)amino)-3-nitrobenzamida (1,84 g, 5,66 mmol) y K_2CO_3 (2,346 g, 16,97 mmol) en DMSO (11,32 ml) a 23 °C se le añadió 4-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo (1,13 g, 5,66 mmol). Después de 30 min, se formó un precipitado de color amarillo brillante. La reacción se diluyó con agua (25 ml), y el sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título (4,1 g, 5,6 mmol, rendimiento del 99 %. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,64 (d, J=2,28 Hz, 1 H), 8,61 (d, J=2,28 Hz, 2 H), 8,42 (t, J=5,70 Hz, 1 H), 7,93 – 8,03 (m, 3 H), 7,30 (s. a., 1 H), 7,17 (d, J=9,38 Hz, 1 H), 7,12 (d, J=9,12 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,48 (d, J=6,08 Hz, 4 H), 1,73 (s. a., 4 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,97 min, $[M+H]^+$ = 432,2

Etapa 5: Dihidrobromuro de 2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo

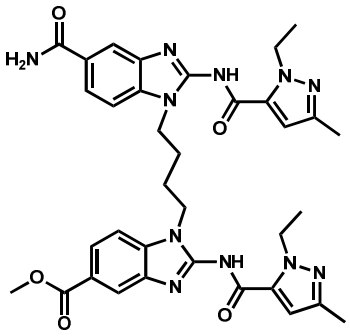


A 4-((4-((4-carbamoil-2-nitrofenil)amino)butil)amino)-3-nitrobenzoato de metilo (3,18 g, 7,37 mmol) y Pd/C al 10 % (1,2 g, 1,128 mmol) a TA se le añadió NMP (35 ml). Se evacuó el matraz y se cargó con nitrógeno, después se evacuó una vez más y se cargó con 1 atm de H_2 suministrada mediante un globo. La mezcla se agitó a 70 °C durante 18 h, después se filtró sobre Celite templado. El filtrado se enfrió a TA y se trató con bromuro ciánico (2,95 ml, 14,7 mmol). Después de 2 h, la reacción se calentó a 70 °C durante 2 h, se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (120 ml) con agitación vigorosa. El sólido resultante de color gris se recogió por

filtración para dar el compuesto del título (4,91 g, 5,90 mmol, rendimiento del 80 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,85 (s. a., 2 H), 8,91 (s. a., 2 H), 8,78 (s, 2 H), 8,08 (s. a., 1 H), 7,82 - 7,99 (m, 4 H), 7,60 - 7,75 (m, 2 H), 7,47 (s. a., 1 H), 4,13 – 4,28 (m, 4 H), 3,89 (s, 3 H), 1,74 – 1,84 (m, 4 H); CLEM (Método CLEM C): Tr = 0,49 min, $[M+H]^+$ = 422,2

Ejemplo 23

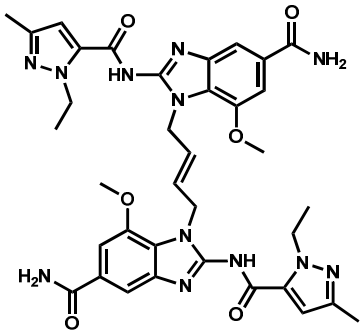
Etapa 6: 1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo, sal del ácido bis trifluoroacético



Un vial para microondas de ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (0,502 g, 3,26 mmol), HATU (1,27 g, 3,34 mmol) y DIEA (1,497 ml, 8,57 mmol) en NMP (5,71 ml) se dejó en agitación a TA durante 10 min. Se añadió una solución separada de dihidrobromuro de 2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (1,0 g, 1,7 mmol) disuelto en una cantidad mínima de NMP, y se selló el vial y se sometió a microondas a 140 °C. Después de 30 min, la reacción se enfrió a TA y se diluyó con agua (~50 ml). El sólido de color gris resultante se recogió por filtración, se disolvió en una cantidad mínima de DMSO y se purificó mediante HPLC en fase reversa (columna Luna C18 50x30 mm, 47 ml/min), eluyendo con acetonitrilo al 10 – 40 % en agua (TFA al 0,1 %) para dar el compuesto del título (400 mg, 0,412 mmol, rendimiento del 24 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,89 (s, 1 H), 12,83 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,93 – 8,01 (m, 2 H), 7,84 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 7,77 (d, J=8,08 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J=17,68, 8,34 Hz, 2 H), 7,35 (s. a., 1 H), 6,60 (d, J=7,83 Hz, 2 H), 4,58 (q, J=6,74 Hz, 4 H), 4,22 – 4,34 (m, 4 H), 3,88 (s, 3 H), 2,11 (s, 6 H), 1,82 – 1,94 (m, 4 H), 1,31 (t, J=6,82 Hz, 6 H); CLEM (Método CLEM C): Tr = 0,86 min, $[M+H]^+$ = 694,6

Ejemplo 24

(*E*)-1,1'-(But-2-eno-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida)

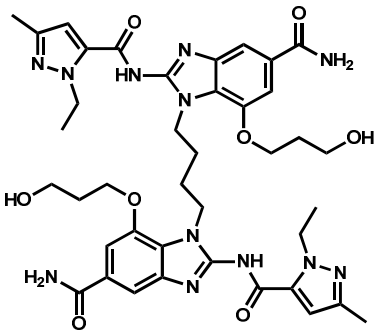


El ejemplo 24 puede prepararse según el método 1 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación:

Una solución de 1-allil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (20 mg, 0,052 mmol) en 1,2-dicoroetano (2,1 ml) se desgasificó con N_2 a 90 °C (se necesitaba el calor para su disolución) durante 5 min., después se añadió catalizador 1B de Zhan (CAS 918870-76-5, 5,76 mg, 7,84 µmol). Después de calentar 18 h, la reacción se agitó a TA 2 días. Se añadieron otros 10 mg de catalizador de Zhan 1B, y se volvió a calentar la reacción a 90 °C. Después de 1 h, se enfrió la mezcla y el sólido resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (4 mg, 5 µmol, rendimiento del 10 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,84 (s, 2 H), 7,91 - 8,24 (m, 2 H), 7,64 (s, 2 H), 7,33 (s, 4 H), 6,53 (s, 2 H), 5,70 - 6,16 (m, 2 H), 4,91 (s. a., 4 H), 4,29 - 4,64 (m, 4 H), 3,77 (s, 6 H), 2,10 (s, 6 H), 1,27 (s, 6 H); CLEM (Método CLEM L): Tr = 0,85 min, $[M+H]^+$ = 737,5.

Ejemplo 25

1,1'-(butano-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), dihidrocloruro



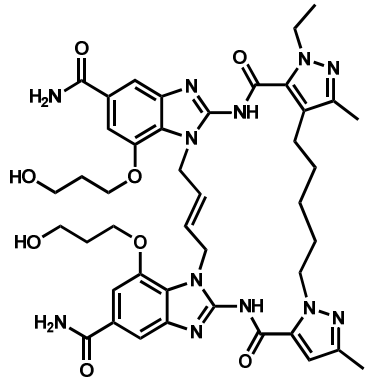
El ejemplo 25 puede prepararse según el método 2 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación:

A 1,1'-(butano-1,4-diil)bis(7-(3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) (12 mg, 0,011 mmol) en 1,4-

dioxano (1,5 ml) se le añadió HCl 4N en dioxano (0,011 ml, 0,045 mmol). Después de 60 min, la reacción se concentró y se trituró con EtOAc, después se aisló el sólido por filtración y se secó para dar el compuesto del título (10 mg, 0,011 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,77 (s. a., 2 H), 8,02 (s. a., 2 H), 7,57 (s, 2 H), 7,29 - 7,39 (m, 4 H), 6,58 (s, 2 H), 4,56 (d, J=7,10 Hz, 4 H), 4,36 (s. a., 4 H), 4,15 (t, J=6,21 Hz, 4 H), 3,48 - 3,54 (m, 6 H), 2,10 (s, 6 H), 1,86 (s. a., 4 H), 1,74 – 1,83 (m, 4 H), 1,30 (t, J=7,10 Hz, 6 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,78 min, $[M+H]^+$ = 827,4.

Ejemplo 26

(E)-8-etil-1,26-bis(3-hidroxipropoxi)-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,-13,14,15,20,21,28,31-dodecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo-[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamida, bis hidrocloruro

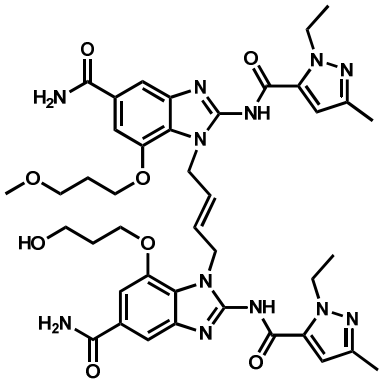


El ejemplo 26 puede prepararse según el método 6 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación:

A (*E*)-4,26-bis(3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-dodecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-2,24-dicarboxamida (269 mg, 0,246 mmol) en THF (20 ml) a 0 ^{o}C se le añadió HCl 4N en dioxano gota a gota (0,31 ml, 1,23 mmol). Después de 2 h, el sólido resultante de color blanco se recogió por filtración y se lavó con Et_2O para dar el compuesto del título (226 mg, 0,241 mmol, rendimiento del 98 %). RMN ^{1}H (600 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 7,71-7,74 (m, 2 H), 7,38 – 7,41 (m, 2 H), 6,82 (s, 1 H), 5,72 (s, 2 H), 5,00 - 5,07 (m, 4 H), 4,77 – 4,83 (m, 2 H), 4,67 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,88 - 3,98 (m, 4 H), 3,39 – 3,44 (m, 4 H), 2,85 -2,92 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 1,93 - 2,02 (m, 2 H), 1,67 (a. t., J = 7,6 Hz, 2 H), 1,49 (t, J = 7,2 Hz, 5 H), 1,34 - 1,44 (m, 4 H); CLEM (Método CLEM L): Tr = 0,73 min, $[M+H]^+$ = 865,7017.

Ejemplo 27

(*E*)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, dihidrocloruro

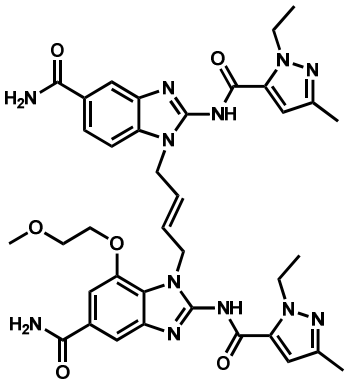


El ejemplo 27 puede prepararse según una combinación de los métodos 2, 3 y 4 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación:

El ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (216 mg, 1,40 mmol) y CDI (227 mg, 1,40 mmol) se agitaron en DMF (0,7 ml) a 100 °C. Después de 10 min, se añadió dihidrobromuro de (*E*)-2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoil-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (255 mg, 0,350 mmol), y la reacción se calentó a 110 °C. Después de 18 h, se añadió una solución de NaOH 10M (350 µl, 3,50 mmol) y se calentó la mezcla de reacción durante 1 h a 75 °C para hidrolizar una cantidad pequeña del subproducto de éster (~ 15%). Después, se vertió la mezcla en NH_4Cl ac. sat. (10 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración. El sólido se suspendió en MeOH caliente y se filtró para dar un polvo de color blanco. Este sólido se suspendió en dioxano (10 ml), y se añadió HCl 4N en dioxano (74 µl, 0,30 mmol). Después de 10 min, el sólido se recogió por filtración y se lavó con éter de dietilo para dar el compuesto del título (110 mg, 0,121 mmol, rendimiento del 35 %). RMN ^{1}H (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 7,66 (dd, *J*=5,32, 1,01 Hz, 2 H), 7,39 (dd, *J*=13,18, 1,27 Hz, 2 H), 6,68 (d, *J*=17,24 Hz, 2 H), 5,93 (s. a., 2 H), 5,17 (s. a., 4 H), 4,61 - 4,75 (m, 4 H), 4,06 - 4,22 (m, 4 H), 3,61 - 3,72 (m, 2 H), 3,45 (t, *J*=6,08 Hz, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,28 (d, *J*=4,06 Hz, 6 H), 1,88 (td, *J*=6,21, 2,28 Hz, 4 H), 1,35 - 1,50 (m, 6 H); CLEM (Método CLEM L): Tr = 0,78 min, $[M+H]^+$ = 839,6204.

Ejemplo 28

(*E*)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1Hbenzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(2-metoxietoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

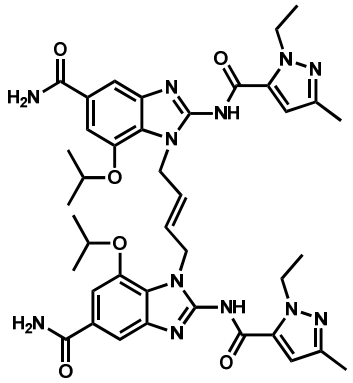


El ejemplo 28 puede prepararse según una combinación de los métodos 2 y 3 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación:

Una mezcla de HATU (894 mg, 2,35 mmol), DIEA (425 mg, 3,29 mmol), (*E*)-2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-(2-metoxietoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (450 mg, 0,940 mmol) y ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (362 mg, 2,35 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a 65 °C. Después de 12 h, la reacción se enfrió y se trató con agua. El sólido resultante se recogió por filtración y se purificó adicionalmente por HPLC para dar el compuesto del título (350 mg, 0,466 mmol, rendimiento del 50 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,85 (s, 2 H), 7,95 – 7,99 (m, 4 H), 7,65 – 7,67 (m, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,45 – 7,48 (m, 1 H), 7,28 – 7,35 (m, 2 H), 6,55 (d, *J*=4,0 Hz, 2 H), 5,99 (dd, *J*=13,2, 7,7 Hz, 1 H), 5,85 (dd, *J*=13,3, 7,5 Hz, 1 H), 4,94 (d, *J*=5,3 Hz, 2 H), 4,83 (d, *J*=4,9 Hz, 2 H), 4,58 - 4,49 (m, 4 H), 4,15 - 4,12 (m, 2 H), 3,58 - 3,49 (m, 2 H), 3,16 (s, 3 H), 2,12 (s, 6 H), 1,26 – 1,35 (m, 6 H); CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,353 min, $[M+H]^+$ = 751,1.

Ejemplo 29

(*E*)-1,1'-(But-2-eno-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida)

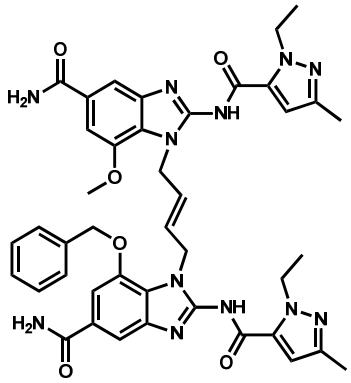


El ejemplo 29 puede prepararse según el método 2 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación:

El ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (89 mg, 0,58 mmol) y CDI (107 mg, 0,659 mmol) en DMF (2 ml) se agitaron durante 10 minutos. Se añadieron dihidrobromuro de (*E*)-1,1'-(But-2-eno-1,4-diil)bis(2-amino-7-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) (180 mg, 0,264 mmol) y DIEA (0,18 ml, 1,1 mmol), y la reacción se calentó a 90 °C. Después de 3 h, se añadió hielo, y el sólido resultante se recogió por filtración, se agitó vigorosamente durante 3 h en EtOAc y se aisló. Se observó que por CL/EM, el sólido contenía ~ 5 % de mono-amida y se trató con CDI (14 mg, 0,086 mmol), ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (12 mg, 0,078 mmol) y DIEA (0,1 ml, 0,6 mmol) en DMF (1,5 ml). La reacción se calentó a 90 °C durante 2 h, y se añadió otra porción de reactivos. Después de 4 h más, la reacción se enfrió a TA, se añadió hielo, y el sólido resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (122 mg, 0,154 mmol, rendimiento del 58 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,80 (s, 2 H), 7,94 (s. a., 2 H), 7,59 (s, 2 H), 7,32 (s, 2 H), 7,28 (s, 2 H), 6,55 (s, 2 H), 5,85 (s. a., 2 H), 4,94 (s. a., 4 H), 4,74 (dt, J=12,0, 5,8 Hz, 2 H), 4,55 (q, J=7,0 Hz, 4 H), 2,14 (s, 6 H), 1,28 (t, J=7,0 Hz, 6 H), 1,10 (d, J=6,1 Hz, 12 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 1,03 min, $[M/2+H]^+$ = 397,4557.

Ejemplo 30

(*E*)-7-(benciloxi)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

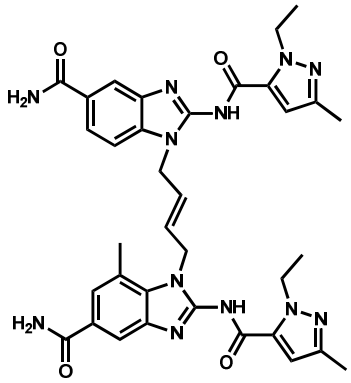


El ejemplo 30 puede prepararse según una combinación de los métodos 2, 3 y 4 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación:

El ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (20,2 mg, 0,131 mmol) y CDI (23,1 mg, 0,142 mmol) en DMF (1 ml) se agitaron durante 10 minutos. Se añadieron dihidrobromuro de (*E*)-2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoil-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-(benciloxi)-1Hbenzo[d]imidazol-5-carboxamida (40 mg, 0,057 mmol) y DIEA (0,07 ml, 0,4 mmol), y la reacción se calentó a 90 °C. Después de 22 h, se añadió hielo con agitación vigorosa, y el sólido resultante se recogió por filtración, se enjuagó con agua y se trituró secuencialmente con acetato de etilo y metanol para dar el compuesto del título (10 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 21 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,86 (d, J=5,8 Hz, 2 H), 7,99 (s. a., 2 H), 7,67 (d, *J*=2,3 Hz, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,37 (s. a., 2 H), 7,19 - 7,30 (m, 6 H), 6,53 (s, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 5,74 - 5,84 (m, 1 H), 5,53 - 5,62 (m, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 4,86 (dd, *J*=11,8, 4,9 Hz, 4 H), 4,44 - 4,58 (m, 4 H), 3,64 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 1,19 - 1,31 (m, 6 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 1,02 min, $[M/2+H]^+$ = 407,4811.

Ejemplo 31

(*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1Hbenzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1Hbenzo[d]imidazol-5-carboxamida

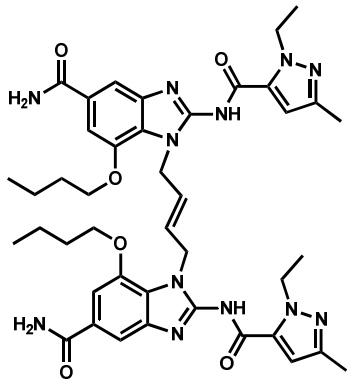


El ejemplo 31 puede prepararse según una combinación de los métodos 2 y 4 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación:

Una mezcla de HATU (568 mg, 1,49 mmol), DIEA (0,31 ml, 1,8 mmol) y ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (203 mg, 1,31 mmol) en NMP (5 ml) se agitó a TA. Después de 1 h, se añadió (*E*)-2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (250 mg, 0,597 mmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. La reacción se trató con agua, y el sólido resultante se recogió por filtración y se purificó adicionalmente por HPLC (Gemini-C18, 150x21,2 mm, 5 um, CH_3CN al 20-50% en H_2O, TFA al 0,1%) para dar el compuesto del título (3 mg, 4 µmol, rendimiento del 0,7 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,08 - 12,70 (m, 2 H), 7,97 (d, *J*=10,4 Hz, 2 H), 7,87 (d, *J*=13,0 Hz, 2 H), 7,73 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,45 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J*=17,7 Hz, 2 H), 6,54 (d, *J*=7,9 Hz, 2 H), 5,96 (d, *J*=15,3 Hz, 1 H), 5,52 (d, *J*=15,6 Hz, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 4,83 (s, 2 H), 4,53 (d, *J*=4,7 Hz, 4 H), 2,51 (s, 3 H), 2,12 (d, *J*=2,8 Hz, 6 H), 1,27 (t, *J*=7,1 Hz, 6 H); CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,321 min, $[M+H]^+$ = 691,3.

Ejemplo 32

(*E*)-1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(7-butoxi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida)

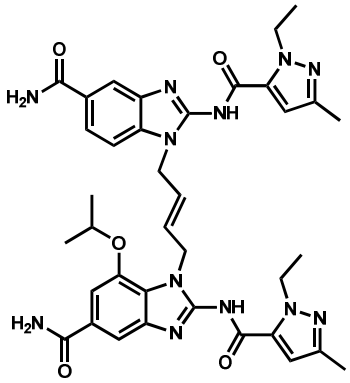


El ejemplo 32 puede prepararse según el método 2 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación:

A ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (17,4 mg, 0,113 mmol) y CDI (18,3 mg, 0,113 mmol) en DMF (650 ul) a 60 °C se le añadió (*E*)-1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(2-amino-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) (25 mg, 0,045 mmol) y TEA (38 µl, 0,27 mmol), y la reacción se calentó a 120 °C. Después de 18 h, una solución de CDI adicional (30 mg, 0,19 mmol) y ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (30 mg, 0,19 mmol) (calentada en DMF durante 10 min a 60 °C) se añadió después a la reacción. Se enfrió la reacción, se añadió agua, y se recogió el precipitado resultante por filtración y se trituró con MeOH caliente (1 ml) para dar el compuesto del título (6,9 mg, 8,4 µmol, rendimiento del 13 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,87 (s, 2 H), 7,96 (s. a., 2 H), 7,65 (s, 2 H), 7,35 (s. a., 2 H), 7,26 (s, 2 H), 6,56 (s, 2 H), 5,81 (s. a., 2 H), 4,91 (s. a., 4 H), 4,49 - 4,62 (m, 4 H), 3,84 (t, *J*=6,46 Hz, 4 H), 2,14 (s, 6 H), 1,37 - 1,48 (m, 5 H), 1,30 (t, *J*=6,97 Hz, 6 H), 1,20 (dd, *J*=14,95, 7,60 Hz, 4 H), 0,74 (t, *J*=7,48 Hz, 6 H); CLEM (Método CLEM L): Tr = 1,06 min, $[M+H]^+$ = 821,7039.

Ejemplo 33

(*E*)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1Hbenzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



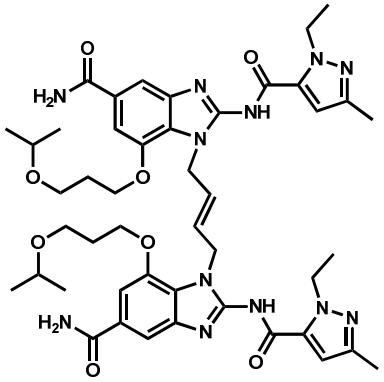
El ejemplo 33 puede prepararse según una combinación de los métodos 2 y 4 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación:

Una mezcla de HATU (190 mg, 0,500 mmol), DIEA (0,16 ml, 0,93 mmol) y ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (70 mg, 0,45 mmol) en NMP (3 ml) se agitó a TA. Después de 15 min, se añadió (*E*)-2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (86 mg, 0,19 mmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. La reacción se trató con agua, y el sólido resultante se recogió

por filtración y se purificó adicionalmente por HPLC (Gemini-C18, 150x21,2 mm, 5 um, CH_3CN al 30-50% en H_2O, TFA al 0,1%, ejecución de 15 min) para dar el compuesto del título (23 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 17 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,82 (s, 2 H), 7,96 (d, J=14,3 Hz, 3 H), 7,72 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,44 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=11,6 Hz, 3 H), 6,55 (s, 2 H), 5,96 (dd, J=13,5, 7,7 Hz, 1 H), 5,80 (d, J=15,7 Hz, 1 H), 4,94 (d, J=5,4 Hz, 2 H), 4,84 (d, J=4,9 Hz, 2 H), 4,73 - 4,79 (m, 1 H), 4,54 (td, J=14,3, 7,1 Hz, 4 H), 2,13 (d, J=5,8 Hz, 6 H), 1,28 (dt, J=12,1, 7,1 Hz, 6 H), 1,14 (d, J=6,0 Hz, 6 H); CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,413 min, $[M+H]^+$ = 735,2.

Ejemplo 34

Dihidrocloruro de (*E*)-1,1'-(But-2-eno-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-isopropoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida)



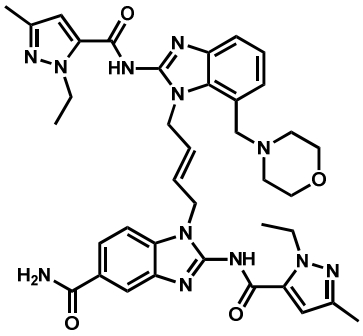
El ejemplo 34 puede prepararse según el método 2 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación:

A una solución de ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (110 mg, 0,711 mmol), HATU (271 mg, 0,711 mmol) y HOBt (54,5 mg, 0,356 mmol) en DMF (0,9 ml) se le añadió una suspensión de (*E*)-1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(2-amino-7-(3-isopropoxipropoxi)-1H-benzo[d]-imidazol-5-carboxamida) (151 mg, 0,237 mmol) y TEA (0,20 ml, 1,4 mmol) en DMF (3,8 ml). Después de agitar a TA durante una noche, la reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (2X), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice(columna Isco Rf de 40 g), eluyendo con MeOH al 0 -20 % en DCM para dar la base libre del compuesto del título (105 mg, 0,116 mmol, rendimiento del 49 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Una porción de este material (80 mg, 0,088 mmol) se disolvió en MeOH (2 ml) y DCM (2 ml) y se trató con HCl 4N en dioxano (0,044 ml, 0,18 mmol). Después de 5 min, se añadió la reacción a MeCN (se precipitó una cantidad muy pequeña de sólido), y la mezcla se concentró. Se trituró el residuo

resultante con EtOAc para dar el compuesto del título (68 mg, 0,069 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,00 (s. a., 2 H), 7,65 (d, J=1,01 Hz, 2 H), 7,35 (s. a., 2 H), 7,30 (d, J=1,01 Hz, 2 H), 6,55 (s, 2 H), 5,83 (s. a., 2 H), 4,94 (s. a., 4 H), 4,54 (q, J=7,10 Hz, 4 H), 4,00 (t, J=6,21 Hz, 4 H), 3,32 – 3,41 (m, 2 H), 3,21 - 3,31 (m, 4 H), 2,13 (s, 6 H), 1,69 (t, J=6,21 Hz, 4 H), 1,29 (t, J=7,10 Hz, 6 H), 0,98 (d, J=6,08 Hz, 12 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 1,10 min, $[M/2+H]^+$ = 455,5857.

Ejemplo 35

(*E*)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(morfolinometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido trifluoroacético

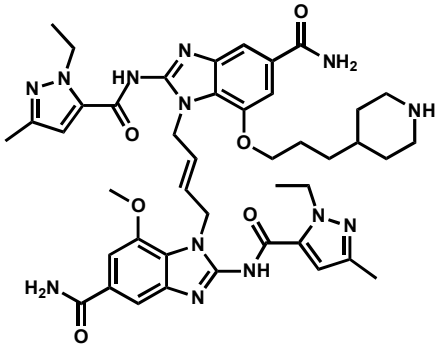


El ejemplo 35 puede prepararse según una combinación de los métodos 2 y 3 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación:

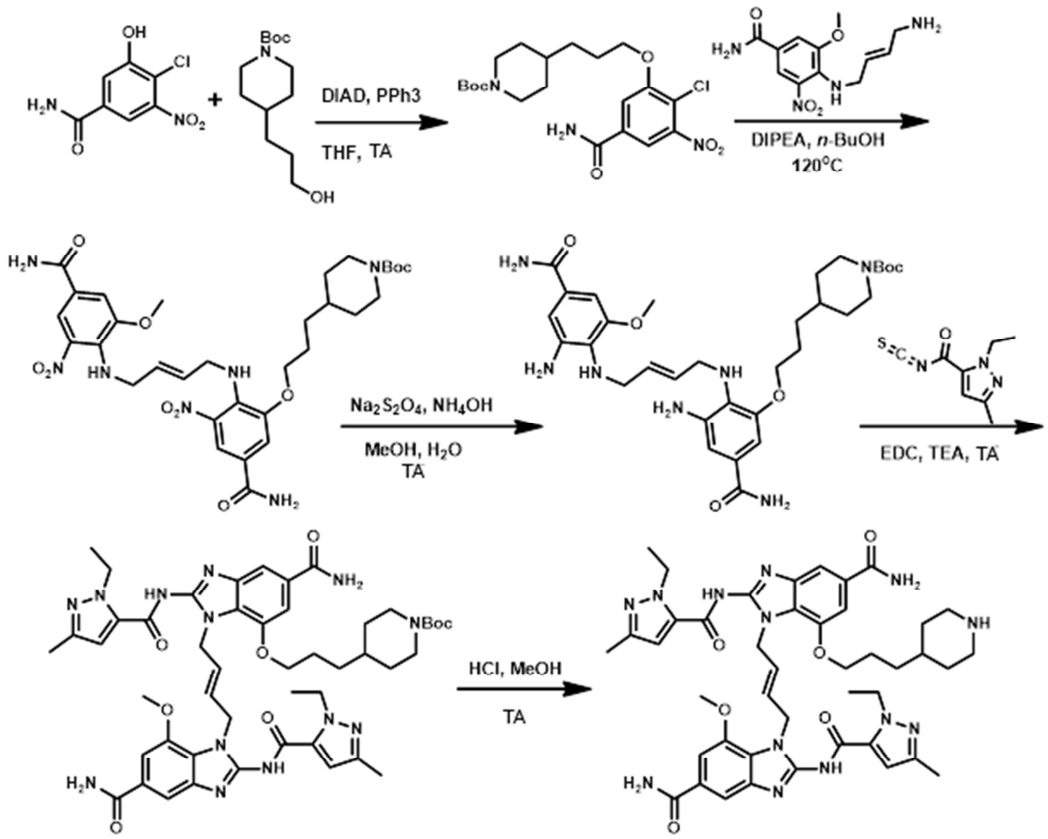
Una mezcla de ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (117 mg, 0,760 mmol), HATU (347 mg, 0,912 mmol) y DIEA (0,319 ml, 1,824 mmol) en DMF (6 ml) se agitó a TA. Después de 30 min, se añadió (*E*)-2-amino-1-(4-(2-amino-7-(morfolinometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (140 mg, 0,304 mmol), y se agitó la reacción a 50 °C durante una noche. Se añadió agua, y el sólido resultante se recogió por filtración y se purificó por HPLC prep para dar el compuesto del título (10 mg, 12 µmol, rendimiento del 3,9 %) en forma de un sólido de color gris. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,98 (s. a., 2 H), 10,59 (s. a., 1 H), 7,91 – 8,01 (m, 2 H), 7,74 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,64 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,42 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,24 – 7,39 (m, 3 H), 6,56 (d, J=5,6 Hz, 2 H), 5,93 (d, J=16 Hz, 2 H), 5,38 – 5,50 (m, 2 H), 5,10 (s. a., 2 H), 4,79 (s. a., 2 H), 4,48 – 4,55 (m, 4 H), 3,69 – 3,85 (m, 4 H), 3,03 – 3,32 (m, 4 H), 2,13 (s, 6 H), 1,21 - 1,40 (m, 6 H); CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,328 min, $[M+H]^+$ = 733,2

Ejemplo 36

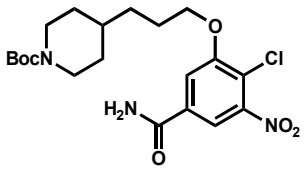
(E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-(piperidin-4-il)propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, Hidrocloruro



5

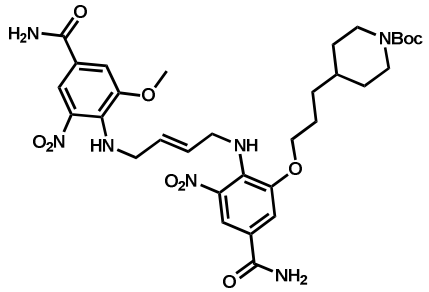


Etapa 1: 4-(3-(5-carbamoil-2-cloro-3-nitrofenoxi)propil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



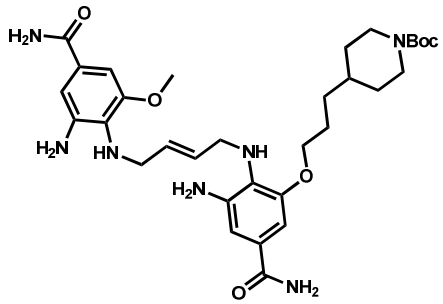
4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzamida (1 g, 4,62 mmol)), 4-(3-hidroxipropil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,348 g, 5,54 mmol) y trifenilfosfina (2,059 g, 7,85 mmol) se mezclaron en THF (20 ml) a 0 ºC, y después se añadió (E)-diazeno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (1,545 ml, 7,85 mmol). La reacción se mantuvo a TA durante 16 h, después se concentró la solución de color amarillo y el residuo se repartió entre sol. ac. sat. de $NaHCO_3$ y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró hasta obtener un residuo de color amarillo. Este residuo se purificó mediante Isco Combiflash ((3:1 EtOAc/EtOH) al 10 %-50 %/Hexano, con NH_4OH al 2%; Columna de 40 g RediSep). Las fracciones recogidas que contenían el producto se combinaron y concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,83 g, pureza del 61 %, 3,91 mmol, rendimiento del 85 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,29 (s, 1 H), 8,04 (d, J=1,77 Hz, 1 H,) 7,87 (d, J=1,52 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 4,22 (t, J=6,34 Hz, 2 H), 3,93 (d, J=10,90 Hz, 2 H), 2,68 (s. a., 2 H), 1,77 - 1,88 (m, 2 H), 1,67 (d, J=11,41 Hz, 2 H), 1,47 (s. a., 1 H), 1,34 – 1,42 (m, 11 H), 0,89 - 1,05 (m, 2 H); CLEM (Método CLEM K): Tr = 1,25 min, $[M-100]^+$ = 342,0.

Etapa 2: (E)-4-(3-(5-carbamoil-2-((4-((4-carbamoil-2-metoxi-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-3-nitrofenoxi)propil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



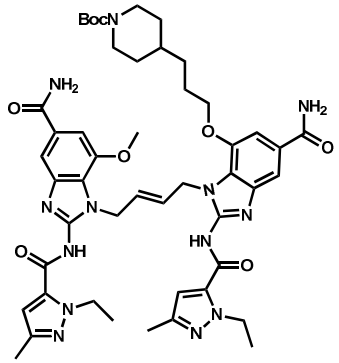
(E)-4-((4-aminobut-2-en-1-il)amino)-3-metoxi-5-nitrobenzamida, sal del ácido trifluoroacético (1 g, 2,54 mmol) se suspendió en *n*-butanol (10 ml) a TA, y después se añadieron DIPEA (2,66 ml, 15,22 mmol) y 4-(3-(5-carbamoil-2-cloro-3-nitrofenoxi)propil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,021 g, 2,79 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo después a 120 °C durante 48 h, después, la mezcla de reacción se enfrió a TA. El sólido de color pardo se recogió por filtración, y se purificó por Isco Combiflash ((3:1 EtOAc/EtOH) al 20% - 80 %/hexano, con NH_4OH al 2%; Columna de 40 g RediSep). Las fracciones recogidas que contenían el producto se combinaron y concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color rojo (204 mg, rendimiento del 12 %). CLEM (Método CLEM K): Tr = 1,25 min, $[M-100]^+$ = 586,2.

Etapa 3: (E)-4-(3-(3-amino-2-((4-((2-amino-4-carbamoil-6-metoxifenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-5-carbamoilfenoxi)propil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Hidrosulfito de sodio (609 mg, 2,97 mmol) se disolvió en H2O (5 ml) a ta, y después se añadió esta solución a una solución en agitación de (E)-4-(3-(5-carbamoil-2-((4-((4-carbamoil-2-metoxi-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-3-nitrofenoxi)propil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (204 mg, 0,297 mmol) e hidróxido de amonio (0,799 ml, 5,95 mmol) en 20 ml de MeOH. La mezcla de reacción se mantuvo entonces a TA durante 2 h y después la mezcla se filtró y el filtrado se concentró parcialmente para retirar el MeOH. La mezcla acuosa de color amarillo resultante se repartió entre sol. sat. de $NaHCO_3$ (ac) y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se concentró y se purificó por Isco Combiflash (MeOH al 2 %-20 %/CH_2Cl_2, TEA al 10% en MeOH; Columna de 40 g RediSep). Las fracciones recogidas que contenían el producto se combinaron y concentraron para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (77mg, rendimiento del 42 %). RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 6,94 (t, J=2,15 Hz, 2 H), 6,89 (dd, J=4,56, 1,77 Hz, 2 H), 5,74 (d, J=4,56 Hz, 2 H), 4,05 (d, J=13,43 Hz, 2 H), 3,96 (t, J=6,34 Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,52 - 3,62 (m, 4 H), 2,62 - 2,83 (m, 2 H), 1,77 - 1,88 (m, 2 H), 1,71 (d, J=11,91 Hz, 2 H), 1,35 - 1,52 (m, 12 H), 0,99 - 1,16 (m, 2 H). CLEM (Método CLEM K): Tr = 0,64 min, $[M+H]^+$ = 626,3.

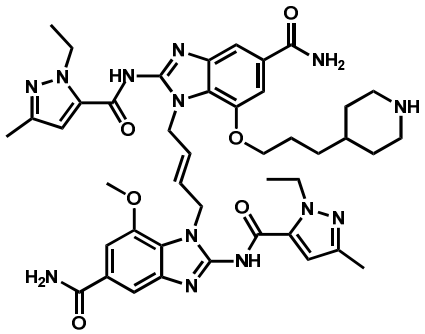
Etapa 4: (E)-4-(3-((5-carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



(E)-4-(3-(3-amino-2-((4-((2-amino-4-carbamoil-6-metoxifenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-5-carbamoilfenoxi)propil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (77 mg, 0,123 mmol) se disolvió en DMF (3 ml) a 0 ºC, y después se añadió isotiocianato de 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo (0,308 ml, 0,123 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo entonces a 0 °C durante 15 min y después se añadieron EDC (28,3 mg, 0,148 mmol) y TEA (0,043 ml, 0,308 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se mantuvo entonces a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo de color amarillo se purificó sobre gel de sílice (MeOH al 20 %-50 %/CH_2Cl_2, TEA al 10% en MeOH; Columna de 40 g RediSep). Las fracciones recogidas que contenían el producto se combinaron y concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (87 mg, rendimiento del 52 %). CLEM (Método CLEM K): Tr = 1,11 min, $[M+H]^+$ = 948,3.

Ejemplo 36

(E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-(piperidin-4-il)propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, Hidrocloruro

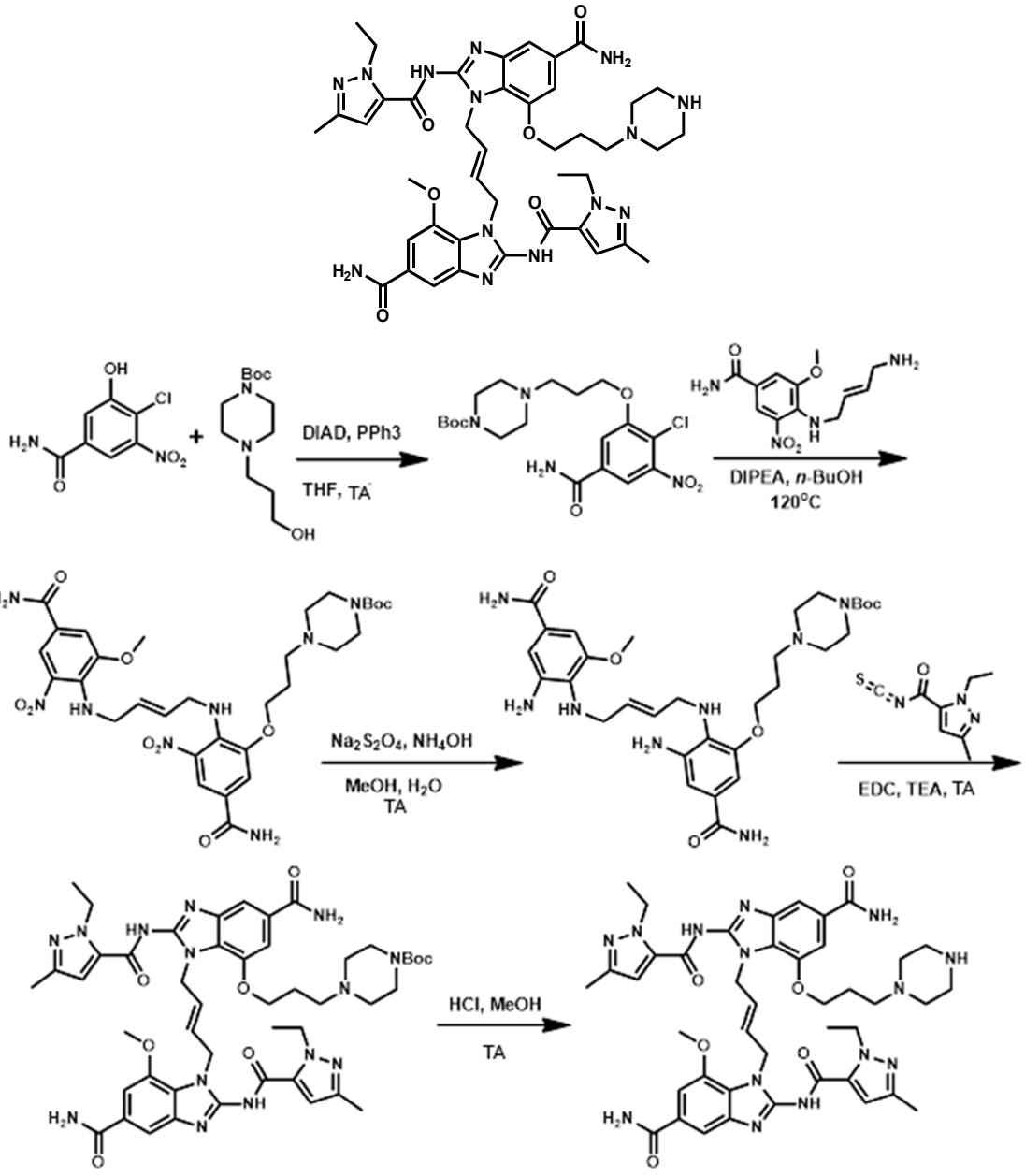


Etapa 5: (E)-4-(3-((5-carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (87 mg, 0,092 mmol) se suspendió en MeOH (40 ml), y se añadió HCl (4N en 1,4-dioxano) (0,575 ml, 2,30 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 48 h, después se concentró la mezcla y se purificó el residuo mediante HPLC (columna XSELECT CSH C18, 150 mm X 30 mm, d.i. diámetro de empaquetado de 5 um, bicarbonato de amonio 10 mM al 15 % - 85 % en agua con acetonitrilo). Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron parcialmente y el precipitado de color blanco se recogió para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (30 mg, rendimiento del 37 %). RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 8,57 (s, 1 H), 7,63 (d, J=1,01 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 5,85 (s. a., 2 H), 5,03 (s. a., 4 H), 4,54 - 4,73 (m, 4 H), 3,81 (t, J=6,46 Hz, 2

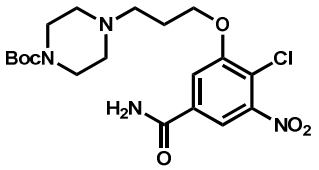
H), 3,71 (s, 3 H), 3,23 (d, J=12,93 Hz, 2 H), 2,72 - 2,85 (m, 2 H), 2,24 (d, J=12,17 Hz, 6 H), 1,74 (d, J=13,69 Hz, 2 H), 1,12 - 1,54 (m, 13 H). CLEM (Método CLEM K): Tr = 0,72 min, $[M+H]^+$ = 848,6.

Ejemplo 37

(E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1Hpirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

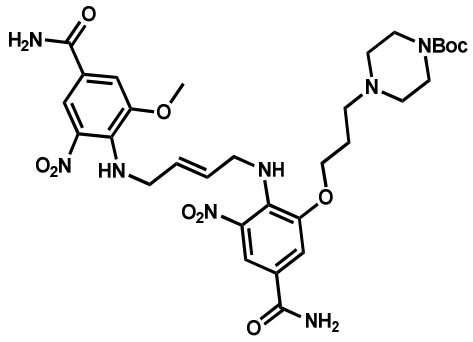


Etapa 1: 4-(3-(5-carbamoil-2-cloro-3-nitrofenoxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió trifenilfosfina (2,059 g, 7,85 mmol), 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,692 g, 6,93 mmol) y (E)-diazeno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (1,587 g, 7,85 mmol) se mezclaron en THF (20 ml) a 0 ºC, y después se añadió 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzamida (1 g, 4,62 mmol). La solución de reacción se mantuvo a TA durante 16 h y después la solución de reacción de color pardo se repartió entre sol. sat. de $NaHCO_3$ (ac) y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y se purificó sobre gel de sílice ((3:1 EtOAc/EtOH) al 20 %-80 %/hexano, con NH_4OH al 2%; Columna de 330 g RediSep). Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (970 mg, rendimiento del 47 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,30 (s, 1 H), 8,05 (d, J=1,77 Hz, 1 H), 7,88 (d, J=1,77 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 4,28 (t, J=6,21 Hz, 2 H), 3,31 (s. a., 4 H), 2,48 (t, J=7,10 Hz, 2 H), 2,33 (t, J=4,94 Hz, 4 H), 1,96 (t, J=6,59 Hz, 2 H), 1,40 (s, 9 H). CLEM (Método CLEM K): Tr = 0,69 min, $[M+H]^+$ = 443,4.

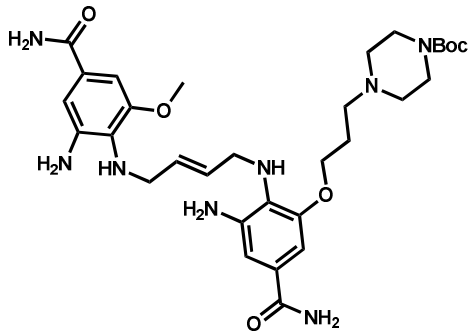
Etapa 2: (E)-4-(3-(5-carbamoil-2-((4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)amino)-3-nitrofenoxi) propil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



(E)-1-(4-aminobut-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, 2 hidrocloruro (242 mg, 0,499 mmol) se disolvió en n-butanol (10 ml) a TA, y después se añadió DIPEA (0,476 ml, 2,72 mmol), seguido de 4-(3-(5-carbamoil-2-cloro-3-nitrofenoxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (201 mg, 0,454 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y el sólido de color rojo se recogió por filtración (296 mg, rendimiento del 73 %).

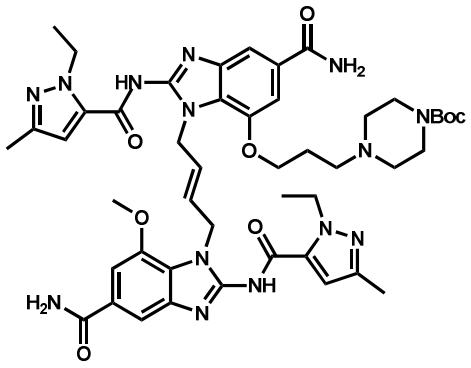
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8,14 (d, J=1,77 Hz, 1 H), 8,00 (s. a., 2 H), 7,84 (t, J=6,46 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,30 - 7,41 (m, 3 H), 6,59 (s, 1 H), 5,61 - 5,87 (m, 2 H), 4,89 (d, J=5,58 Hz, 2 H), 4,58 (q, J=7,35 Hz, 2 H), 4,14 (s. a., 2 H), 3,89 (t, J=6,34 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,25 (s. a., 4 H), 2,27 (t, J=6,72 Hz, 2 H), 2,21 (s. a., 4 H), 2,16 (s, 3 H), 1,75 (d, J=6,08 Hz, 2 H), 1,39 (s, 9 H) 1,23 - 1,35 (m, 3 H). CLEM (Método CLEM K): Tr = 0,78 min, [M+H]+ = 818,4.

Etapa 3: (E)-4-(3-(3-amino-5-carbamoil-2-((4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)amino)fenoxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Hidrosulfito de sodio (371 mg, 1,81 mmol) se disolvió en H_2O (2 ml) a TA, y después se añadió una solución de (E)-4-(3-(5-carbamoil-2-((4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)amino)-3-nitrofenoxi) propil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (296 mg, 0,362 mmol) e hidróxido de amonio (0,486 ml, 3,62 mmol) en 5 ml de MeOH. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 h, después, se filtró la mezcla de reacción y el filtrado se concentró parcialmente para retirar el MeOH. La mezcla resultante de color amarillo se extrajo con EtOAc 3 veces, se combinaron los extractos orgánicos y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (114 mg, rendimiento del 40 %). RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-*d4*) δ ppm 7,60 (d, J=1,27 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=1,27 Hz, 1 H), 6,81 (d, J=1,77 Hz, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 6,59 (d, J=1,77 Hz, 1 H), 5,74 - 5,84 (m, 1 H), 5,53 - 5,65 (m, 1 H), 4,12 (q, J=7,18 Hz, 2 H), 3,84 - 3,91 (m, 3 H), 3,61 - 3,71 (m, 4 H), 3,38 (s. a., 4 H), 2,31 - 2,36 (m, 6 H), 2,26 (s, 3 H), 2,03 (s, 2 H), 1,68 - 1,78 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H), 1,42 (t, J=7,10 Hz, 3 H). CLEM (Método CLEM K): Tr = 0,65 min, [M+H]+ = 788,5.

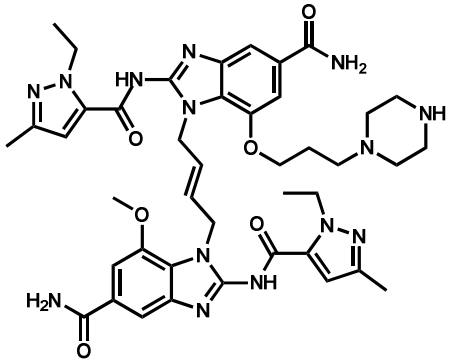
Etapa 4: (E)-4-(3-((5-carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



(E)-4-(3-(3-amino-5-carbamoil-2-((4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)amino)fenoxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (114 mg, 0,145 mmol) se disolvió en DMF (10 ml) a 0 °C, y después se añadió isotiocianato de 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo (0,362 ml, 0,145 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 15 min. Después, se añadieron TEA (0,050 ml, 0,362 mmol) y EDC (33,3 mg, 0,174 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se añadió entonces a una solución en agitación sat. de $NaHCO_3$ (ac). El precipitado resultante de color blanco se recogió por filtración para dar el compuesto del título (103 mg, rendimiento del 75%). CLEM (Método CLEM K): Tr = 0,82 min, $[M+H]^+$ = 950,5.

Ejemplo 37

(E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1Hpirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

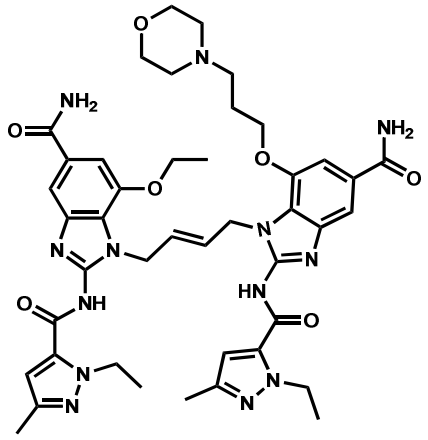


Etapa 5: (E)-4-(3-((5-carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (103 mg, 0,109 mmol) se disolvió en MeOH (2 ml) y DCM (2 ml), y después se añadió HCl (4N en

1,4-dioxano) (0,271 ml, 1,085 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 16 h. Después, se añadió DMSO (2 ml) a la mezcla de reacción, y esta mezcla se filtró y el filtrado se concentró y purificó mediante HPLC (columna XSELECT CSH C18, 150 mm X 30 mm, d.i. diámetro de empaquetado de 5 um, bicarbonato de amonio 10 mM al 30 % - 85 % en agua con acetonitrilo). Se combinaron las fracciones limpias después de la HPLC y se concentraron parcialmente para dar el compuesto del título en forma de un precipitado de color blanco (25 mg, rendimiento del 27 %). RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,57 (d, J=16,48 Hz, 2 H), 7,14 - 7,30 (m, 2 H), 6,50 - 6,70 (m, 2 H), 5,81 (d, J=3,04 Hz, 2 H), 4,99 (s. a., 4 H) 4,50 - 4,69 (m, 4 H) 3,86 (t, J=5,70 Hz, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 2,81 (t, J=4,69 Hz, 4 H) 2,32 – 2,36 (m, 6 H) 2,20 (d, J=12,93 Hz, 6 H), 1,70 (s. a., 2 H), 1,25 - 1,45 (m, 6 H). CLEM (Método CLEM K): Tr = 0,67 min, $[M+H]^+$ = 849,8.

Ejemplo 38

(E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-etoxi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

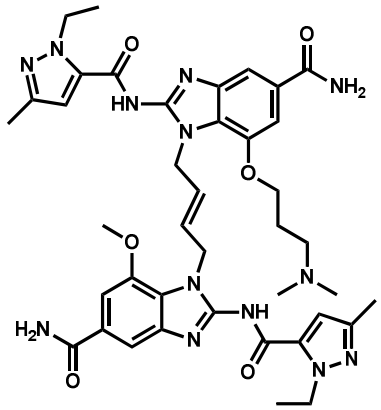


El ejemplo 38 puede prepararse según el método 20 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: (E)-1-(4-((2-amino-4-carbamoil-6-(3-morfolinopropoxi)fenil)amino)but-2-en-1-il)-7-etoxi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (46 mg, 0,065 mmol) se disolvió en DMF (655 ul) a 0 °C, y después se añadió isotiocianato de 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo (196 µl, 0,079 mmol). La solución de reacción se mantuvo a 0 °C durante 15 min, después se añadieron EDC (15,06 mg, 0,079 mmol) y TEA (22,81 µl, 0,164 mmol) y la solución de reacción se mantuvo a TA. Después de 16 h, se concentró la reacción y el residuo de color amarillo se purificó por HPLC (columna XSELECT CSH C18, 150 mm X 30 mm, d.i.

diámetro de empaquetado de 5 um, bicarbonato de amonio 10 mM al 15 % - 55 % en agua con acetonitrilo). Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (19,2 mg, rendimiento del 34%). RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,62 (d, J=1,27 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=1,27 Hz, 1 H), 7,24 (d, J=1,27 Hz, 1 H), 7,20 (d, J=1,27 Hz, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 5,78 (d, J=3,30 Hz, 2 H), 5,01 (d, J=2,79 Hz, 4 H), 4,63 (q, J=7,10 Hz, 4 H), 3,86 - 4,08 (m, 6 H), 3,69 - 3,81 (m, 2 H), 3,37 (s. a., 2 H), 3,16 - 3,23 (m, 2 H), 2,97 - 3,13 (m, 2 H), 2,23 (s, 6 H), 1,96 - 2,04 (m, 2 H), 1,39 (t, J=7,10 Hz, 6 H), 1,15 (t, J=6,97 Hz, 3 H). CLEM (Método CLEM K): Tr = 0,76 min, [M+H]+ = 864,5.

Ejemplo 39

(E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-(3-(dimetilamino)propoxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, 2 hidrocloruro

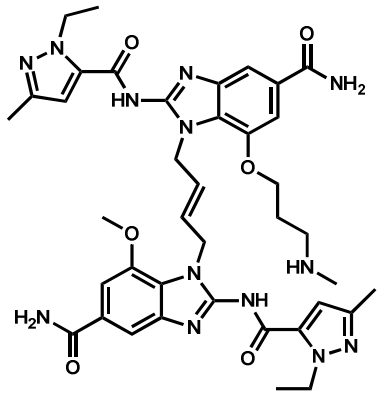


A una solución de (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, hidrocloruro (150 mg, 0,184 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió TEA (0,20 ml, 1,435 mmol). La solución se enfrió a 0 ^{o}C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (42,0 mg, 0,367 mmol) a esta temperatura. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h y después se añadió 1 equiv. más de cloruro de metanosulfonilo (21,0 mg, 0,183 mmol), y se continuó la reacción a 0 ^{o}C durante 1 h. Después, se añadió K_2CO_3 (127 mg, 0,918 mmol) a la mezcla de reacción seguido de 1 ml de dimetil amina (2 M en THF, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 ^{o}C en un tubo sellado durante 2 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el material en bruto se purificó mediante HPLC dirigida a masas. El análisis HPLC se llevó a cabo en una columna XSELECT SCH C18. Condiciones de disolvente: A=Bicarbonato de amonio 10 mM en

H2O ajustado a pH 10 con amoniaco, B= MeCN % de B: 15-55. Se recogieron los picos con el PM deseado. Se retiró el disolvente y el residuo se disolvió en 1 ml de MeOH. Se añadió HCl 4N en dioxano (1 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se retiró el disolvente y se lavó el sólido con éter de etilo (5ml X 2) para dar el compuesto del título (76 mg, 0,082 mmol, rendimiento del 44,7 %). RMN ^{1}H (DMSO-d6, 600MHz): δ (ppm) 12,89 (s. a., 2H), 10,18-10,41 (m, 1H), 7,96-8,04 (m, 2H), 7,66 (d, *J*=10,0 Hz, 2H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 6,53 (d, *J*=2,8 Hz, 2H), 5,82 (dt, *J*=15,5, 5,3 Hz, 1H), 5,71 (dt, *J*=15,4, 5,6 Hz, 1H), 4,85-4,98 (m, 4H), 4,52 (quint., *J*=6,5 Hz, 4H), 3,96-4,04 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,00-3,09 (m, 2H), 2,66 (d, *J*=4,8 Hz, 6H), 2,11 (d, *J*=4,4 Hz, 6H), 1,85-2,03 (m, 2H), 1,20-1,32 (m, 6H); Método CLEM K: Tr = 0,67 min, $[M+H]^+$ = 808,5

Ejemplo 40

(E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-(metilamino)propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, 2 hidrocloruro

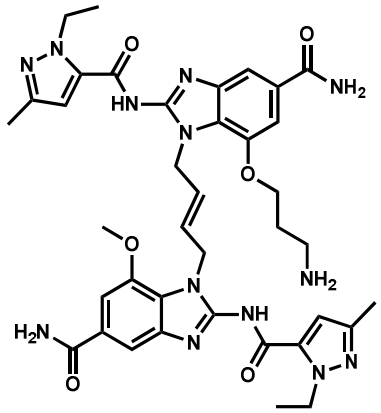


A una solución de(E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, hidrocloruro (100 mg, 0,122 mmol) se le añadió TEA (0,102 ml, 0,734 mmol). La solución se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (28,0 mg, 0,245 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y después se añadió 1 equiv. adicional de MsCl, y se continuó la reacción a 0°C durante 2 h. Después, se añadió K_2CO_3 (85 mg, 0,612 mmol) a la mezcla de reacción seguido de 1 ml de metanamina (2 M en THF, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C en un tubo sellado durante 2h, después, se dejó que la mezcla de reacción se enfriase a TA y se filtró. El filtrado en bruto se purificó por HPLC dirigida a masas. El análisis HPLC se llevó a cabo en una columna XSELECT SCH C18. Condiciones de disolvente: A=Bicarbonato de amonio 10 mM en H_2O ajustado a pH 10 con amoniaco, B = MeCN % de B: 15-55. Se recogieron los picos con el PM deseado y se retiró el disolvente. El material se disolvió en 2 ml de MeOH, y se

añadió 1mL de HCl 4N en dioxano. La mezcla se agitó a TA durante 15min y después se concentró para dar el compuesto del título (33 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 30,2 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,90 (a., s, 1 H), 8,79 (s. a., 2 H) 8,03 (s. a., 2 H) 7,66 (d, J=7,10 Hz, 2 H) 7,26 - 7,48 (m, 4 H) 6,52 (s, 2 H) 5,68 - 5,90 (m, 2 H) 4,92 (dd, J=17,24, 4,06 Hz, 4 H) 4,52 (q, J=6,76 Hz, 4 H) 4,09 (t, J=5,58 Hz, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 2,90 (d, J=5,58 Hz, 2 H) 2,46 (t, J=5,32 Hz, 3 H) 2,11 (s, 6 H) 1,88 - 2,01 (m, 2 H) 1,27 (t, J=6,97 Hz, 6 H); Método CLEM K: Tr = 0,66 min, $[M+H]^+$ = 794,4.

Ejemplo 41

(E)-7-(3-aminopropoxi)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido 2-trifluoroacético

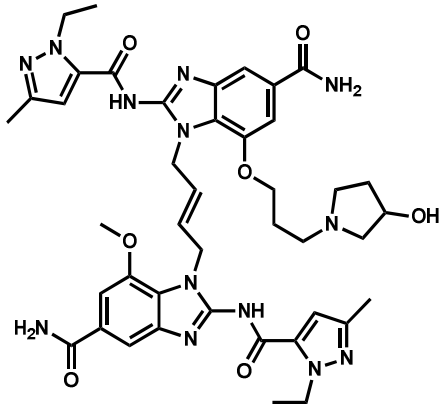


A una solución de (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, 2 hidrocloruro (100 mg, 0,117 mmol) se le añadió TEA (0,049 ml, 0,351 mmol). La solución se enfrió a 0 ^{o}C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,014 ml, 0,176 mmol) y se dejó calentar la mezcla de reacción a TA y se agitó a TA durante 1h. Se añadieron 0,5 equiv. más de MsCl y se agitó a TA durante 2 h, después, se añadieron otros 0,5 equiv. de MsCl y se agitó la reacción durante 1 h más. Después, se añadió K_2CO_3 (81 mg, 0,586 mmol) a la mezcla de reacción seguido de amoniaco 7M en MeOH (0,167 ml, 1,171 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 ^{o}C en un tubo sellado durante una noche. Después, se filtró la reacción y el filtrado en bruto se purificó por HPLC dirigida a masas para dar el compuesto del título (15,6 mg, 13,2%). El análisis HPLC se llevó a cabo en una columna XSELECT SCH C18. Condiciones de disolvente: A=H_2O (TFA al 0,1%), B= MeCN (TFA al 0,1%) % de B: 15-55. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,86

(s. a., 1 H), 7,99 (s. a., 2 H), 7,76 (s. a., 2 H), 7,65 (dd, *J*=6,21, 0,89 Hz, 2 H), 7,40 (s. a., 2 H), 7,28 - 7,36 (m, 2 H), 6,51 (d, *J*=8,87 Hz, 2 H), 5,72 - 5,88 (m, 4 H), 4,91 (dd, *J*=9,50, 4,44 Hz, 4 H), 4,43 - 4,59 (m, 4 H), 4,10 (t, *J*=5,96 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 2,83 - 2,97 (m, 2 H), 2,11 (d, *J*=5,07 Hz, 6 H), 1,90 (quint., *J*=6,40 Hz, 2 H), 1,26 (td, *J*=7,10, 4,82 Hz, 6 H); Método CLEM K: Tr = 0,65 min, $[M+H]^+$ = 780,5

Ejemplo 42

(E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-(3-hidroxipyrrolidin-1-il)propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

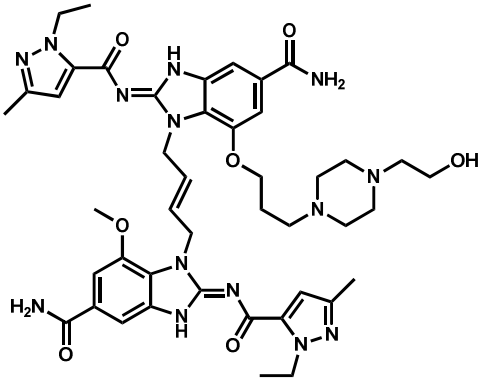


A una solución de (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, 2 hidrocloruro (100 mg, 0,117 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió TEA (71,1 mg, 0,703 mmol). La solución se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (26,8 mg, 0,234 mmol) a esta temperatura. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 45min. Después se añadió 1 equiv. más de MsCl (13,5mg), se continuó agitando a 0 °C durante 2 h. Después, se añadió K_2CO_3 (97 mg, 0,703 mmol) a la mezcla de reacción seguido de pirrolidin-3-ol (102 mg, 1,17mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C en un tubo sellado durante 1hr, después, se dejó que la mezcla de reacción se enfriase a TA y se filtró la mezcla de reacción. El filtrado en bruto se purificó por HPLC dirigida a masas para proporcionar el compuesto del título (56,6 mg, 0,063 mmol, rendimiento del 54,0 %). El análisis HPLC se llevó a cabo en una columna XSELECT SCH C18. Condiciones de disolvente: A=Bicarbonato de amonio 10 mM en H_2O ajustado a pH 10 con amoniaco, B = MeCN % de B: 15-55. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,84 (s. a., 2 H) 7,92 - 8,06 (m, 2 H) 7,61 - 7,69 (m, 2 H) 7,23 - 7,44 (m, 4 H) 6,46 - 6,61 (m, 2 H) 5,72 - 5,96 (m, 2 H) 4,91 (dd, *J*=13,05, 4,18 Hz, 4 H) 4,67 (s. a., 1 H) 4,52 (q, *J*=7,18 Hz, 4 H) 4,12 (s.

a., 1 H) 3,97 (t, *J*=5,96 Hz, 2 H) 3,35 (s. a., 2 H) 2,54 - 2,65 (m, 1 H) 2,33 - 2,47 (m, 4 H) 2,26 (s. a., 2 H) 2,12 (d, *J*=8,36 Hz, 6 H) 1,81 - 1,96 (m, 1 H) 1,60 - 1,76 (m, 2 H) 1,46 (dd, *J*=8,24, 4,69 Hz, 1 H) 1,19 - 1,37 (m, 6 H); Método CLEM K: Tr = 0,72 min, $[M+H]^+$ = 850,9

Ejemplo 43

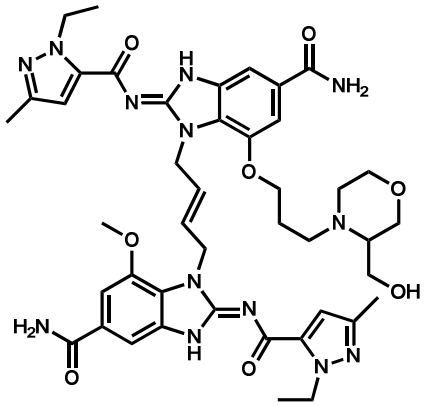
(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



A una solución de (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, hidrocloruro (80 mg, 0,098 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió TEA (0,136 ml, 0,979 mmol) a TA. La solución se agitó a TA durante 15 min después, se añadió anhídrido metanosulfónico (51,1 mg, 0,294 mmol) a esta temperatura. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 45 min. Después, se añadió K_2CO_3 (200 mg, 1,447 mmol) a la mezcla de reacción seguido de 2-(piperazin-1-il)etan-1-ol (127 mg, 0,979 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C en un tubo sellado durante 1h y a 50 °C durante una noche, después, se dejó que la mezcla de reacción se enfriase a TA y se filtró. El filtrado en bruto se purificó por HPLC dirigida a masas. Se recogieron los picos con el PM deseado. Se retiró el disolvente para proporcionar el compuesto del título (45.1 mg, 0,051 mmol, rendimiento del 51,6 %). El análisis HPLC se llevó a cabo en una columna XSELECT SCH C18. Condiciones de disolvente: A=Bicarbonato de amonio 10 mM en H_2O ajustado a pH 10 con amoniaco, B= MeCN % de B: 15-55. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,85 (s. a., 2 H) 7,98 (s. a., 2 H) 7,61 - 7,71 (m, 2 H) 7,21 - 7,45 (m, 4 H) 6,47 - 6,65 (m, 2 H) 5,75 - 5,92 (m, 2 H) 4,85 - 5,01 (m, 4 H) 4,48 - 4,65 (m, 4 H) 4,34 (s. a., 1 H) 3,91 (t, *J*=5,96 Hz, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,44 (q, *J*=6,08 Hz, 2 H) 2,18 - 2,39 (m, 10 H) 2,14 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,57 - 1,70 (m, 2 H) 1,29 (q, *J*=7,10 Hz, 6 H); Método CLEM K: Tr = 0,66 min, $[M+H]^+$ = 893,4

Ejemplo 44

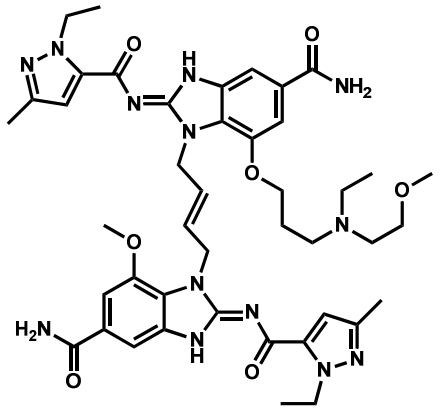
(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-(3-(hidroximetil)morfolino)propoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido 2-trifluoroacético



A una solución de (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, hidrocloruro (100 mg, 0,122 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió TEA (0,20 ml, 1,435 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (28,0 mg, 0,245 mmol) a esta temperatura. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. Después, se añadió 1 equiv. adicional de MsCl, se continuó agitando a 0 °C durante otras 3 h. Después, se añadió K_2CO_3 (85 mg, 0,612 mmol) a la mezcla de reacción seguido de morfolin-3-ilmetanol (86 mg, 0,734 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C en un tubo sellado durante una noche y después se dejó enfriar la mezcla de reacción a TA y se filtró. El filtrado en bruto se purificó por HPLC dirigida a masas para proporcionar el compuesto del título (13,1 mg, 9,66%). El análisis HPLC se llevó a cabo en una columna XSELECT SCH C18. Condiciones de disolvente: A=H_2O (TFA al 0,1%), B= MeCN (TFA al 0,1%) % de B: 15-55. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,49 - 13,47 (m, 1 H) 9,64 (s. a., 1 H) 7,99 (d, J=9,89 Hz, 2 H) 7,67 (d, J=7,60 Hz, 2 H) 7,40 (s. a., 2 H) 7,31 (d, J=8,11 Hz, 2 H) 6,54 (d, J=1,77 Hz, 2 H) 5,70 - 5,85 (m, 2 H) 4,80 - 5,01 (m, 6 H) 4,54 (dd, J=6,72, 3,68 Hz, 4 H) 3,84 - 4,13 (m, 5 H) 3,73 - 3,81 (m, 1 H) 3,54 - 3,66 (m, 2 H) 3,43 (d, J=11,91 Hz, 2 H) 2,91 - 3,32 (m, 5 H) 2,12 (d, J=4,82 Hz, 6 H) 1,89 (s. a., 2 H) 1,21 - 1,33 (m, 6 H); Método CLEM K: Tr = 0,72 min, $[M+H]^+$ = 880,5.

Ejemplo 45

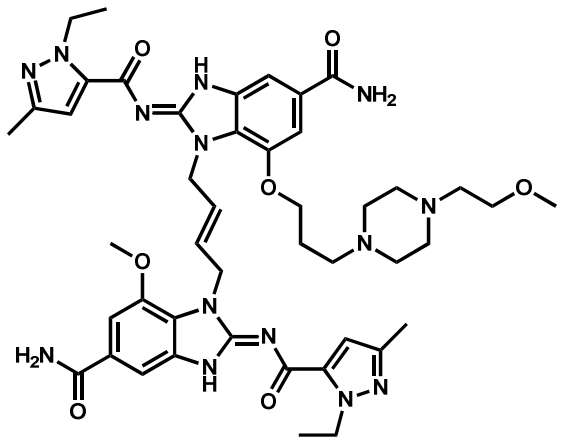
(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-(3-(etil(2-metoxietil)amino)propoxi)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



A una solución de (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, hidrocloruro (100 mg, 0,122 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió TEA (0,171 ml, 1,224 mmol) a TA. Se añadió anhídrido metanosulfónico (42,6 mg, 0,245 mmol) a esta temperatura. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. Después, se añadió 1 equiv. más de anhídrido metanosulfónico, se continuó agitando a TA durante 30 min. Después, se añadió K_2CO_3 (169 mg, 1,224 mmol) a la mezcla de reacción seguido de N-etil-2-metoxietan-1-amina (126 mg, 1,224 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C en un tubo sellado durante 2 h. Después, se dejó enfriar a TA la mezcla de reacción y se filtró. El filtrado en bruto se purificó mediante HPLC dirigida a masas (2 inyecciones). Se recogieron los picos con el PM deseado y se retiró el disolvente para proporcionar el compuesto del título (21.1 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 19,52 %). El análisis HPLC se llevó a cabo en una columna XSELECT SCH C18. Condiciones de disolvente: A=Bicarbonato de amonio 10 mM en H_2O ajustado a pH 10 con amoniaco, B= MeCN % de B: 15-55. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,81 (s. a., 2 H) 7,98 (s. a., 2 H) 7,59 - 7,71 (m, 2 H) 7,24 - 7,42 (m, 4 H) 6,46 - 6,61 (m, 2 H) 5,75 - 5,94 (m, 2 H) 4,92 (dd, *J*=16,73, 4,06 Hz, 4 H) 4,47 - 4,62 (m, 4 H) 3,96 (t, *J*=5,83 Hz, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 3,24 (t, *J*=6,08 Hz, 2 H) 3,11 (s, 3 H) 2,41 (t, *J*=5,96 Hz, 4 H) 2,34 (q, *J*=7,10 Hz, 2 H) 2,12 (d, *J*=10,39 Hz, 6 H) 1,55 - 1,66 (m, 2 H) 1,29 (q, *J*=7,10 Hz, 6 H) 0,82 (t, *J*=6,97 Hz, 3 H); Método CLEM K: Tr = 0,69 min, $[M+H]^+$ = 866,4.

Ejemplo 46

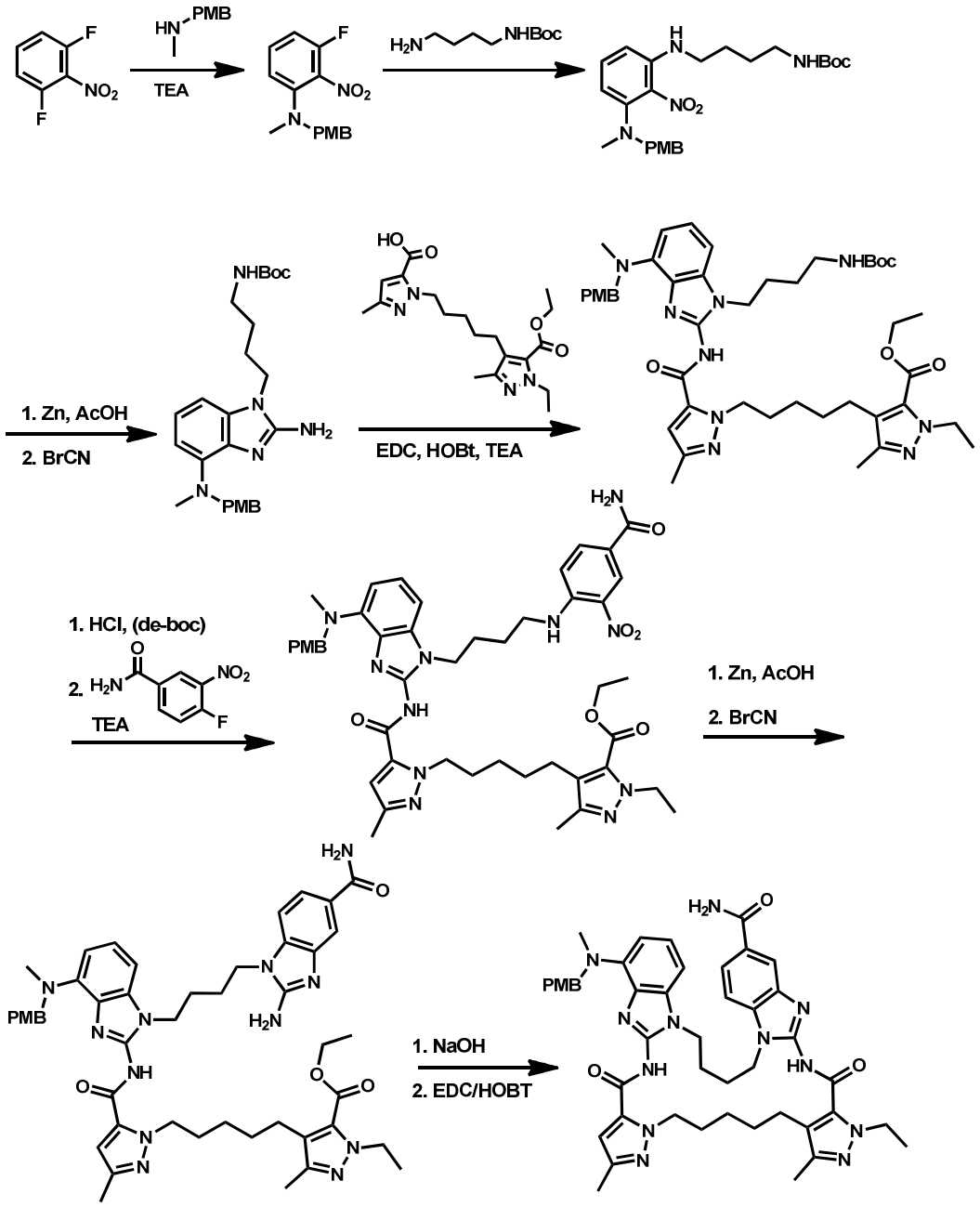
(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido 3-trifluoroacético



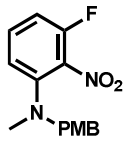
A una solución de (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, hidrocloruro (100 mg, 0,122 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió TEA (0,171 ml, 1,224 mmol). La solución se enfrió a 0 °C. Se añadió anhídrido metanosulfónico (42,6 mg, 0,245 mmol) a esta temperatura. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. Después, se añadió 1 equiv. adicional de MsCl, se continuó agitando a 0 °C durante 2 h. Después, se añadió K_2CO_3 (85 mg, 0,612 mmol) seguido de 1-(2-metoxietil)piperazina (176 mg, 1,224 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C en un tubo sellado durante una noche. Después, se dejó que la reacción se enfriase a TA y se filtró. El filtrado en bruto se purificó por HPLC dirigida a masas. Se recogieron los picos con el PM deseado y se retiró el disolvente para proporcionar el compuesto del título (39.6 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 25,9 %). El análisis HPLC se llevó a cabo en una columna XSELECT SCH C18. Condiciones de disolvente: A=H_2O (TFA al 0,1%), B= MeCN (TFA al 0,1%) % de B: 15-55. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,90 (a., s, 2 H) 8,00 (d, J=9,89 Hz, 2 H) 7,66 (s, 2 H) 7,40 (d, J=4,06 Hz, 2 H) 7,22 - 7,35 (m, 2 H) 6,53 (d, J=4,06 Hz, 2 H) 5,70 - 5,89 (m, 2 H) 4,91 (dd, J=9,63, 4,56 Hz, 4 H) 4,53 (dd, J=7,10, 3,55 Hz, 6 H) 3,94 - 4,04 (m, 3 H) 3,70 (s, 3 H) 3,60 (d, J=4,06 Hz, 2 H) 3,31 (s, 3 H) 3,09 - 3,25 (m, 5 H) 2,86 (s. a., 4 H) 2,12 (d, J=5,07 Hz, 6 H) 1,74 - 1,88 (m, 2 H) 1,28 (td, J=7,10, 3,30 Hz, 6 H); Método CLEM K: Tr = 0,66 min, $[M+H]^+$ = 907,4

Ejemplo 47

8-etil-23-((4-metoxibencil)(metil)amino)-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3-carboxamida

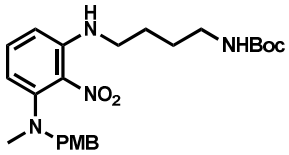


Etapa 1: 3-fluoro-N-(4-metoxibencil)–N-metil-2-nitroanilina



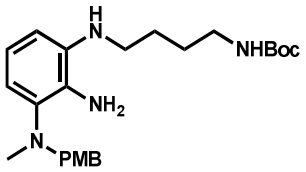
Se añadió una solución de 1-(4-metoxifenil)-N-metilmetanamina (5,23 g, 34,6 mmol) en $CHCl_3$ (20 ml) a una solución en agitación de 1,3-difluoro-2-nitrobenceno (5,5 g, 34,6 mmol) y TEA (5,78 ml, 41,5 mmol) en $CHCl_3$ (250 ml) a TA en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a TA durante 30 min y después se calentó a 50°C durante una noche. Se añadió $NaHCO_3$ saturado, se separó la capa orgánica, se extrajo la capa acuosa con DCM, y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-12 %) para dar el compuesto del título (8,5 g, 29,3 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un aceite de color naranja. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,29 - 7,34 (m, 1H) 7,20 (d, J = 8,28 Hz, 2H) 6,86 - 6,93 (m, 3H) 6,78 (t, J = 8,78 Hz, 1H) 4,29 (s, 2H) 3,82 (s, 3H) 2,80 (s, 3H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 1,28, $[M+H]^+$ = 120,5

Etapa 2: (4-((3-((4-metoxibencil)(metil)amino)-2-nitrofenil)amino)-butil)carbamato de terc-butilo



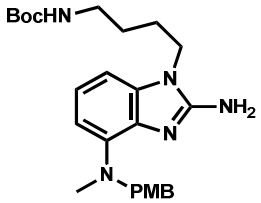
A una solución de 3-fluoro-N-(4-metoxibencil)-N-metil-2-nitroaniline (8,5 g, 29,3 mmol) en N,N-Dimetilformamida (DMF) (60 ml) se le añadió (4-aminobutil)carbamato de terc-butilo (8,27 g, 43,9 mmol) a TA y la mezcla se agitó durante 10 min; Después, se añadió K_2CO_3 (8,09 g, 58,6 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La reacción se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó sucesivamente con agua (300 ml), LiCl al 5 %, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de sílice (EtOAc en hexano al 0-30 %) para dar el compuesto del título (10,68 g, 23,29 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un aceite de color rojo. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,09 - 7,28 (m, 3 H) 6,87 (d, J=7,53 Hz, 2 H) 6,40 (s. a., 1 H) 6,29 (d, J=7,03 Hz, 1 H) 4,57 (s. a., 1 H) 4,32 (s. a., 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,11 -3,30 (m, 4 H) 2,77 (s. a., 3 H) 1,67 - 1,79 (m, 2 H) 1,55 - 1,67 (m, 2 H) 1,47 (s, 9 H). CLEM (Método CLEM D): Tr = 1,37, $[M+H]^+$ = 459,2.

Etapa 3: (4-((2-amino-3-((4-metoxibencil)(metil)amino)fenil)amino)butil)carbamato de *terc*-butilo



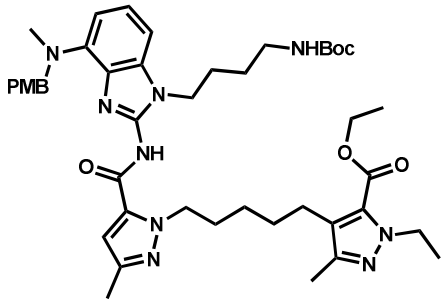
Se añadió cinc (4,66 g, 71,3 mmol) en porciones a una solución en agitación de (4-((3-((4-metoxibencil)(metil)amino)-2-nitrofenil)amino)butil)carbamato de *terc*-butilo (10,9 g, 23,77 mmol) en ácido acético (200 ml). La mezcla se agitó durante 3h y se añadió otra porción de cinc (4,66 g, 71,3 mmol). La mezcla se agitó durante otros 30 min. El sólido se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió en DCM (200 ml), se lavó con K_2CO_3 al 15% y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y después se concentró para dar el compuesto del título (9,95 g, 23,22 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de una espuma de color pardo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7,24 (d, J=8,53 Hz, 2 H) 6,85 (d, J=8,28 Hz, 2 H) 6,66 - 6,73 (m, 1 H) 6,57 - 6,63 (m, 1 H) 6,47 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 3,90 (s, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 3,13 (dt, J=13,30, 6,65 Hz, 4 H) 2,53 (s, 3 H) 1,58 - 1,76 (m, 4 H) 1,45 (s, 9 H). CLEM (Método CLEM D): Tr = 1,00, $[M+H]^+$ = 429,2

Etapa 4: (4-(2-amino-4-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo, hidrobromuro



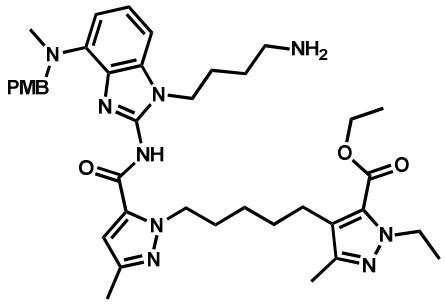
(4-((2-amino-3-((4-metoxibencil)(metil)amino)fenil)amino)butil)carbamato de *terc*-butilo (9,95 g, 23,22 mmol) se disolvió en metanol (80 ml), y se añadió bromuro de cianógeno (4,64 ml, 23,22 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a TA, se concentró al vacío a ~1/4 del volumen original y se añadieron MeCN (50 ml) y tolueno (50 ml). La mezcla se concentró a sequedad y se secó al vacío durante 16 h para dar el compuesto del título (12,54 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color pardo oscuro. CLEM (Método CLEM D): Tr = 1,04, $[M+H]^+$ = 454,2.

Etapa 5: 4-(5-(5-((1-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)butil)-4-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



Una mezcla de ácido 1-(5-(5-(etoxicarbonil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)pentil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (1 g, 2,66 mmol), (4-(2-amino-4-((4- metoxi-bencil)(metil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo, hidrobromuro (1,704 g, 3,19 mmol), TEA (1,111 ml, 7,97 mmol), EDC (0,662 g, 3,45 mmol) y HOBt (0,610 g, 3,98 mmol) en NMP (25 ml) se agitó durante una noche a TA en atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado, LiCl al 5%, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EtOAc en DCM al 0-45 %) para dar el compuesto del título (1,3 g, 1,601 mmol, rendimiento del 60,3 %) en forma de un sólido de color rosa. CLEM (Método CLEM E): Tr = 1,56, $[M+H]^+$ = 812,6.

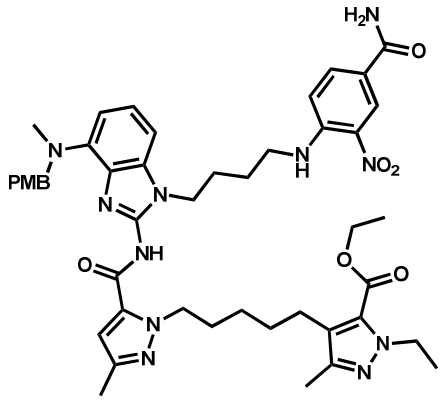
Etapa 6: 4-(5-(5-((1-(4-aminobutil)-4-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1Hpirazol-5-carboxilato de etilo, 2 hidrocloruro



Se añadió HCl 4N (2,232 ml, 8,93 mmol) a una solución en agitación de 4-(5-(5-((1-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)butil)-4-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (1,45 g,

1,786 mmol) en metanol (15 ml). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La reacción se concentró al vacío a ~1/5 del volumen original y se añadieron MeCN (10 ml) y tolueno (10 ml). La mezcla se concentró a sequedad y se secó al vacío para dar el compuesto del título (1,45 g, 1,792 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color rojo-anaranjado que se usó para la etapa siguiente sin purificación. Se asume un rendimiento cuantitativo. CLEM (Método CLEM E): Tr = 1,19, $[M+H]^+$ = 712,6

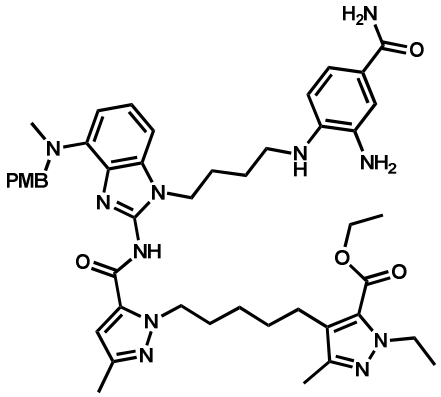
Etapa 7: 4-(5-(5-((1-(4-((4-carbamoil-2-nitrofenil)amino)butil)-4-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo.



A una solución de 4-(5-(5-((1-(4-aminobutil)-4-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1Hpirazol-5-carboxilato de etilo,

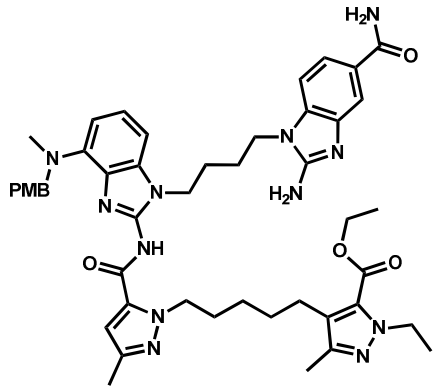
2 hidrocloruro (100 mg, 0,124 mmol) en DMSO (1 ml) se le añadió TEA (0,086 ml, 0,618 mmol) seguido de 4-fluoro-3-nitrobenzamida (22,76 mg, 0,124 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante una noche. La reacción se diluyó con agua, se extrajo tres veces con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice (EtOH/EtOAc al 0-5%) para dar el compuesto del título (74 mg, 0,084 mmol, rendimiento del 68,3 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 8,69 (s, 1 H) 7,91 (d, *J*=9,03 Hz, 1 H) 7,18 - 7,31 (m, 3 H) 7,09 (d, *J*=8,03 Hz, 1 H) 6,96 (d, *J*=9,04 Hz, 1 H) 6,82 - 6,92 (m, 3 H) 6,66 (s, 1 H) 4,65 (t, *J*=6,53 Hz, 2 H) 4,20 - 4,43 (m, 8 H) 3,76 (s, 3 H) 3,48 (t, *J*=6,27 Hz, 2 H) 2,88 (s, 3 H) 2,59 (t, *J*=7,40 Hz, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 2,03 - 2,08 (m, 2 H) 1,72 - 1,90 (m, 4 H) 1,41 - 1,55 (m, 2 H) 1,22 - 1,35 (m, 9 H). CLEM (Método CLEM E): Tr = 1,41, $[M+H]^+$ = 877,5

Etapa 8: 4-(5-(5-((1-(4-((2-amino-4-carbamoilfenil)amino)butil)-4-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



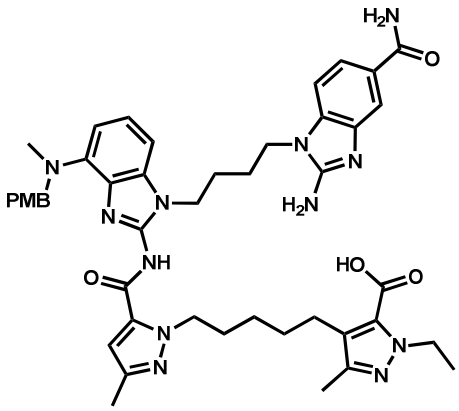
Se añadió cinc (0,240 g, 3,66 mmol) en porciones a una solución en agitación de 4-(5-(5-((1-(4-((4-carbamoil-2-nitrofenil)amino)butil)-4-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (1,07 g, 1,221 mmol) en ácido acético (10 ml). La mezcla se agitó durante 30 min y se añadió otra porción de cinc (0,240 g, 3,66 mmol). La mezcla se agitó durante otros 30 min, se filtró el sólido y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió en DCM (50 ml) y se lavó con K_2CO_3 al 15 % y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y después se concentró para dar el compuesto del título (1,16 g, 1,234 mmol) en forma de una espuma de color pardo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Se asume un rendimiento cuantitativo. CLEM (Método CLEM E): Tr = 1,29, $[M+H]^+$ = 847,6

Etapa 9: 4-(5-(5-((1-(4-(2-amino-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-4-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-3-metil-1Hpirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



Se disolvió 4-(5-(5-((1-(4-((2-amino-4-carbamoilfenil)amino)butil)-4-((4-metoxibencil)-(metil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (1,03 g, 1,217 mmol) en metanol (5 ml) y se añadió bromuro de cianógeno (0,243 ml, 1,217 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a TA. La reacción se concentró, el residuo se recogió en MeOH al 10 % en DCM (100 ml) y se lavó con K_2CO_3 al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice (NH_3 2M en MeOH/DCM al 0-10 %) para dar el compuesto del título (870 mg, 0,999 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de una espuma de color púrpura claro. RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,75 (s, 1 H) 7,55 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 7,18 - 7,29 (m, 3 H) 7,15 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 7,00 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 6,81 - 6,93 (m, 3 H) 6,65 (s, 1 H) 4,62 (t, J=6,65 Hz, 2 H) 4,19 - 4,41 (m, 8 H) 4,03 - 4,13 (m, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,37 (s, 1 H) 2,88 (s, 3 H) 2,58 (t, J=7,40 Hz, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 2,10 (s, 3 H) 1,77 - 2,00 (m, 6 H) 1,42 - 1,54 (m, 2 H) 1,27 (t, J=7,03 Hz, 9 H). CLEM (Método CLEM E): Tr = 1,20, $[M+H]^+$= 872,5

Etapa 10: Ácido 4-(5-(5-((1-(4-(2-amino-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-4-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

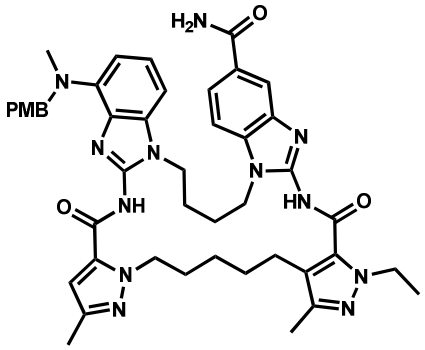


A una suspensión de 4-(5-(5-((1-(4-(2-amino-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-4-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (870 mg, 0,999 mmol) en metanol (8 ml) se le añadió NaOH (4,99 ml, 4.99 mmol) y la solución resultante homogénea transparente se agitó durante una noche a ta. Se añadió metanol (8 ml) seguido de la adición gota a gota de HCl 1 M (5 ml). La mezcla se concentró para retirar la mayoría del metanol, y se añadió agua. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua, se secaron al aire, después se secaron al vacío para dar el compuesto del título (782 mg, 0,928

mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color rosa claro. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,83 (s. a., 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,53 (d, J=8,07 Hz, 1 H) 7,01 - 7,22 (m, 7 H) 6,84 (d, J=8,31 Hz, 2 H) 6,67 (s. a., 1 H) 4,42 (s. a., 2 H) 4,34 (q, J=7,09 Hz, 2 H) 4,12 (s. a., 2 H) 3,97 - 4,06 (m, 2 H) 2,85 (s, 3 H) 2,52 - 2,56 (m, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 1,81 (s. a., 2 H) 1,70 (d, J=6,36 Hz, 4 H) 1,34 - 1,46 (m, 2 H) 1,14 - 1,27 (m, 6 H). CLEM (Método CLEM E): Tr = 1,02, $[M+H]^+$ = 843,5

Ejemplo 47

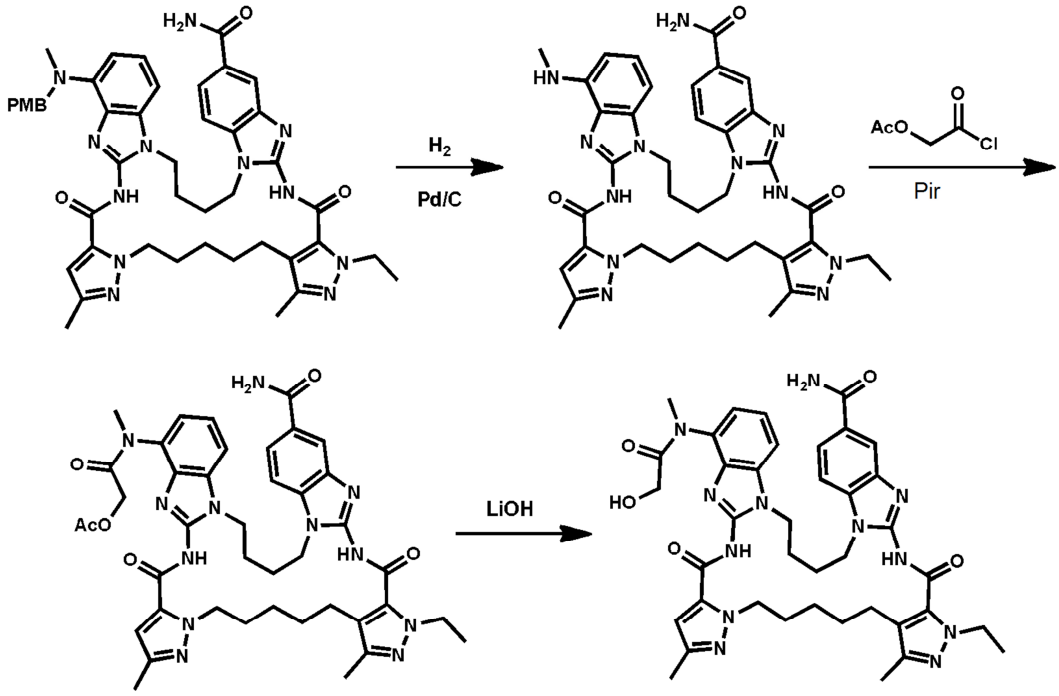
8-etil-23-((4-metoxibencil)(metil)amino)-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3-carboxamida



Una solución de ácido 4-(5-(5-((1-(4-(2-amino-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-4-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (200 mg, 0,237 mmol) en DMF (5 ml) se añadió lentamente (8 horas) mediante una bomba de jeringa a una mezcla de 1Hbenzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (64,1 mg, 0,475 mmol), DMAP (2,90 mg, 0,024 mmol) y EDC (68,2 mg, 0,356 mmol) en DMF (5 ml) a 60 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 24 h adicionales, se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en MeOH al 10% en DCM. Se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado y la mezcla se extrajo con MeOH al 10% en DCM. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice (NH_3 2M en MeOH/DCM al 0-10 %) para dar el compuesto del título (40 mg, 0,048 mmol, rendimiento del 20,44 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,88 (s, 2 H) 8,02 (d, J=1,47 Hz, 2 H) 7,82 (d, J=8,56 Hz, 1 H) 7,49 - 7,65 (m, 1 H) 7,38 (s. a., 1 H) 7,20 (s. a., 3 H) 6,85 (s. a., 3 H) 6,50 - 6,64 (m, 1 H) 4,54 - 5,18 (m, 3 H) 4,48 (d, J=7,09 Hz, 2 H) 4,20 (s. a., 5 H) 3,71 (s, 3 H) 2,72 - 2,91 (m, 5 H) 2,18 (s.

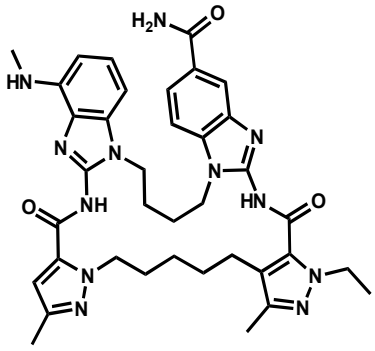
a., 3 H) 2,09 (s, 3 H) 1,77 - 1,97 (m, 6 H) 1,49 (s. a., 2 H) 1,30 (t, *J*=7,09 Hz, 5 H). CLEM (Método CLEM D): Tr = 1,18, $[M+H]^+$ = 825,8.

Ejemplos 48 - 50



Ejemplo 48

8-etil-10,18-dimetil-23-(metilamino)-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31tetradeca-hidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3-carboxamida

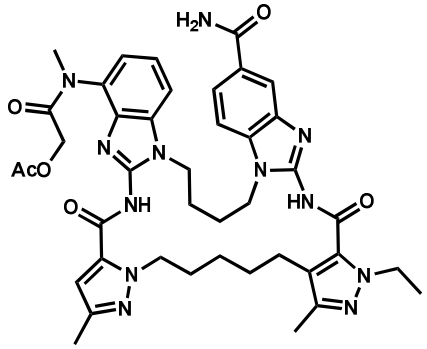


Se añadió Pd-C (0,258 g, 0,242 mmol) a una solución de 8-etil-23-((4-metoxibencil)(metil)amino)-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo-[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-

l][1,3,6,15,17]-pentaazaciclohenicosina-3-carboxamida (2,0 g, 2,424 mmol) en MeOH (20 ml) y DCM (20 ml). El matraz se purgó con nitrógeno, después con hidrógeno y la mezcla se agitó en atmósfera de H_2. Después de 8 h, el Pd/C se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un sólido de color blanco que se lavó con MeOH para dar el compuesto del título (1,25g, 1,773 mmol, rendimiento del 73,2 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 12,86 (s. a., 1 H) 12,53 (s. a., 1 H) 8,02 (s. a., 1 H) 7,99 (s. a., 1 H) 7,81 (d, *J*=8,07 Hz, 1 H) 7,58 (d, *J*=8,07 Hz, 1 H) 7,34 (s. a., 1 H) 7,13 (t, *J*=7,70 Hz, 1 H) 6,83 (d, *J*=7,82 Hz, 1 H) 6,72 (d, *J*=4,16 Hz, 1 H) 6,55 (s, 1 H) 6,41 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 4,75 (s. a., 2 H) 4,48 (d, *J*=6,85 Hz, 2H) 4,22 (s. a., 4 H) 2,82 (d, *J*=3,91 Hz, 5 H) 2,16 (s. a., 3 H) 2,09 (s. a., 3 H) 1,90 (s. a., 4 H) 1,81 (s. a., 2 H) 1,49 (s. a., 2 H) 1,38 (s. a., 2 H) 1,30 (t, *J*=6,85 Hz, 3 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 1,01, $[M+H]^+$ = 705,5

Ejemplo 49

Acetato de 2-((3-carbamoil-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosin-23-il)(metil)amino)-2-oxoetilo

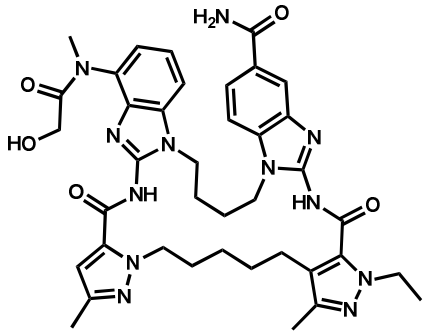


Se añadió acetato de 2-cloro-2-oxoetilo (0,069 ml, 0,638 mmol) a una suspensión de 8-etil-10,18-dimetil-23-(metilamino)-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3-carboxamida (300 mg, 0,426 mmol) en piridina (5 ml) a TA. La mezcla se agitó durante una noche y después se concentró, y el residuo se recogió en MeOH al 10 % en DCM (100 ml) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice (NH_3 2M en MeOH/DCM al 0-10 %) para dar el compuesto del título (198 mg, 0,246 mmol, rendimiento del 57,8 %) en forma de un sólido de color rosa claro. RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,97 (s, 1 H) 7,86 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H) 7,59 (d, *J*=6,78 Hz, 1 H) 7,38 -

7,53 (m, 2 H) 7,34 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H) 6,60 - 6,75 (m, 1 H) 4,76 (s. a., 2 H) 4,48 - 4,60 (m, 3 H) 4,31 (s. a., 5 H) 3,54 (s. a., 1 H) 3,36 (s, 2 H) 2,89 (s. a., 2 H) 2,26 (s. a., 3 H) 2,18 (s, 3 H) 2,04 (s. a., 6 H) 1,96 (s, 1 H) 1,88 (d, *J*=6,53 Hz, 2 H) 1,60 (s. a., 2 H) 1,33 - 1,49 (m, 5 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,94, $[M+H]^+$ = 805,6

Ejemplo 50

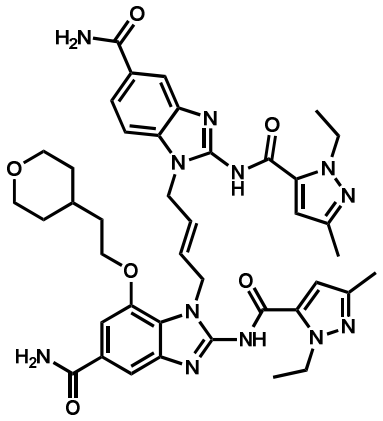
8-etil-23-(2-hidroxi-N-metilacetamido)-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3-carboxamida



A una solución de acetato de 2-((3-carbamoil-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1- p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosin-23-il)(metil)amino)-2-oxoetilo (132 mg, 0,164 mmol) en MeOH (4 ml) se le añadió hidróxido de litio (1,640 ml, 1,640 mmol) y la mezcla se agitó a TA. Después de 3 horas, se añadieron 1,64 ml de HCl 1M a la suspensión para dar una solución transparente. Se retiró la mayor parte del MeOH al vacío, se añadió agua, y el sólido se aisló por filtración, se lavó con agua, se secó al aire, y después se secó al vacío para dar el compuesto del título (119 mg, 0,156 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,87 (s, 2 H) 7,93 - 8,06 (m, 2 H) 7,83 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H) 7,50 - 7,71 (m, 2 H) 7,35 (s. a., 2 H) 7,25 (d, *J*=7,09 Hz, 1 H) 6,56 (s. a., 1 H) 4,54 - 4,88 (m, 3 H) 4,49 (q, *J*=7,01 Hz, 2 H) 4,24 (s. a., 5 H) 3,49 - 3,88 (m, 2 H) 3,22 (s. a., 2 H) 2,82 (s. a., 2 H) 2,16 (s. a., 3 H) 2,10 (s, 3 H) 1,69 - 2,02 (m, 6 H) 1,50 (s. a., 2 H) 1,31 (t, *J*=7,09 Hz, 5 H); Método CLEM D: Tr = 0,88 min, $[M+H]^+$ = 763,6.

Ejemplo 51

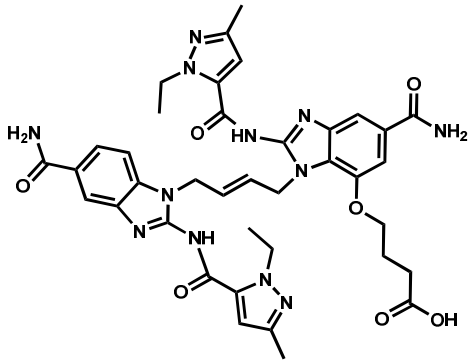
(E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi)-1H-enzo[d]imidazol-5-carboxamida



El ejemplo 51 puede prepararse según el método 14 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: Una mezcla de 4-(2-bromoetil)tetrahidro-2H-pirano (12,54 mg, 0,065 mmol), (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (45 mg, 0,065 mmol) y carbonato de potasio (22,44 mg, 0,162 mmol) se calentó durante 3 h a 85 ^{o}C en DMSO (650 µl) y NMP (650 µl), y después se enfrió. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase reversa ácida (del 5% al 50% en TFA al 0,1% en MeCN a TFA al 0,1% en agua; 50x30mm Phenomenex Eclipse, columna 5µM C18, gradiente de 20 min). Las fracciones puras se repartieron entre EtOAc y bicarbonato de sodio acuoso saturado, se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (8mg, rendimiento del 15,3%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 600MHz): δ (ppm) 12,83 (s. a., 2 H), 7,97-8,00 (m, 1 H), 7,93 (s. a., 2 H), 7,69 (dd, J=8,4, 1,5 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,41 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,33 (a. d, J=11,4 Hz, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 5,96-6,02 (m, 1 H), 5,70-5,79 (m, 1 H), 4,93 (a. d, J=5,0 Hz, 2 H), 4,82 (a. d, J=5,3 Hz, 2 H), 4,49-4,58 (m, 4 H), 3,96 (a t, J=6,7 Hz, 2 H), 3,75 (dd a, J=11,2, 2,9 Hz, 2 H), 3,16-3,23 (m, 2 H), 2,12 (d, J=12,7 Hz, 6 H), 1,50-1,53 (m, 1 H), 1,45-1,49 (m, 2 H), 1,43 (a. d, J=11,9 Hz, 2 H), 1,28 (m, 6 H), 1,08 (dd a, J=12,0, 3,6 Hz, 2 H); CLEM (Método CLEM K): Tr = 0,90 min, $[M+H]^+$ = 805,5.

Ejemplo 52

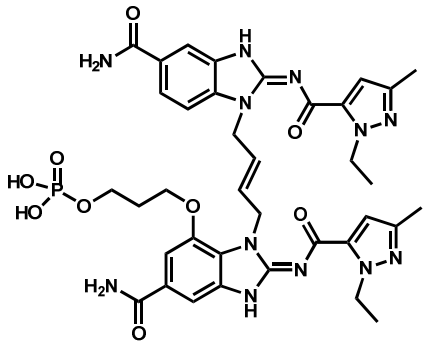
Ácido (E)-4-((5-carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)butanoico



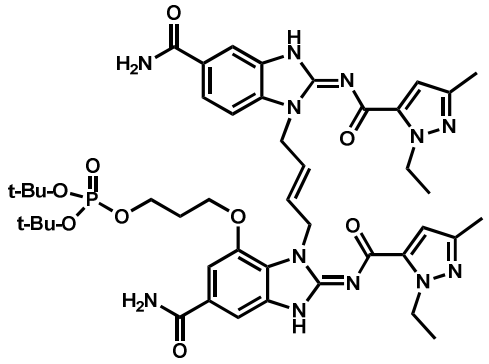
El ejemplo 52 puede prepararse según una combinación de los métodos 14 y 16 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: Se disolvió (E)-4-((5-carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)butanoato de metilo (40 mg, 0,050 mmol) en MeOH y THF (1 ml cada uno) y se añadió hidróxido de sodio (101 µl, 0,505 mmol, 5N), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 18 h. Después, se repartió la reacción entre EtOAc y sulfato de hidrógeno y potasio acuoso al 10%. La mezcla de gel gomoso resultante se evaporó hasta prácticamente sequedad, se disolvió en 2 ml de MeOH con hidróxido de sodio acuoso (5N) para disolverla. El residuo se purificó mediante cromatografía básica en fase reversa (del 10% al 55% en NH_4OH al 0,1% en agua a MeCN; 50x30mm Phenomenex Gemini, columna 5µM C18 110A, gradiente de 10min). Se recogieron las fracciones puras y se aisló el producto por concentración al vacío y después se secó a alto vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 8,45 - 8,76 (m, 1 H), 7,85 - 8,12 (m, 1 H), 7,49 - 7,78 (m, 2 H), 6,92 - 7,30 (m, 2 H), 6,31 - 6,58 (m, 2 H), 5,83 - 6,02 (m, 1 H), 5,56 - 5,75 (m, 1 H), 4,45 - 4,66 (m, 5 H), 3,91 - 4,16 (m, 4 H), 3,6 (q, J= 6,3 Hz, 4 H), 2,31 (m, 2 H), 2,18 (s, 6 H), 1,29 (q, J= 6,1 Hz, 4 H), 1,13 (t, J= 6,1 Hz, 6 H); Método CLEM K: Tr = 0,75 min, $[M+H]^+$ = 779,4.

Ejemplo 53

Dihidrogenofosfato de 3-(((Z)-6-carbamoil-3-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propilo, 2 hidrocloruro



Etapa 1: (3-(((Z)-6-carbamoil-3-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propil)fosfato de di-terc-butilo

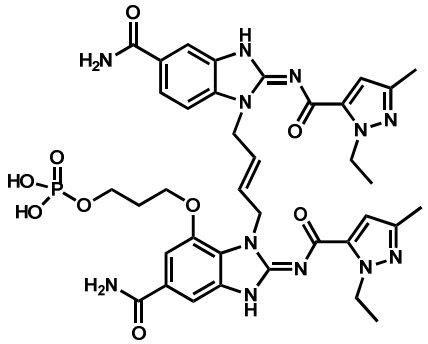


Se suspendió (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]-imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxi-propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (100 mg, 0,133 mmol) en DMF (1 ml), 2H-tetrazol en MeCN (1,480 ml, 0,666 mmol), y la mezcla se concentró en un rotavapor para retirar el MeCN. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua-hielo, y después se añadió una solución de diisopropilfosforamidita de di-*terc*-butilo (148 mg, 0,533 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla se agitó durante 1 h, se calentó lentamente a TA y se dejó reposar por la noche durante 16 h, después se enfrió con un baño de hielo-agua, y se añadieron 2 equiv. adicionales de 2H-tetrazol en MeCN y 2equiv. de diisopropilfosforamidita de di-*terc*-butilo y la reacción se agitó durante 2 h. Después, se añadieron 2 equiv. adicionales de 2H-tetrazol en MeCN y 2 equiv. de diisopropilfosforamidita de di-*terc*-butilo y la reacción se agitó durante 2 h. Después, se enfrió la reacción en un baño de agua-hielo, se añadió H_2O_2 (0,272 ml, 2,66 mmol, 30%), y se continuó agitando durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) que contenía una mezcla de $NaHCO_3$ y $Na_2S_2O_3$ (1:1, 2M, 1 ml). La pasta pegajosa se

filtró, se lavó con agua, y se secó sobre el filtro durante 2 días. El residuo se disolvió en THF, se combinó con extractos del filtrado usando $CHCl_3$:EtOH a 3:1, la fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se concentró, se cargó en seco sobre gel de sílice (columna de 12g), y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando MeOH al 1-10% en DCM (+1% de NH_4OH) durante 5 min y después al 10% durante 15 min para dar el compuesto del título (23 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 18,31 %) en forma de un sólido de color blanco. El compuesto se usó para la etapa siguiente directamente sin purificación. CLEM (Método CLEM I): Tr = 1,03 min, $[M+H]^+$ = 943,3

Ejemplo 53

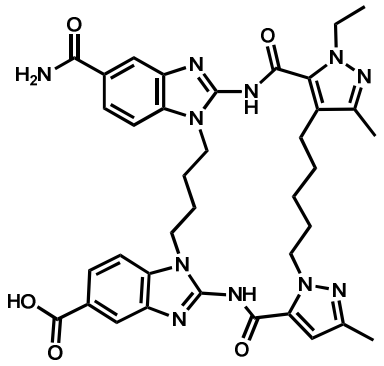
Dihidrogenofosfato de 3-(((Z)-6-carbamoil-3-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propilo, 2 hidrocloruro



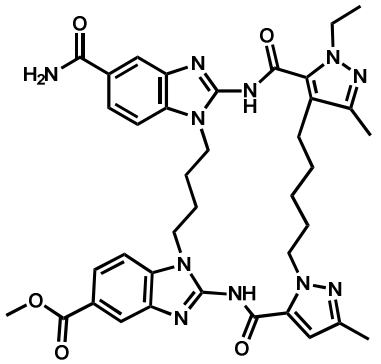
Se suspendió (3-(((Z)-6-carbamoil-3-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propil)fosfato de di-*terc*-butilo (22 mg, 0,023 mmol) en dioxano (1 ml), Se añadió HCl 3M en CPME (0,156 ml, 0,467 mmol) a TA. Después de 2 h., se añadió éter de dietilo (50 ml), el precipitado se filtró en atmósfera de N_2, se lavó con éter, se secó en un horno de vacío a 40 ^oC durante 2 h para dar el compuesto del título (18 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (700 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12,83 (s. a., 2H), 7,92-8,05 (m, 4H), 7,73 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,64-7,67 (m, 1H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,30-7,39 (m, 4H), 6,55 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,02 (dt, J = 15,4, 5,5 Hz, 1H), 5,62-5,77 (m, 1H), 4,95 (a. d, J = 4,8 Hz, 3H), 4,83 (a. d, J = 5,4 Hz, 3H), 4,44-4,59 (m, 9H), 4,15 (a t, J = 6,1 Hz, 5H), 3,94-3,99 (m, 4H), 2,11 (s, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,96 (quint., J = 6,0 Hz, 3H), 1,25 (q, J = 7,3 Hz, 8H); CLEM (Método CLEM I): Tr = 0,64 min, $[M+H]^+$ = 831,2.

Ejemplo 54

Ácido 3-carbamoil-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-24-carboxílico



Etapa 1: 3-carbamoil-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo-[4,5]imidazo[1,2a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-24-carboxilato de metilo

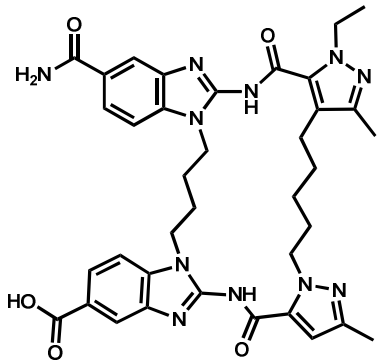


El ejemplo 55 puede prepararse según el método 13 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporcionan las dos últimas etapas de la preparación:

A una suspensión de 24-ciano-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo-[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3-carboxamida (900 mg, 1,284 mmol) en MeOH (40 ml) se le añadió eterato de trifluoruro de boro (0,814 ml, 6,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 48 h después se concentró al vacío y se vertió en agua helada. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (600 mg, 0,818 mmol, rendimiento del 63,7 %) en forma de un sólido de color gris. CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,406 min, $[M+H]^+$ = 733,7

Ejemplo 54

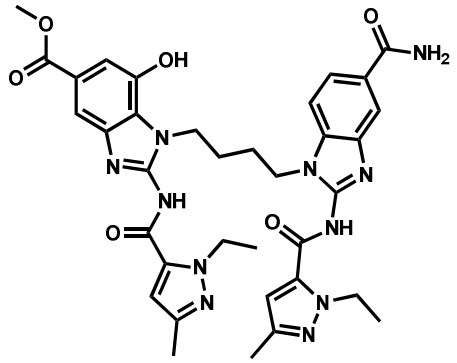
Ácido 3-carbamoil-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-24-carboxílico



A una suspensión de 3-carbamoil-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2a]benzo[4,5]imidazo [2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-24-carboxilato de metilo (420 mg, 0,572 mmol) en MeOH (15 ml) y agua (15 ml) se le añadió NaOH (229 mg, 5,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml), se acidificó a pH=3 con HCl 2N y se recogió el precipitado por filtración para dar el compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gemini Prep C18 OBD, 5µ de sílice, diámetro de 21,2 mm, longitud de 150mm), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contenían TFA al 0,1 %) y MeCN como eluyentes. Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto deseado a sequedad para dar el compuesto del título (190 mg, 0,264 mmol, rendimiento del 46,1%) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12,89 (s, 1H), 8,13 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 - 7,52 (m, 3H), 7,45 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,51 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,36 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,10 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,10 (t, J = 9,2 Hz, 6H), 1,87 - 1,61 (m, 6H), 1,46 (s, 2H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,19 (s, 2H); Método CLEM A: Tr = 1,295 min, $[M+H]^+$ = 720,2

Ejemplo 55

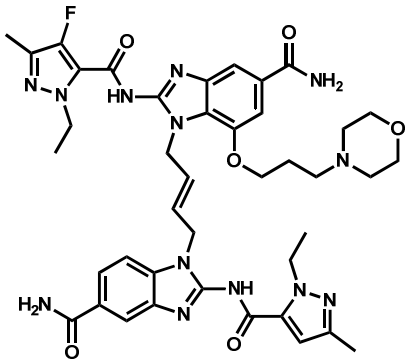
1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo, sal del ácido 2-trifluoroacético



El ejemplo 55 puede prepararse según el método 11 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: En un matraz de FR de 50 ml, 1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (35 mg, 0,048 mmol) se agitó en DCM. Después, se añadió tribromuro de boro (58,0 µl, 0,058 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche (aproximadamente 18 h), tras las cuales se inactivó la reacción con MeOH y se concentró al vacío. El producto en bruto que contenía compuestos tanto de metoxi como de fenol se purificaron en HPLC en fase reversa (manipulador de líquidos Gilson 115, bomba Gilson 333 acuosa, bomba Gilson 334 orgánica, detector Gilson UV/VIS-155, funcionando con el programa informático Trilution v1.4. Columna Lunar: acetonitrilo, eluyente de TFA al 0,1%/agua, gradiente del 0-20%. Se combinaron las fracciones deseadas y se secaron al vacío para dar el compuesto del título (5 mg, 5,07 umol, rendimiento del 10,47%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,62 - 13,04 (m, 2 H) 10,69 (s, 1 H) 7,99 (s, 2 H) 7,72 - 7,82 (m, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,54 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=2,27 Hz, 2 H) 6,59 (s, 2 H) 4,57 (dd, J=6,82, 4,04 Hz, 5 H) 4,44 (s. a., 3 H) 3,80 - 3,90 (m, 3 H) 2,10 (d, J=4,55 Hz, 6 H) 1,89 (s. a., 4 H) 1,31 (t, J=7,07 Hz, 6 H); CLEM (Método CLEM C): Tr = 0,87 min, $[M+H]^+$ = 710,6

Ejemplo 56

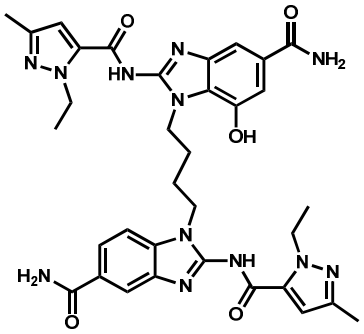
(*E*)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-4-fluoro-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



El ejemplo 56 puede prepararse según el método 20 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: A una suspensión de (*E*)-2-amino-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (50 mg, 0,073 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió una solución de ácido 1-etil-3-fluoro-4-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (31,5 mg, 0,183 mmol), HOBt (16,8 mg, 0,110 mmol), HATU (69,5 mg, 0,183 mmol) y trietilamina (0,04 ml, 0,3 mmol) en DMF (2 ml) a TA. La mezcla se agitó durante una noche, después se calentó a 50 °C durante 30 min. Se añadió agua, y la solución nebulosa se enfrió en un refrigerador hasta que se formó un precipitado. El sólido se recogió por filtración y se purificó sobre gel de sílice (columna Isco de 4 g de sílice), eluyendo con MeOH al 0 – 20 % en DCM para dar el compuesto del título (4 mg, 4,77 µmol, rendimiento del 6,5 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,81 (s. a., 2 H), 7,99 – 8,03 (m, 2 H), 7,92 – 7,97 (m, 1 H), 7,67 – 7,73 (m, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,30 – 7,44 (m, 4 H), 6,53 (s. a., 1 H), 5,93 – 6,04 (m, 1 H), 5,68 – 5,82 (m, 1 H), 4,90 – 4,97 (m, 2 H), 4,76 – 4,84 (m, 2 H), 4,45 - 4,57 (m, 4 H), 3,98 (s. a., 2 H), 3,44 - 3,49 (m, 4 H), 2,21 – 2,29 (m, 2 H), 2,17 – 2,21 (m, 4 H), 2,07 - 2,15 (m, 6 H), 1,63 – 1,74 (m, 2 H), 1,13 – 1,21 (m, 6 H); CLEM (Método CLEM J): Tr = 0,65 min, $[M+H]^+$ = 838,3

Ejemplo 57

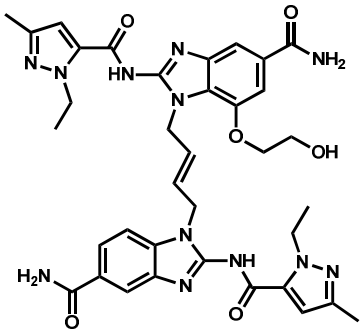
1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido trifluoroacético



El ejemplo 57 puede prepararse según el método 20 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: A 1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1Hpirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido bis trifluoroacético (17 mg, 0,018 mmol) en DCM (2 ml) a -78 °C se le añadió BBr_3 1M en DCM (50 µl, 0,050 mmol). Después de 1 h, la reacción se calentó a TA, y el análisis CL/EM no mostró progresión de la reacción. La reacción se enfrió a 0 °C, y se añadieron otros 100 µl de BBr_3 1M en DCM. La reacción se dejó calentar lentamente a TA durante 72 h, se retornó a 0 °C, y después se añadieron otros 100 µl de BBr_3 1M en DCM. Después de 24 h adicionales, se añadió MeOH (~ 2 ml), y se concentró la reacción. El residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa, eluyendo con MeCN al 20 – 45 % en H_2O (con TFA al 0,1 %) para dar el compuesto del título (8 mg, 0,01 mmol, rendimiento del 55 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,80 (s. a., 1H), 10,48 (s, 1 H), 7,98 (d, *J*=1,27 Hz, 2 H), 7,83 (s. a., 1 H), 7,75 (dd, *J*=8,36, 1,52 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J*=8,36 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J*=1,27 Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,34 (s. a., 1 H), 7,14 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 6,58 (d, *J*=9,63 Hz, 2 H), 4,49 - 4,65 (m, 4 H), 4,43 (t, *J*=6,40 Hz, 2 H), 4,27 (t, *J*=7,00 Hz, 2 H), 2,10 (d, *J*=6,34 Hz, 6 H), 1,82 - 1,95 (m, 4 H), 1,30 (td, *J*=7,03, 3,68 Hz, 6 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,78 min, $[M+H]^+$ = 695,4

Ejemplo 58

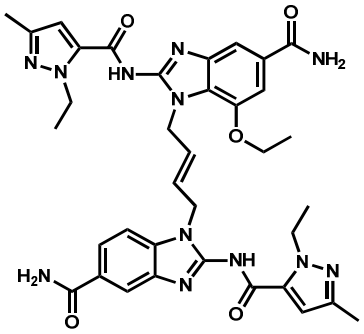
(*E*)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1Hpirazol-5-carboxamido)-7-(2-hidroxietoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



El ejemplo 58 puede prepararse según el método 9 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: A (*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(2-metoxietoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (300 mg, 0,400 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se le añadió BBr_3 (501 mg, 2,00 mmol). Después de 3 h, la reacción se interrumpió con agua (5 ml), y el sólido resultante se recogió por filtración. Este sólido se purificó mediante HPLC prep para dar el compuesto del título (21 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 7 %) en forma de un sólido de color gris. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,83 (s, 2 H), 7,97 (d, *J*=12,2 Hz, 3 H), 7,62 - 7,78 (m, 2 H), 7,29 - 7,50 (m, 4 H), 6,54 (d, *J*=14,1 Hz, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 4,99 (s, 3 H), 4,82 (s, 2 H), 4,53 (d, *J*=6,8 Hz, 4 H), 4,07 (s, 2 H), 3,63 (s, 2 H), 2,11 (s, 6 H), 1,27 (s, 6 H); CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,333 min, $[M+H]^+$ = 737,1

Ejemplo 59

(*E*)-1-(4-(5-Carbamoil- 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-etoxi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

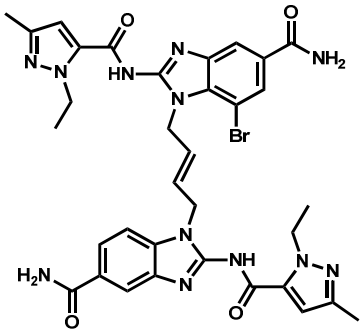


El ejemplo 59 puede prepararse según el método 9 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: A ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (58 mg, 0,38 mmol) en NMP (3 ml) a TA se le añadió

HATU (171 mg, 0,450 mmol) y DIEA (0,14 ml, 0,77 mmol). Después de 15 min, se añadió (*E*)-2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (65 mg, 0,15 mmol), y la mezcla se calentó a 60 °C. Después de 16 h, se añadió agua, y el sólido resultante se recogió por filtración. Este material se purificó mediante HPLC prep. para dar el compuesto del título (35 mg, 0,047 mmol, rendimiento del 33 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,85 (s, 2 H), 7,97 (d, J=11,7 Hz, 3 H), 7,72 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,43 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,32 (d, J=12,3 Hz, 3 H), 6,55 (s, 2 H), 5,91 - 6,02 (m, 1 H), 5,78 (dd, J=13,3, 7,7 Hz, 1 H), 4,94 (d, J=4,7 Hz, 2 H), 4,83 (d, J=4,9 Hz, 2 H), 4,50 - 4,57 (m, 4 H), 3,99 - 4,06 (s, 2 H), 2,12 (d, J=3,8 Hz, 6 H), 1,28 (dd, J=12,7, 6,9 Hz, 6 H), 1,18 (t, J=6,9 Hz, 3 H); CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,382 min, $[M+H]^+$ = 721,2

Ejemplo 60

(*E*)-7-Bromo-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

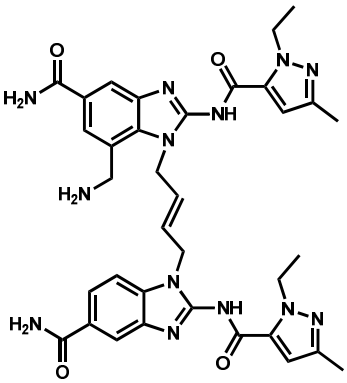


El ejemplo 60 puede prepararse según el método 9 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: El ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (1,12 g, 7,28 mmol), (*E*)-2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (1,6 g, 3,3 mmol), HATU (3,14 g, 8,28 mmol) y trietilamina (1,01 g, 9,93 mmol) se calentaron a 60 °C en DMF (30 ml). Después de 12 h, se añadió agua (5 ml), y el sólido resultante se recogió por filtración. Este material se purificó mediante HPLC prep. para dar el compuesto del título (700 mg, 0,926 mmol, rendimiento del 28 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,05 (s. a., 1 H), 12,80 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,91 – 8,00 (m, 4 H), 7,72 (d, J=8 Hz, 1 H), 7,43 – 7,47 (m, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 6,54 (d, J=4 Hz, 2 H), 5,95 – 6,05 (m, 1 H), 5,60 – 5,70 (m, 1 H), 5,06 – 5,13 (m, 2 H), 4,75 – 4,81 (m, 2 H), 4,45 – 4,61 (m, 4 H), 2,12 (d, J=4 Hz, 6 H), 1,18 – 1,35 (m, 6 H); CLEM (Método

CLEM A): Tr = 1,367 min, $[M+H]^+$ = 755,1

Ejemplo 61

(*E*)-7-(Aminometil)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido trifluoroacético

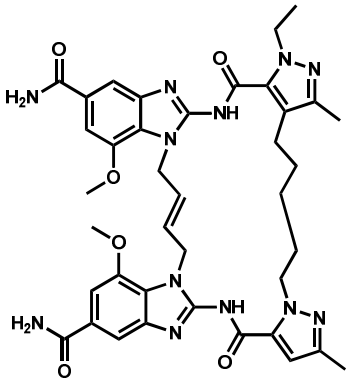


El ejemplo 61 puede prepararse según el método 9 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación:

A ((5-carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)metil)carbamato de (*E*)-*terc*-butilo (410 mg, 0,509 mmol) en MeOH (10 ml) a TA se le añadió HCl al 36,5% (0,5 ml, 0,51 mmol). La reacción se calentó a 40 °C y se concentró después de 3 h. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para dar el compuesto del título (9 mg, 11 µmol, rendimiento del 2 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,07 – 12,88 (m, 1 H), 8,34 (s, 3 H), 8,00 (d, *J*=7,3 Hz, 2 H), 7,95 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,74 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 6,56 (d, *J*=15,5 Hz, 2 H), 5,92 (d, *J*=15,9 Hz, 1 H), 5,58 (d, *J*=16,0 Hz, 1 H), 5,23 – 5,29 (m, 2 H), 5,00 (s, 2 H), 4,82 (s, 2 H), 4,53 (dd, *J*=13,6, 6,6 Hz, 4 H), 4,15 (d, *J*=4,6 Hz, 2 H), 2,12 (d, *J*=3,9 Hz, 6 H), 1,28 (d, *J*=4,2 Hz, 6 H); CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,183 min, $[M+H]^+$ = 706,3

Ejemplo 62

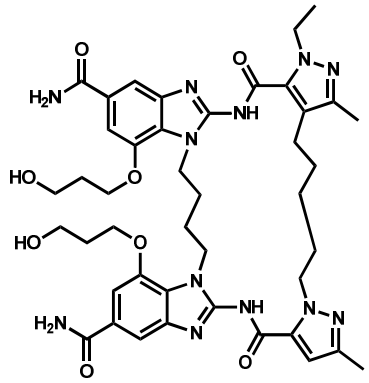
(*E*)-8-etil-1,26-dimetoxi-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-dodecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamide, sal del ácido bis trifluoroacético



El ejemplo 62 puede prepararse según el método 6 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: A una solución de ácido 4-(5-(5-carboxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (37,5 mg, 0,108 mmol), HATU (101 mg, 0,267 mmol) y TEA (86 µl, 0,62 mmol) en DMF (4,1 ml) se le añadió dihidrocloruro de (*E*)-4,4'-(but-2-eno-1,4-diilbis(azanodiil))bis(3-amino-5-metoxibenzamida) (50 mg, 0,10 mmol). La reacción se calentó a 100 °C, y después de 3 h, se añadió agua. El sólido resultante se recogió por filtración y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (1 mg, 1 µmol, rendimiento del 1 %; bajo rendimiento debido en parte a un mal funcionamiento del puerto de inyección durante la purificación por HPLC). RMN ^{1}H (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 7,68 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,37 (d, J=4,56 Hz, 2 H), 6,63 (s, 1 H), 5,76 (d, J=12,67 Hz, 2 H), 5,05 (d, J=12,93 Hz, 4 H), 4,70 (s. a., 2 H), 4,46 - 4,57 (m, 2 H), 3,72 (d, J=8,36 Hz, 6 H), 2,81 (d, J=6,59 Hz, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 1,86 (s. a., 2 H), 1,58 (s. a., 2 H), 0,89 - 0,96 (m, 5 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,91 min, $[M/2+H]^+$ = 389,5

Ejemplo 63

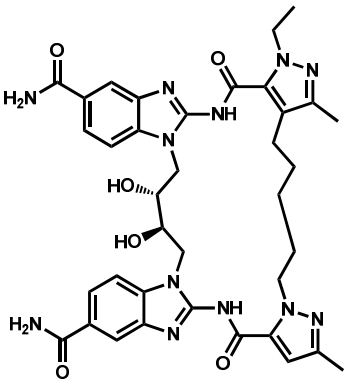
Dihidrocloruro de 8-etil-1,26-bis(3-hidroxipropoxi)-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamida



El ejemplo 63 puede prepararse según el método 6 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: A 1,26-bis(3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamide (18 mg, 0,016 mmol) en THF (0,5 ml) a 0 °C se le añadió HCl 4 N (0,025 ml, 0,099 mmol). Después de 60 min, el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con EtOAc para dar el compuesto del título (15 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 97 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,95 - 8,08 (m, 2 H), 7,64 - 7,70 (m, 2 H), 7,29 - 7,42 (m, 4 H), 6,51 - 6,58 (m, 1 H), 4,63 - 4,72 (m, 2 H), 4,31 - 4,50 (m, 6 H), 4,11 - 4,20 (m, 4 H), 3,42 - 3,48 (m, 4 H), 2,74 - 2,85 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,78 - 1,91 (m, 6 H), 1,64 - 1,74 (m, 4 H), 1,48 - 1,58 (m, 2 H), 1,37 - 1,47 (m, 2 H), 1,26 - 1,32 (m, 3 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,82 min, $[M+H]^+$ = 867,5

Ejemplo 64

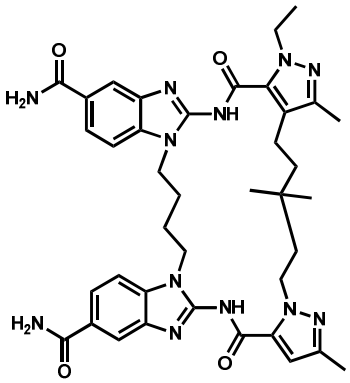
(29*R*,30*R*)-8-etil-29,30-dihidroxi-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,-13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamida



El ejemplo 64 puede prepararse según el método 19 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: (28a*R*,31a*R*)-8-etil-10,18,30,30-tetrametil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,-20,21,28,28a,31a,32-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p][1,3]dioxolo[4,5-s]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamida (500 mg, 0,632 mmol), ácido fórmico (15 ml, 391 mmol) y agua (1,5 ml) se agitaron a 25 °C. Después de 48 h, se concentró la mezcla y el residuo se purificó mediante HPLC prep (columna Gemini-C18, 5µ de sílice, diámetro de 21 mm, longitud de 150 mm), eluyendo con agua al 10 – 30 % en MeCN (con ácido fórmico al 0,1 %) para dar el compuesto del título (7,5 mg, 9,5 µmol, rendimiento del 1,5 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8,01 (d, J=13,1 Hz, 2 H), 7,81 - 7,93 (m, 2 H), 7,63 - 7,76 (m, 2 H), 6,66 (s, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 4,62 - 4,74 (m, 1 H), 4,42 - 4,63 (m, 6 H), 4,12 - 4,33 (m, 2 H), 2,90 - 3,00 (m, 1 H), 2,71 - 2,82 (m, 1 H), 2,23 (d, J=18,2 Hz, 6H), 1,84 - 2,00 (m, 2 H), 1,61 - 1,73 (m, 2 H), 1,37 - 1,47 (m, 2 H), 1,38 (t, J=7,1 Hz, 3 H); CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,295 min, $[M+H]^+$ = 751,2

Ejemplo 65

8-etil-10,13,13,18-tetrametil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamida

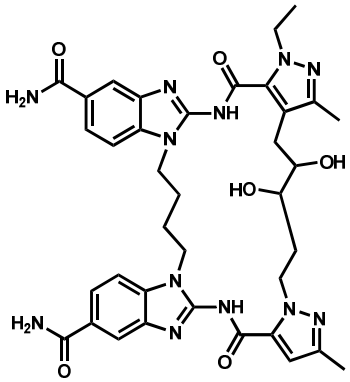


El ejemplo 65 puede prepararse según el método 19 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: A ácido 4-(5-(5-carboxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3,3-dimetilpentil)-1-etil-3-metil-1Hpirazol-5-carboxílico (192 mg, 0,510 mmol) en NMP (10 ml) se le añadió HATU (194 mg, 0,510 mmol). La reacción se calentó a 40 °C, y se añadió 1,1'-(propano-1,3-diil)bis(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) (200 mg, 0,510 mmol). Después de calentar durante una

noche, la reacción se purificó mediante HPLC prep. para dar el compuesto del título (13 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 3,4 %). RMN ^{1}H (400 MHz, MeOH-*d*$_4$) δ ppm 8,01 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H), 7,85 (d, *J*=8,4 Hz), 7,51 (t, *J*=8,4 Hz, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 4,73 – 4,77 (m, 2 H), 4,45 – 4,53 (m, 2 H), 4,28 – 4,33 (m, 4 H), 2,78 – 2,87 (m, 2 H), 2,29 (d, *J*=11,6 Hz, 6 H), 1,98 (s. a., 4 H), 1,88 (t, *J*=7,6 Hz, 2 H), 1,45 – 1,54 (m, 2 H), 1,27 – 1,39 (m, 5 H), 1,07 (s, 6 H); CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,397 min, $[M+H]^+$ = 747,3

Ejemplo 66

8-etil-12,13-dihidroxi-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamida

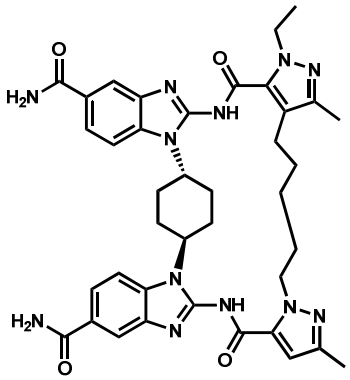


El ejemplo 66 puede prepararse según el método 19 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: A 8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,14,15,20,21,28,29,30,31-dodecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamide (350 mg, 0,488 mmol) y NMO (114 mg, 0,977 mmol) en *terc*-BuOH (9 ml) y agua (3 ml) se le añadió tetróxido de osmio (7,7 µL, 0,024 mmol). Después de 4 h a 25 °C, la reacción se inactivó con Na_2SO_3 y se diluyó con DCM (50 ml). La mezcla se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna Gemini-C18, 5µ de sílice, diámetro de 21 mm, longitud de 150 mm), eluyendo con MeCn al 20 – 40 % en agua (con TFA al 0,1 %) para dar el compuesto del título (11 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 3,0 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOH-*d*$_4$) δ ppm 8,14 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,94 (dd, *J*=27,0, 8,4 Hz, 2 H), 7,68 (dd, *J*=37,9, 8,5 Hz, 2 H), 6,68 (s, 1 H), 5,29 - 5,41 (m, 1 H), 4,38 - 4,61 (m, 6 H), 4,20 - 4,29 (m, 1 H), 3,74 (t, *J*=12,4 Hz, 2 H), 3,16 (dd, *J*=14,1, 10,2 Hz, 1 H), 2,95 (d, *J*=11,2 Hz, 1 H), 2,38 - 2,49 (m, 1

H), 2,29 (s, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,04 - 2,15 (m, 3 H), 1,92 - 1,99 (m, 1 H), 1,45 (t, *J*=8 Hz, 3 H); CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,270 min, $[M+H]^+$ = 750,9

Ejemplo 67

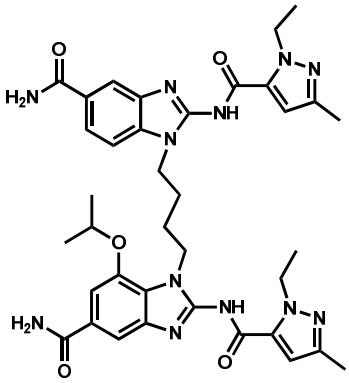
(1r,39r)-14-etil-16,25-dimetil-12,28-dioxo-2,9,11,14,15,23,24,29,31,38-decaazaoctaciclo[37.2.2.0^{2},^{10}.0^{3},^{8}.0^{13},^{17}.0^{23},^{27}.0^{30},^{38}.0^{32},^{37}]tritetraconta-3,5,7,9,13(17),15,24,26,30,32,34,36-dodecaene-6,34-Dicarboxamida



El ejemplo 67 puede prepararse según el método 19 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: A ácido 4-(5-(5-carboxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1Hpirazol-5-carboxílico (483 mg, 1,39 mmol) en DMF (10 ml) a 25 °C se le añadió HATU (1,10 g, 2,89 mmol) y DIEA (1,01 ml, 5,78 mmol). Después de 4 h, se añadió 1,1'-((1*R*,4*R*)-ciclohexano-1,4-diil)bis(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) (500 mg, 1,16 mmol), y se agitó la reacción a 80 °C durante 16 h. Se añadió agua, apareció un sólido de color pardo y se recogió. El sólido se sometió a purificación dos veces para dar el producto (3 mg, 4 µmol, rendimiento del 0,3 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,04 (s, 2 H), 8,07 (d, *J*=8,2 Hz, 6 H), 7,88 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H), 7,39 (s, 2 H), 6,58 (s, 1 H), 4,95 (a., s., 2 H), 4,69 (s. a., 2 H), 4,48 (s. a., 2 H), 2,60 – 2,85 (m, 6 H), 1,99 – 2,24(m, 10 H), 1,80 - 2,01 (m, 3 H), 1,49 – 1,65 (m, 4 H), 1,34 (s. a., 4 H); CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,413 min, $[M+H]^+$ = 745,3

Ejemplo 68

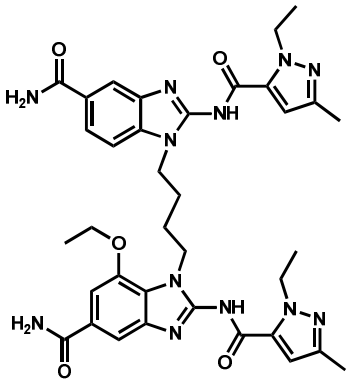
1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-isopropoxi-1Hbenzo[d]imidazol-5-carboxamida



El ejemplo 68 puede prepararse según el método 9 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: A ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (215 mg, 1,40 mmol) en DMF (5 ml) a 25 °C se le añadió DIEA (0,489 ml, 2,80 mmol) y HATU (638 mg, 1,68 mmol). Después de 30 min, se añadió 2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-7-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (260 mg, 0,560 mmol). Después de 16 h, se añadió agua, y el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con MeOH para dar el compuesto del título (55 mg, 0,075 mmol, rendimiento del 13 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,80 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 7,88 – 8,01 (m, 3 H), 7,75 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,55 - 7,60 (m, 2 H), 7,30 (s. a., 3 H), 6,59 (s, 2 H), 4,74 – 4,84 (m, 1 H), 4,52 – 4,63 (m, 4 H), 4,29 - 4,36 (m, 4 H), 2,11 (d, J=6,5 Hz, 6 H), 1,77 – 1,94 (m, 4 H), 0,98 - 1,44 (m, 12 H); CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,428 min, $[M+H]^+$ = 737,2

Ejemplo 69

1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-7-etoxi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

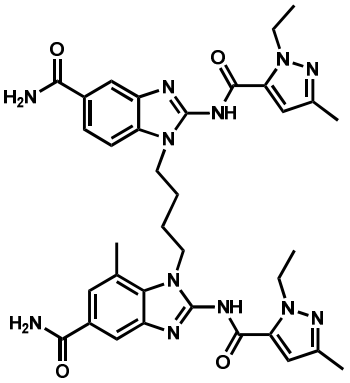


El ejemplo 69 puede prepararse según el método 9 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: A ácido

1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (191 mg, 1,24 mmol) en DMF (10 ml) a 25 °C se le añadió DIEA (0,550 ml, 3,15 mmol) y HATU (600 mg, 1,58 mmol). Después de 30 min, se añadió 2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-7-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (270 mg, 0,599 mmol). Después de 16 h, se añadió agua, y el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con MeOH para dar el compuesto del título (28 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 6 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,00 (s, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 7,74 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,50 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,35 (s, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 6,59 (s, 2 H), 4,50 - 4,64 (m, 4 H), 4,31 (d, J=36,9 Hz, 4 H), 4,12 (d, J=7,0 Hz, 2 H), 2,10 (d, J=1,7 Hz, 6 H), 1,86 (s, 4 H), 1,29 (dd, J=7,7, 6,6 Hz, 6 H), 1,24 (d, J=7,0 Hz, 3 H); CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,426 min, $[M+H]^+$ = 723,2

Ejemplo 70

1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

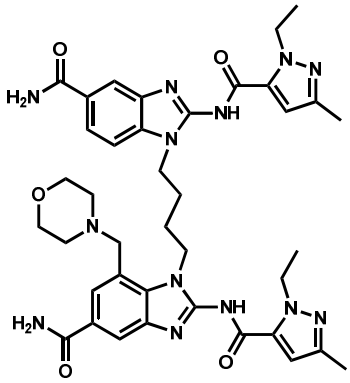


El ejemplo 70 puede prepararse según el método 9 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: A ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (331 mg, 2,15 mmol) en NMP (10 ml) a TA se le añadió DIEA (0,900 ml, 5,15 mmol) y HATU (979 mg, 2,58 mmol). Después de 30 min, se añadió dihidrobromuro de 2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (500 mg, 0,859 mmol), y la reacción se calentó a 60 °C durante una noche. Se añadió agua, y el precipitado resultante se recogió por filtración y se purificó por HPLC prep para dar el compuesto del título (45 mg, 0,065 mmol, rendimiento del 7,6 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,85 (s, 2 H), 7,98 (s, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,77 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,54 - 7,64 (m, 2 H), 7,32 (d, J=9,9 Hz, 2 H), 6,60 (d, J=15,5 Hz, 2 H), 4,56 (dd, J=10,8, 7,1 Hz, 4 H), 4,39 (s, 2 H), 4,29 (s, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,09 (d, J=13,4 Hz, 6 H), 1,89 (d, J=22,1 Hz, 4 H), 1,30 (q,

J=7,3 Hz, 6 H); CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,341 min, $[M+H]^+$ = 693,3

Ejemplo 71

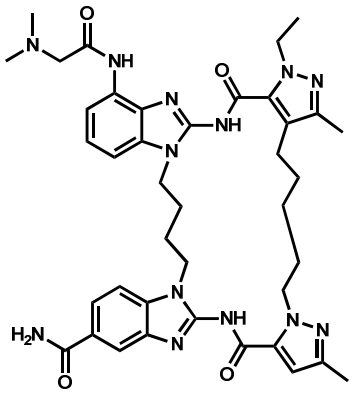
1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(morfolinometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



El ejemplo 71 puede prepararse según el método 9 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: A ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (302 mg, 1,96 mmol) en NMP (3 ml) a TA se le añadió DIEA (0,777 ml, 4,45 mmol) y HATU (846 mg, 2,23 mmol). Después de 1 h, se añadió 2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-7-(morfolinometil)-1H-benzo[d]-imidazol-5-carboxamida (450 mg, 0,890 mmol), y la reacción se calentó a 60 °C durante una noche. Se añadió agua, y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (70 mg, 0,090 mmol, rendimiento del 10 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,99 (s. a., 2 H), 9,89 (s. a., 2 H), 7,99 – 8,11 (m, 5 H), 7,87 (s, 1 H), 7,76 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,51 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 4,53 – 4,61 (m, 5 H), 4,47 (s, 2 H), 4,26 (s, 2 H), 3,92 (s. a., 2 H), 3,60 (s. a., 2 H), 3,36 (s. a., 2 H), 2,10 (s, 3 H), 2,07 (s, 3 H), 1,83 (d, J=22,7 Hz, 4 H), 1,23 – 1,45 (m, 6 H); CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,255 min, $[M+H]^+$ = 778,3

Ejemplo 72

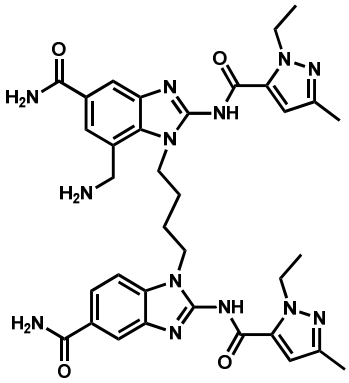
4-(2-(Dimetilamino)acetamido)-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-24-carboxamida



El ejemplo 72 puede prepararse según el método 13 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: A 4-amino-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l]-[1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-24-carboxamida (200 mg, 0,290 mmol), ácido 2-(dimetilamino)acético (119 mg, 1,158 mmol), HOBt (44,3 mg, 0,290 mmol), DIEA (0,405 ml, 2,32 mmol) y DMAP (17,7 mg, 0,145 mmol) en DMF (5 ml) a 60 °C se le añadió HATU (661 mg, 1,74 mmol) en 10 porciones a intervalos de 30 min. La reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua, y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire. Después, se purificó el sólido sobre gel de sílice (columna Combiflash Rf de 120 g, 85 ml/min), eluyendo con MeOH al 0 – 20 % en DCM para dar el compuesto del título (205 mg, 0,251 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,90 (s. a., 1 H), 12,55 (s. a., 1 H), 10,37 (s. a., 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,99 (s. a., 1 H), 7,83 (dd, J=8,6, 1,5 Hz, 1 H), 7,66 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,35 (d, J=7,6 Hz, 2 H), 7,22 - 7,29 (m, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 4,69 - 4,80 (m, 2 H), 4,47 (d, J=7,1 Hz, 2 H), 4,14 - 4,34 (m, 4 H), 3,25 (s, 2 H), 2,81 (s. a., 2 H), 2,33 (s, 6 H), 2,16 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,91 (s. a., 4 H), 1,76 - 1,86 (m, 2 H), 1,48 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 1,38 (d, J=5,1 Hz, 2 H), 1,29 (t, J=7,1 Hz, 3 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,82 min, $[M+H]^+$ = 776,7

Ejemplo 73

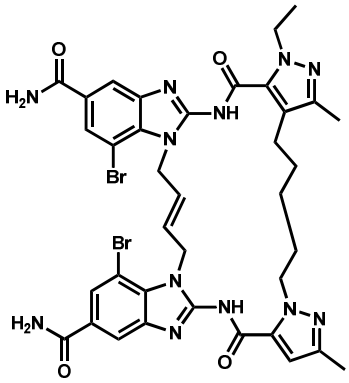
7-(Aminometil)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



El ejemplo 73 puede prepararse según el método 9 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: A ((5-carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,248 mmol) en MeOH (10 ml) a TA se le añadió HCl 12 M (0,5 ml, 16,5 mmol). Después de agitar durante una noche, la mezcla se concentró y purificó mediante HPLC prep. para dar el compuesto del título (50 mg, 0,071 mmol, rendimiento del 29 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,21 (s, 1 H), 7,89 – 8,01 (m, 5 H), 7,76 (d, J=6,5 Hz, 2 H), 7,56 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,33 (s, 2 H), 6,59 (d, J=12,7 Hz, 2 H), 4,47 - 4,62 (m, 6 H), 4,28 (s, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 2,08 (d, J=10,8 Hz, 6 H), 1,89 (d, J=17,6 Hz, 4 H), 1,29 (q, J=6,9 Hz, 6 H); CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,176 min, $[M+H]^+$ = 708,3

Ejemplo 74

(*E*)-1,26-Dibromo-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-dodecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamida



El ejemplo 74 puede prepararse según el método 6 con modificaciones conocidas para

un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: A (*E*)-1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(2-amino-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) (500 mg, 0,889 mmol), ácido 4-(5-(5-carboxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (310 mg, 0,889 mmol) y HATU (1,01 g, 2,67 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió DIEA (0,466 ml, 2,67 mmol), y la reacción se calentó a 90 °C. Después de 1,5 h, la mezcla se vertió en agua, y el sólido resultante se recogió por filtración. El material en bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con DCM:MeOH 5:1 con NH_3 ac. al 0,1 % para dar el compuesto del título (250 mg, 0,215 mmol, rendimiento del 24 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,04 (s. a., 2 H), 8,02 – 8,10 (m, 4 H), 7,92 (s, 2 H), 7,47 (s, 2 H), 6,51 (s, 1 H), 5,72 – 5,78 (m, 2 H), 5,01 – 5,25 (m, 4 H), 4,52 – 4,66 (m, 2 H), 4,39 – 4,50 (m, 2 H), 2,71 – 2,76 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,62 - 1,76 (m, 2 H), 1,45 – 1,54 (m, 2 H), 1,24 -1,40 (m, 5 H); CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,448 min, $[M+H]^+$ = 873,2

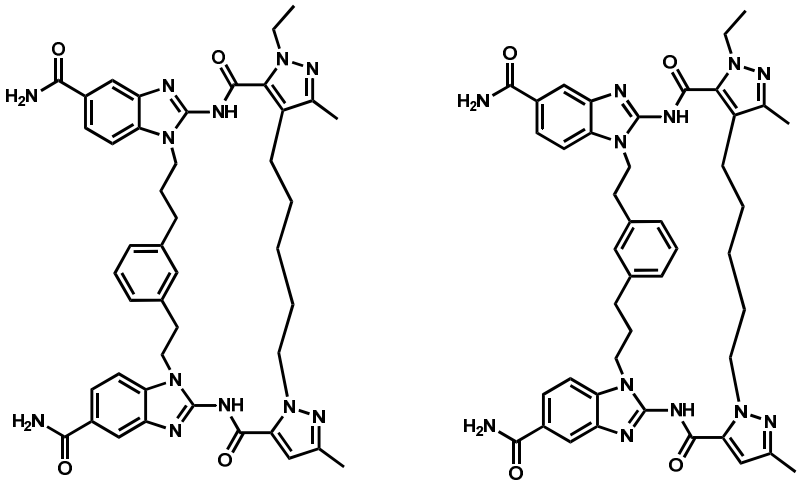
Ejemplo 75

El ejemplo 75 es la mezcla de dos isómeros

28-etil-17,26-dimetil-14,30-dioxo-4,11,13,18,19,27,28,31,33,40-decaazaoctaciclo[42.3.1.0^{4},^{12}.0^{5},^{10}.0^{15},^{19}.0^{25},^{29}.0^{32},^{40}.0^{34},^{39}]octatetraconta-1(48),5,7,9,11,15,17,25(29),26,32,34,36,38,44,46-pentadecaeno-8,36-dicarboxamida

y

16-etil-18,27-dimetil-14,30-dioxo-4,11,13,16,17,25,26,31,33,40-decaazaoctaciclo[42.3.1.0^{4},^{12}.0^{5},^{10}.0^{15},^{19}.0^{25},^{29}.0^{32},^{40}.0^{34},^{39}]octatetraconta-1(48),5,7,9,11,15(19),17,26,28,32,34,36,38,44,46-pentadecaeno-8,36-dicarboxamida

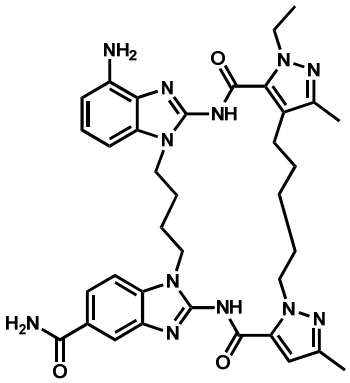


El ejemplo 75 puede prepararse según el método 19 con modificaciones conocidas

para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: A ácido 4-(5-(5-carboxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (140 mg, 0,403 mmol) en NMP (10 ml) a 40 °C se le añadió HATU (153 mg, 0,403 mmol) y 2-amino-1-(3-(3-(2-(2-amino-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)fenil)-propil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (200 mg, 0,403 mmol). Después de agitar durante una noche, la reacción se purificó mediante HPLC prep. para dar los compuestos del título en forma de una mezcla (2 mg, 2 µmol, rendimiento del 0,6 %). RMN ^{1}H (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 7,97 (s, 1 H), 7,84 – 7,91 (m, 2 H), 7,73 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,51 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,20 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 6,93 – 6,98 (m, 2 H), 6,81 – 6,89 (m, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 4,66 – 4,72 (m, 2 H), 4,49 – 4,57 (m, 2 H), 4,40 – 4,47 (m, 2 H), 4,25 – 4,31 (m, 2 H), 2,96 – 3,02 (m, 2 H), 2,78 – 2,84 (m, 2 H), 2,60 – 2,66 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 1,83 – 1,92 (m, 2 H), 1,56 – 1,64 (m, 2 H), 1,29 – 1,39 (m, 7 H); CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,428 min, $[M+H]^+$ = 809,3

Ejemplo 76

4-Amino-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-24-carboxamida

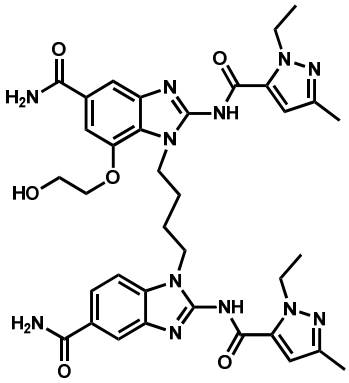


El ejemplo 76 puede prepararse según el método 13 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: A (24-carbamoil-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosin-4-il)carbamato de *terc*-butilo en bruto (2,85 g, 3,60 mmol) se le añadió lentamente TFA (10 ml, 130 mmol). Después de 30 min, la reacción se concentró. El residuo se suspendió en agua, se trató con $NaHCO_3$ hasta que fue básico, se filtró y se lavó con agua. Este material se purificó sobre gel de sílice (columna de 120 g),

eluyendo con MeOH al 0 – 20 % en DCM para dar el compuesto del título (2,35 g, 3,23 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,90 (s, 1 H), 12,36 (s, 1 H), 8,02 (d, J=1,2 Hz, 1 H), 7,99 (s. a., 1 H), 7,83 (dd, J=8,4, 1,3 Hz, 1 H), 7,64 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,34 (s. a., 1 H), 6,91 - 7,03 (m, 1 H), 6,70 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 6,48 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 5,92 (s, 2 H), 4,74 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 4,48 (q, J=7,1 Hz, 2 H), 4,26 (s. a., 2 H), 4,14 (s. a., 2 H), 2,74 - 2,88 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,72 - 1,96 (m, 6 H), 1,48 (d, J=5,4 Hz, 2 H), 1,38 (d, J=5,6 Hz, 2 H), 1,29 (t, J=7,1 Hz, 3 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,91 min, $[M+H]^+$ = 691,5

Ejemplo 77

1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(2-hidroxietoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

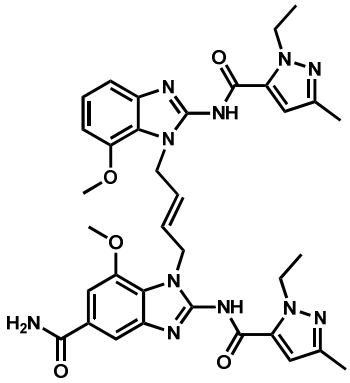


El ejemplo 77 puede prepararse según el método 4 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: A una suspensión de 1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)- 1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(2-metoxietoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (100 mg, 0,133 mmol) en DCM (5 ml) a TA se le añadió, gota a gota, BBr_3 (0,126 ml, 1,33 mmol). Después de 2 h se inactivó la reacción con MeOH, se concentró, y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (15 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 15 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,81 (s. a., 2 H), 7,93 – 8,01 (m, 3 H), 7,75 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,51 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,31 – 7,38 (m, 3 H), 6,59 (d, J=11,6 Hz, 2 H), 4,94 (s. a., 1 H), 4,54 – 4,61 (m, 4 H), 4,40 – 4,49 (m, 2 H), 4,21 – 4,32 (m, 2 H), 4,12 – 4,20 (m, 2 H), 3,70 – 3,76 (m, 2 H), 2,08 (d, J=5,6 Hz, 6 H), 1,77 – 1,91 (m, 4 H), 1,22 – 1,35 (m, 6 H); CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,290 min,

$[M+H]^+$ = 739,2

Ejemplo 78

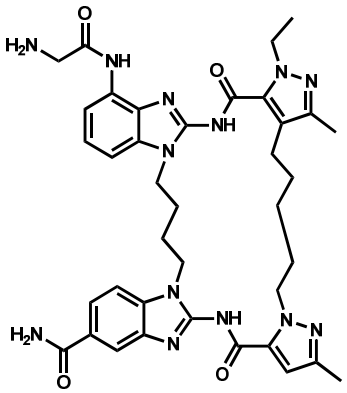
Sal del ácido bis trifluoroacético de (*E*)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



El ejemplo 78 puede prepararse según el método 11 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: A (*E*)-2-amino-1-(4-(2-amino-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (250 mg, 0,178 mmol), HATU (203 mg, 0,534 mmol), HOBt (40,9 mg, 0,267 mmol) y ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (82 mg, 0,53 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió TEA (0,149 ml, 1,07 mmol). Después de agitar durante todo el fin de semana, se hizo pasar la reacción a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC en fase reversa (Gilson, columna Sunfire Prep C18 OBD 5 µm 30x100 mm), eluyendo con MeCN al 20 – 90 % en agua (TFA al 0,1 %) para dar el compuesto del título (18 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 11 %). RMN ^{1}H (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 7,60 (d, *J*=1,27 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J*=1,27 Hz, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,13 (d, *J*=8,11 Hz, 1 H), 6,87 (d, *J*=8,11 Hz, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 6,54 - 6,57 (m, 1 H), 5,85 - 5,93 (m, 2 H), 5,14 (s. a., 2 H), 5,06 (d, *J*=3,80 Hz, 2 H), 4,59 (dd, *J*=13,81, 6,97 Hz, 4 H), 3,79 (s, 6 H), 2,20 (d, *J*=1,77 Hz, 6 H), 1,36 (td, *J*=7,16, 2,91 Hz, 6 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 1,02 min, $[M+H]^+$ = 694,5

Ejemplo 79

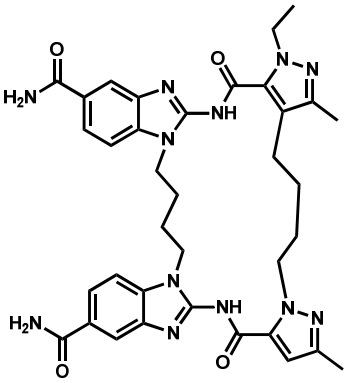
8-4-(2-Aminoacetamido)-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-24-carboxamida



El ejemplo 79 puede prepararse según el método 13 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: A (2-((24-carbamoil-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosin-4-il)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (350 mg, 0,413 mmol) se le añadió lentamente TFA (3,00 ml, 38,9 mmol). Después de 30 min se concentró la reacción. El residuo resultante se suspendió en agua y se trató con $NaHCO_3$ hasta que fue básico. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua. Este material se purificó sobre gel de sílice (columna de 80 g), eluyendo con (NH_3 2N en MeOH) al 0 – 20 % en DCM para dar el compuesto del título (270 mg, 0,343 mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,03 (d, J=1,2 Hz, 1 H), 7,99 (s. a., 1 H), 7,83 (dd, J=8,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,58 - 7,69 (m, 2 H), 7,34 (d, J=7,3 Hz, 2 H), 7,20 - 7,31 (m, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 4,74 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 4,47 (q, J=7,1 Hz, 2 H), 4,14 - 4,34 (m, 4 H), 3,54 (s, 2 H), 2,76 - 2,85 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 1,91 (s. a., 4 H), 1,82 (d, J=6,6 Hz, 2 H), 1,48 (d, J=5,6 Hz, 2 H), 1,38 (d, J=4,9 Hz, 2 H), 1,29 (t, J=7,1 Hz, 3 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,78 min, $[M+H]^+$ = 748,6

Ejemplo 80

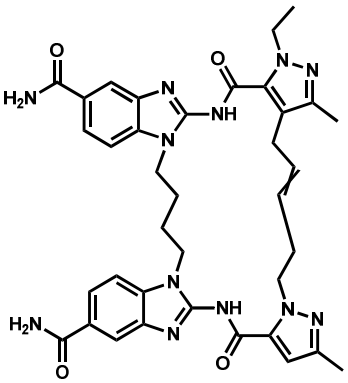
8-etil-10,17-dimetil-7,19-dioxo-7,8,11,12,13,14,19,20,27,28,29,30-dodecahidro-6H-benzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-o]dipirazolo[5,1-e:4',3'-k][1,3,6,14,16]pentaazacicloicosine-3,23-dicarboxamida



El ejemplo 80 puede prepararse según el método 19 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: Una mezcla de ácido 4-(4-(5-carboxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)butil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (165 mg, 0,492 mmol), 1,1'-(butano-1,4-diil)bis(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) (200 mg, 0,492 mmol), HATU (561 mg, 1,48 mmol) y DIEA (382 mg, 2,95 mmol) en NMP (8 ml) se agitó a 120 °C durante 18 h. Se concentró la mezcla, y el residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con DCM:MeOH:NH_4OH(ac) a 80:20:1. El producto parcialmente puro se purificó adicionalmente por HPLC prep. para dar el compuesto del título (7 mg, 10 µmol, rendimiento del 2 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,83 (s. a., 2 H), 7,90 – 8,01 (m, 4 H), 7,79 (t, J=6 Hz, 2 H), 7,52 – 7,62 (m, 2 H), 7,35 (s. a., 2 H), 6,56 (s, 1 H), 4,80 (s. a., 2 H), 4,46 – 4,54 (m, 2 H), 4,25 (s. a., 4 H), 2,90 – 3,01 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,78 – 1,89 (a. m., 6 H), 1,53 – 1,57 (m, 2 H), 1,30 (t, J=6 Hz, 3 H); CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,316 min, $[M+H]^+$ = 704,7

Ejemplo 81

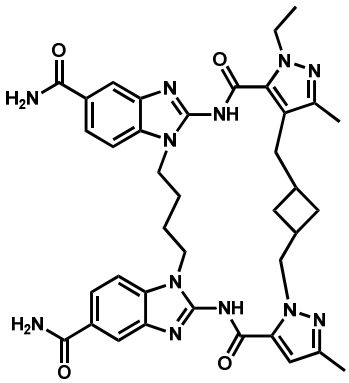
8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,14,15,20,21,28,29,30,31-dodecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamida



El ejemplo 81 puede prepararse según el método 19 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: A ácido 4-(5-(5-carboxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)pent-2-en-1-il)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (320 mg, 0,924 mmol), 1,1'-(butano-1,4-diil)bis(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) (488 mg, 1,20 mmol) y DIEA (0,484 ml, 2,77 mmol) en NMP (10 ml) se le añadió HATU (878 mg, 2,31 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 16 h, después se vertió en Et_2O (50 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con Et_2O y agua. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Gemini-C18, 5µ de sílice, diámetro de 21 mm, longitud de 150 mm), eluyendo con MeCN al 20 – 40 % en agua (que contenía TFA al 0,1 %) para dar el compuesto del título (11 mg, 15 µmol, rendimiento del 1,7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8,00 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,81 (t, J=9,7 Hz, 2 H), 7,56 - 7,40 (m, 2 H), 6,66 (s, 1 H), 5,77 (d, J=15,2 Hz, 1 H), 5,42 (d, J=15,5 Hz, 1 H), 4,78 – 4,85 (m, 1 H), 4,68 - 4,52 (m, 2 H), 4,37 - 4,22 (m, 4 H), 3,62 (d, J=5,8 Hz, 2 H), 2,82 - 2,49 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 2,09 - 1,93 (m, 5 H), 1,41 (t, J=8,0 Hz, 3 H); CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,376 min, $[M+H]^+$ = 716,9

Ejemplo 82

35-etil-5,37-dimetil-8,33-dioxo-3,4,9,11,18,23,30,32,35,36-decaazaoctaciclo[38.1.1.0^{3,7}.0^{10,18}.0^{12,17}.0^{23,31}.0^{24,29}.0^{34,38}]dotetraconta-4,6,10,12,14,16,24,26,28,30,34(38),36-dodecaene-14,27-dicarboxamida

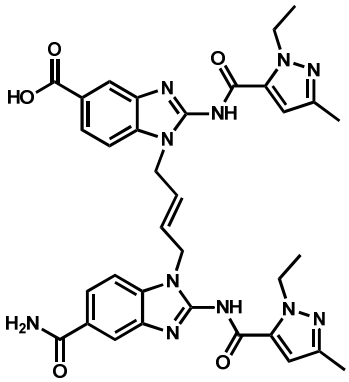


El ejemplo 82 puede prepararse según el método 19 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: A ácido 4-((3-((5-carboxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)metil)ciclobutil)metil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (175 mg, 0,486 mmol), 1,1'-(butano-1,4-diil)bis(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) (220 mg, 0,541 mmol), y HATU (559 mg, 1,47 mmol) en NMP (2 ml) a TA se le añadió lentamente DIEA (0,514 ml, 2,94 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 4 h y

se vertió en agua. El producto en bruto se recogió por filtración, y el filtrado se concentró para dar un segundo lote de producto en bruto, que se lavó con agua. EL producto combinado se purificó por HPLC preparativa (columna Gemini-C18, 5µ de sílice, diámetro de 21 mm, longitud de 150 mm), eluyendo con MeCN al 30 – 60 % en agua (que contenía TFA al 0,1 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 12,87 (s, 2 H), 8,02 (t, J=9,0 Hz, 4 H), 7,83 (dd, J=19,9, 8,4 Hz, 2 H), 7,65 (dd, J=23,0, 8,2 Hz, 2 H), 7,37 (d, J=2,1 Hz, 2 H), 6,52 (s, 1 H), 4,64 (d, J=5,3 Hz, 2 H), 4,44 (m, 2 H), 4,28 (s, 4 H), 2,91 (d, J=7,3 Hz, 2 H), 2,47 (m, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,96 (s, 6 H), 1,53 (m, 2 H), 1,28 (t, J=7,1 Hz, 3 H); CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,351 min, $[M+H]^+$ = 731,3

Ejemplo 83

Ácido (*E*)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico

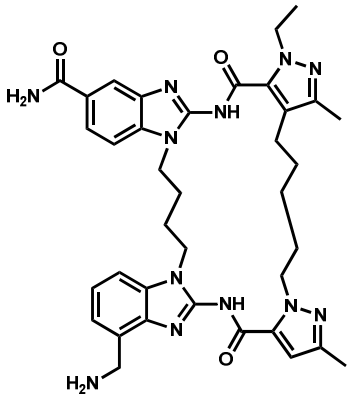


El ejemplo 83 puede prepararse según el método 11 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: A 1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de (*E*)-metilo (1,26 g, 1,82 mmol) en MeOH (10 ml), DMF (10 ml) y agua (10 ml) a TA se le añadió NaOH (0,729 g, 18,2 mmol). Después de 3 h, se añadió otra porción de NaOH (0,729 g, 18,2 mmol), y se agitó la reacción durante una noche. Se concentró la mezcla, y el residuo se diluyó con agua (100 ml) y se acidificó con HCl 3N a pH = 3. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (1,06 g, 1,56 mmol, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de blanco-amarillento. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,80 - 12,87 (m, 2 H), 7,93 - 7,98 (m, 3 H), 7,85 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,71 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,55 (d,

J=8,3 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 6,54 (d, *J*=6,6 Hz, 2 H), 5,90 - 5,98 (m, 2 H), 4,86 (d, *J*=20,0 Hz, 4 H), 4,52 (d, *J*=6,7 Hz, 4 H), 2,12 (s, 6 H), 1,27 (m, *J*=6,8, 4,6 Hz, 6 H); CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,376 min, $[M+H]^+$ = 677,9

Ejemplo 84

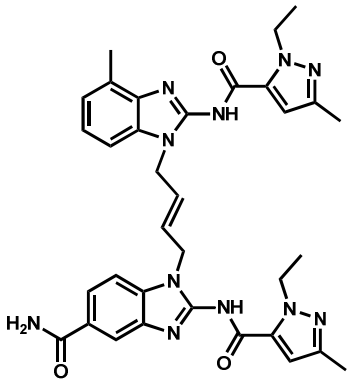
23-(Aminometil)-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3-carboxamida



El ejemplo 84 puede prepararse según el método 13 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: A ((3-carbamoil-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,-28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosin-23-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (410 mg, 0,509 mmol) se le añadió lentamente TFA (3 ml, 38,9 mmol). Después de 30 min se concentró la reacción. El residuo resultante se suspendió en agua y se trató con $NaHCO_3$ hasta que fue básico. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua. Este material se purificó sobre gel de sílice (columna de 80 g), eluyendo con (NH_3 2N en MeOH) al 0 – 20 % en DCM para dar el compuesto del título (340 mg, 0,458 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,02 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H), 7,98 (s. a., 1 H), 7,82 (dd, *J*=8,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 7,48 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,34 (s. a., 1 H), 7,24 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,14 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 4,74 (t, *J*=7,1 Hz, 2 H), 4,47 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H), 4,18 - 4,32 (m, 4 H), 4,12 (s, 2 H), 2,77 - 2,88 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,05 - 2,11 (m, 3 H), 1,91 (s. a., 4 H), 1,77 - 1,86 (m, 2 H), 1,43 - 1,56 (m, 2 H), 1,38 (m, 2 H), 1,30 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,77 min, $[M+H]^+$ = 705,6

Ejemplo 85

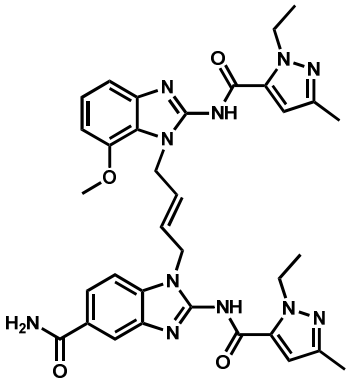
(*E*)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



El ejemplo 85 puede prepararse según el método 11 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: A ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (208 mg, 1,35 mmol) en NMP (8 ml) se le añadió HATU (616 mg, 1,62 mmol) y DIEA (0,57 ml, 3,2 mmol). Después de 30 min, se añadió dihidrobromuro de (*E*)-2-amino-1-(4-(2-amino-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (290 mg, 0,540 mmol), y la reacción se calentó a 60 °C. Después de agitar durante una noche, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (45 mg, 0,069 mmol, rendimiento del 13 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,79 (s. a., 1 H), 12,19 (s. a., 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,72 – 7,75 (m, 1 H), 7,44 – 7,47 (m, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,24 – 7,27 (m, 1 H), 7,00 – 7,12 (m, 2 H), 6,56 (s, 2 H), 5,78 – 5, 89 (m, 2 H), 4,75 – 4,85 (m, 4 H), 4,49 – 4,56 (m, 4 H), 2,48 – 2,52 (m, 3 H), 2,13 (s, 6 H), 1,21- 1,29 (m, 6 H); CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,507 min, $[M+H]^+$ = 648,2

Ejemplo 86

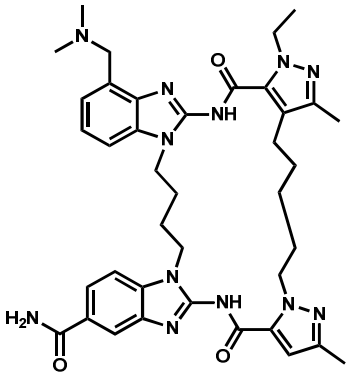
(*E*)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



El ejemplo 86 puede prepararse según el método 11 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: A ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (295 mg, 1,92 mmol) en NMP (8 ml) a TA se le añadió HATU (874 mg, 2,30 mmol) y DIPEA (0.803 ml, 4,60 mmol). Después de 30 min, se añadió (*E*)-2-amino-1-(4-(2-amino-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (300 mg, 0,766 mmol), y la reacción se calentó a 60 °C durante una noche. Se añadió agua, y el sólido resultante se recogió por filtración y se purificó por HPLC prep para dar el compuesto del título (78 mg, 0,12 mmol, rendimiento del 15 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,75 (s, 2 H), 7,95 (d, J=12,1 Hz, 2 H), 7,70 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,40 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,17 - 7,09 (m, 2 H), 6,80 (dd, J=6,8, 2,4 Hz, 1 H), 6,53 (d, J=17,1 Hz, 2 H), 5,92 – 5,96 (m, 1 H), 5,71 – 5,75 (m, 1 H), 4,91 (d, J=4,9 Hz, 2 H), 4,81 (d, J=5,4 Hz, 2 H), 4,52 (q, J=7,1 Hz, 4 H), 3,69 (s, 3 H), 2,11 (d, J=4,0 Hz, 6 H), 1,26 (td, J=7,1, 2,0 Hz, 6 H); CLEM (Método CLEM A): Tr = 1,494 min, $[M+H]^+$ = 664,2

Ejemplo 87

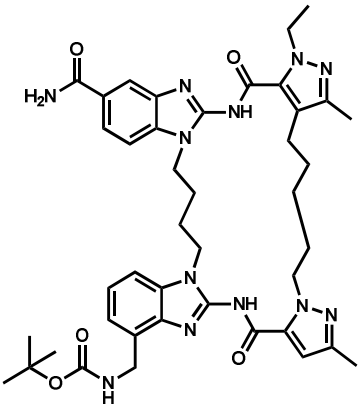
4-((Dimetilamino)metil)-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-24-carboxamida



El ejemplo 87 puede prepararse según el método 13 con modificaciones conocidas para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: Una mezcla de 4-(aminometil)-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo-[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-24-carboxamida (100 mg, 0,142 mmol) y formaldehído (al 37% en agua) (0,106 ml, 1,42 mmol) en ácido acético (5 ml) se agitó a TA durante 20 min y después se enfrió a 0 °C. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (301 mg, 1,42 mmol), la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y después a TA durante una noche. Se retiró el disolvente, y el residuo se suspendió en agua y se trató con $NaHCO_3$ hasta que fue básico. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 X), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (columna de 40 g), eluyendo con MeOH al 0 – 20 % en DCM para dar el compuesto del título (30 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 27 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,89 (s. a., 1 H), 12,24 (s. a., 1 H), 7,96 - 8,09 (m, 2 H), 7,84 (dd, J=8,44, 1,59 Hz, 1 H), 7,65 (d, J=8,31 Hz, 1 H), 7,51 (d, J=7,82 Hz, 1 H), 7,35 (s. a., 1 H), 7,26 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=7,58 Hz, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 4,74 (t, J=7,09 Hz, 2 H), 4,47 (q, J=7,01 Hz, 2 H), 4,13 - 4,34 (m, 4 H), 3,73 (s, 2 H), 2,74 - 2,88 (m, 2 H), 2,23 (s, 6 H), 2,16 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 1,92 (s. a., 4 H), 1,81 (m, 2 H), 1,49 (m, 2 H), 1,39 (m, 2 H), 1,29 (t, J=7,09 Hz, 3 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 0,80 min, $[M+H]^+$ = 733,6

Ejemplo 88

((3-carbamoil-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosin-23-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

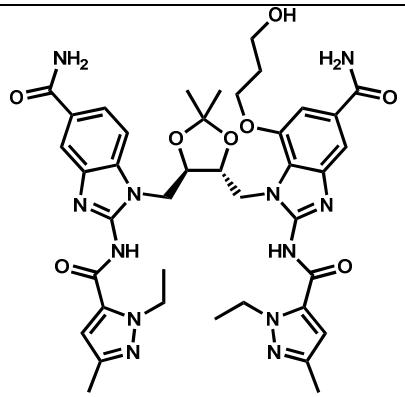
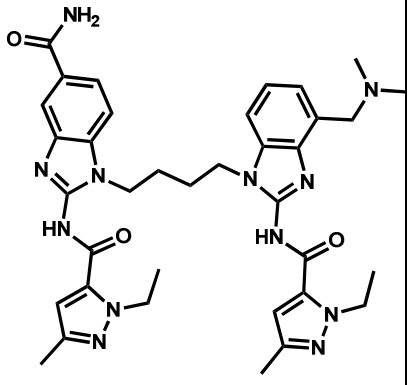


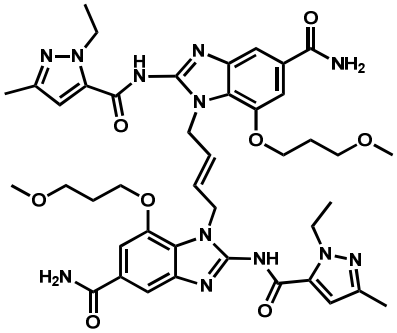
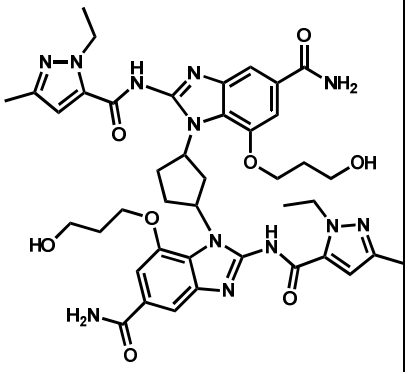
El ejemplo 88 puede prepararse según el método 13 con modificaciones conocidas

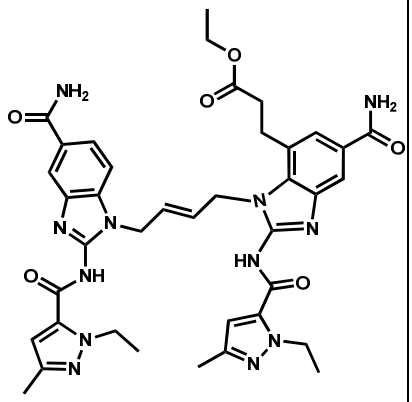
para un experto habitual en la materia. Se proporciona la última etapa de la preparación: A ácido 4-(5-(5-((1-(4-(2-amino-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-4-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (1,50 g, 1,82 mmol), HOBt (0,335 g, 2,19 mmol) y EDC (0,524 g, 2,73 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió DIEA (1,27 ml, 7,29 mmol) y DMAP (22 mg, 0,18 mmol). La reacción se calentó a 60 °C. Después de 6 h, la mezcla se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH_4Cl saturado (2 X) y salmuera (2 X), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Este residuo se purificó sobre gel de sílice (columna de 120 g), eluyendo con MeOH al 0 – 20 % en DCM para dar el compuesto del título (860 mg, 1,0 mmol, rendimiento del 56 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,85 (s, 1 H), 12,41 (s, 1 H), 8,02 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H), 7,98 (s. a., 1 H), 7,82 (dd, *J*=8,6, 1,5 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H), 7,57 (s. a., 1 H), 7,54 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,34 (s. a., 1 H), 7,27 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,15 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 4,74 (t, *J*=7,1 Hz, 2 H), 4,48 (q, *J*=7,1 Hz, 2 H), 4,37 (d, *J*=5,9 Hz, 2 H), 4,25 (m, 4 H), 2,75 - 2,87 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,91 (s. a., 4 H), 1,75 - 1,86 (m, 2 H), 1,49 (s. a., 2 H), 1,39 (m, 11 H), 1,30 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H); CLEM (Método CLEM D): Tr = 1,11 min, $[M+H]^+$ = 805,7

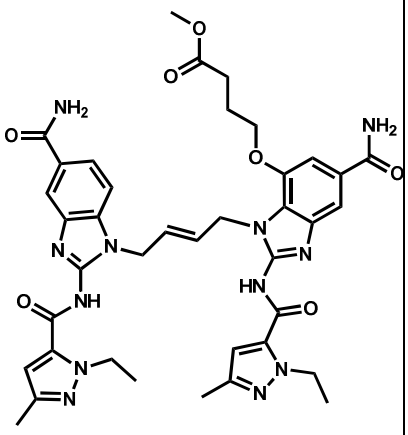
La tabla 1 proporciona del Ejemplo 89 al Ejemplo 197. Los compuestos pueden prepararse usando los métodos sintéticos descritos anteriormente.

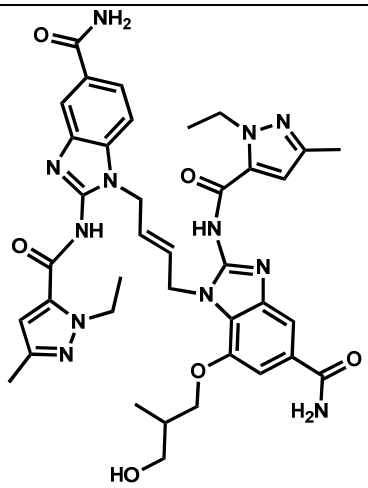
Ejemplo	Estructura/Nombre	Método sintético	RMN	CLEM
Ejemplo 89	1-(((4R,5R)-5-((5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	Método 9	RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,58 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,58 (s, 2H), 5,11 – 4,99 (m, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,61 (m,	Método CLEM A: Tr = 1,338 min, $[M+H]^+$ = 824,8

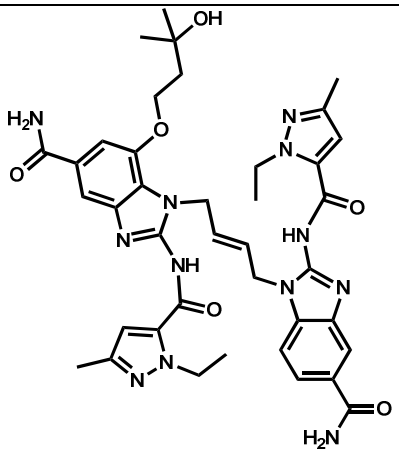
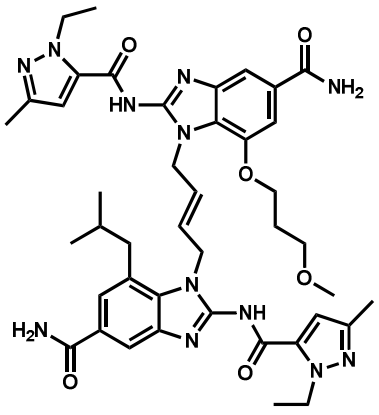
			5H), 4,46 – 4,36 (m, 1H), 4,31 (dd, J = 13,4, 3,2 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 14,0, 3,4 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 15,1, 6,4 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 14,9, 6,4 Hz, 1H), 3,83 – 3,72 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,05 (dd, J = 11,5, 5,9 Hz, 2H), 1,64 (d, J = 10,3 Hz, 6H), 1,50 – 1,28 (m, 6H)	
Ejemplo 90	1-(4-(4-((dimetilamino)metil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1Hbenzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1Hbenzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido trifluoroacético 	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 12,86 (s, 2H), 9,55 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (dd, *J* = 6,7, 2,2 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,9 Hz, 3H), 6,61 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 4,68 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 4,56 (dd, *J* = 13,9, 6,8 Hz, 4H), 4,28 (s, 4H), 2,77 (d, *J* = 4,5 Hz, 6H), 2,11 (s, 6H),	Método CLEM A: Tr = 1,275min, $[M+H]^+$ = 693,3

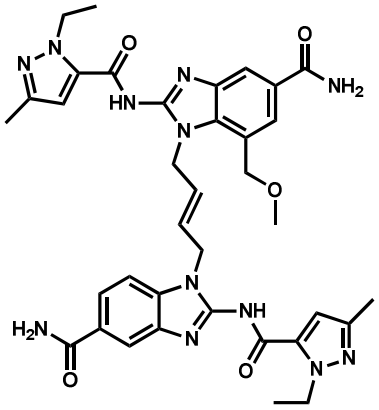
			1,87 (s, 4H), 1,30 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H)	
Ejemplo 91	(E)-1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) 	Método 2	RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-*d*4) δ ppm 7,52 - 7,65 (m, 2 H), 7,23 - 7,37 (m, 2 H), 6,55 - 6,69 (m, 2 H), 5,78 - 5,93 (m, 2 H), 5,03 - 5,10 (m, 4 H), 4,49 - 4,70 (m, 4 H), 3,98 - 4,10 (m, 4 H), 3,36 - 3,46 (m, 6 H), 2,24 (s, 6 H), 1,71 - 1,90 (m, 4 H), 1,35 - 1,47 (m, 6 H).	Método CLEM F: Tr = 0,87min, $[M+H]^+$ =853,7
Ejemplo 92	1,1'-(ciclopentano-1,3-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) 	15	RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 7,59 - 7,78 (m, 2 H), 7,46 - 7,55 (m, 2 H), 6,57 - 6,72 (m, 2 H), 5,78 - 6,04 (m, 2 H), 4,48 - 4,71 (m, 4 H), 4,32 - 4,45 (m, 4 H), 3,74 - 3,89 (m, 4 H), 2,92 - 3,02 (m, 2 H), 2,29 - 2,44 (m, 2 H), 2,15 - 2,26	Método CLEM F: Tr = 0,80min, $[M+H]^+$ =839,7

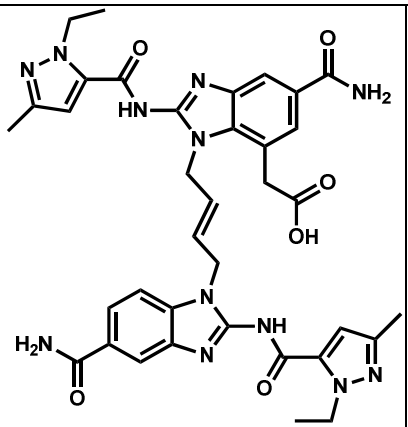
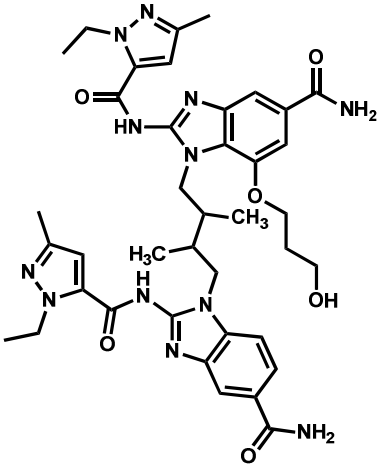
			(m, 4 H), 2,09 (s, 6 H), 1,32 (m, 6 H), 0,84 - 0,99 (m, 2 H)	
Ejemplo 93	(E)-3-(5-carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)propanoato de etilo 	Método 10	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,66 - 13,00 (m, 2 H), 7,89 - 8,05 (m, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 7,71 (d, J=8,11 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,42 (d, J=8,36 Hz, 1 H), 7,34 (d, J=9,38 Hz, 2 H), 6,53 (d, J=3,55 Hz, 2 H), 5,95 - 6,07 (m, 1 H), 5,49 - 5,65 (m, 1 H), 4,96 - 5,08 (m, 2 H), 4,79 - 4,88 (m, 2 H), 4,37 - 4,63 (m, 4 H), 3,97 (q, J=7,10 Hz, 2 H), 3,03 - 3,15 (m, 2 H), 2,63 (t, J=7,73 Hz, 3 H), 2,12 (d, J=6,08 Hz, 6 H), 1,28 (d, J=3,80 Hz, 6 H), 1,09 (t, J=7,10 Hz, 3 H)	Método CLEM F: Tr = 0,86min, $[M+H]^+$ =777,5
Ejemplo 94	(E)-4-((5-carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-	Método 10	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ	Método CLEM K:

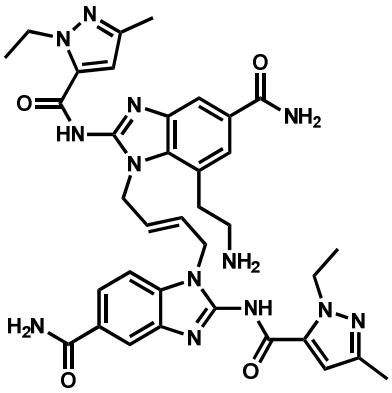
	pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)butanoato de metilo 		ppm 12,71 - 12,97 (m, 2 H), 7,98 (d, *J*=1,27 Hz, 2 H), 7,91 - 7,96 (m, 1 H), 7,67 - 7,76 (m, 1 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,42 (d, *J*=7,60 Hz, 1 H), 7,33 - 7,39 (m, 2 H), 7,28 - 7,32 (m, 1 H), 6,47 - 6,58 (m, 2 H), 5,92 - 6,05 (m, 1 H), 5,67 - 5,80 (m, 1 H), 4,91 - 4,99 (m, 2 H), 4,78 - 4,87 (m, 2 H), 4,46 - 4,58 (m, 4 H), 4,03 (s, 2 H), 3,55 (s, 3 H), 2,29 - 2,39 (m, 2 H), 2,12 (d, *J*=3,80 Hz, 6 H), 1,71 - 1,93 (m, 2 H), 1,22 - 1,32 (m, 6 H)	Tr = 0,85 min, $[M+H]^+$ = 793,5
Ejemplo 95	(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	Método 14	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,62 - 12,93 (m, 1 H), 7,91 - 8,05 (m, 3 H), 7,71 (d, *J*=8,11 Hz, 1 H), 7,58 - 7,68 (m, 1	Método CLEM K: Tr = 0,81 min, $[M+H]^+$ = 765,5

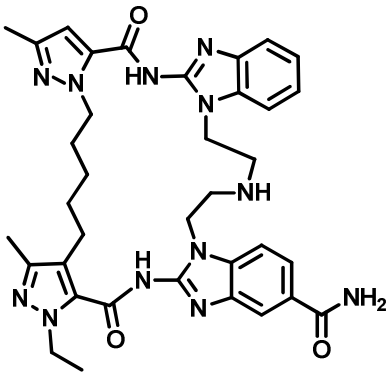
			H), 7,41 (d, *J*=7,86 Hz, 1 H), 7,28 - 7,37 (m, 3 H), 6,47 - 6,55 (m, 2 H), 5,93 - 6,08 (m, 1 H), 5,70 - 5,84 (m, 1 H), 4,90 - 5,00 (m, 2 H), 4,77 - 4,87 (m, 2 H), 4,62 (t, *J*=5,80 Hz, 1 H), 4,45 - 4,58 (m, 4 H), 3,99 - 4,08 (m, 2 H), 3,84 - 3,93 (m, 1 H), 2,11 (s, 6 H), 1,87 (m, 1H), 1,27 (d, *J*=6,84 Hz, 6 H), 0,80 - 0,89 (m, 3 H)	
Ejemplo 96	(E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	Método 14	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,64 - 13,10 (m, 2 H), 7,97 - 8,13 (m, 1 H), 7,86 - 7,97 (m, 1 H), 7,66 - 7,76 (m, 1 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,37 - 7,47 (m, 1 H), 7,21 - 7,37 (m, 3 H), 6,53 (s, 2 H), 5,87 - 6,09 (m, 1 H), 5,60 - 5,87	Método CLEM K: Tr = 0,85 min, $[M+H]^+$ = 779,5

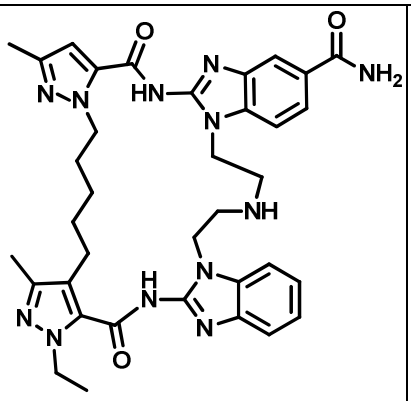
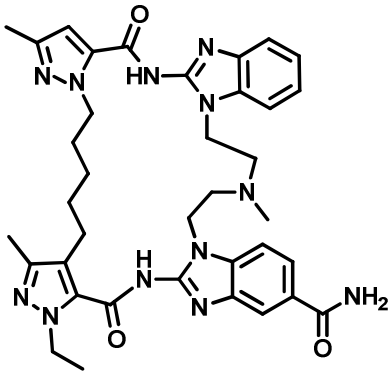
			(m, 1 H), 4,98 (d, *J*=4,82 Hz, 2 H), 4,81 (d, *J*=4,80 Hz, 2 H), 4,44 - 4,67 (m, 5 H), 4,40 (s, 1 H), 3,98 - 4,19 (m, 2 H), 2,11 (s, 6 H), 1,70 (t, *J*=7,10 Hz, 2 H), 1,28 (m, 6 H), 1,07 (s, 6 H)	
Ejemplo 97	(E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido trifluoroacético 	Método 9	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,91 (a, 1H), 7,89 - 8,16 (m, 4 H) 7,64 (s, 1 H) 7,47 (s. a., 1 H) 7,25 - 7,40 (m, 2 H) 6,47 - 6,60 (m, 2 H) 5,82 (d, *J*=15,72 Hz, 1 H) 5,54 (d, *J*=15,72 Hz, 1 H), 4,91 (s. a., 4 H) 4,41 - 4,65 (m, 4 H) 4,03 (t, *J*=6,46 Hz, 2 H) 3,29 (t, *J*=6,08 Hz, 2 H) 3,14 (s, 3 H), 2,55 (a, 2H), 2,11 (d, *J*=12,17 Hz, 6 H) 1,69 - 1,84 (m, 2 H), 1,36 (m, 1H), 1,27 (q,	Método CLEM F: Tr = 2,33 min, $[M+H]^+$ = 822,1

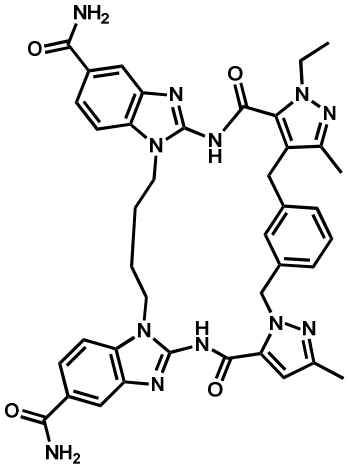
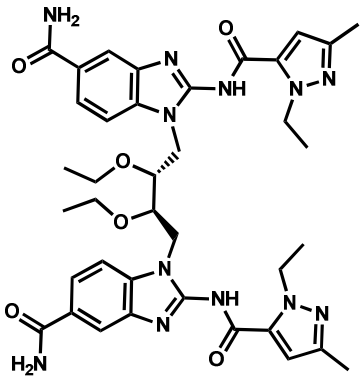
			J=7,10 Hz, 6 H), 0,69 (s, *J*=6,3 Hz, 6 H)	
Ejemplo 98	(E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1Hpirazol-5-carboxamido)-7-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 9	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 12,98 (s, 1H), 7,98 (m, 4H), 7,77 – 7,65 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (s, 2H), 6,53 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 5,95 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 5,52 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,52 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H), 3,15 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,26 (td, *J* = 7,1, 3,7 Hz, 6H)	Método CLEM A: Tr = 1,30 min, $[M+H]^+$ = 721,4
Ejemplo 99	Ácido (E)-2-(5-carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)acético	Método 9	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 12,87 (s, 3H), 8,02 – 7,87 (m, 4H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,52 (d, *J* = 14,4 Hz, 2H), 5,95 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 5,48 (d, *J* = 15,5	Método A: Tr = 1,30 min, $[M+H]^+$ = 735,4

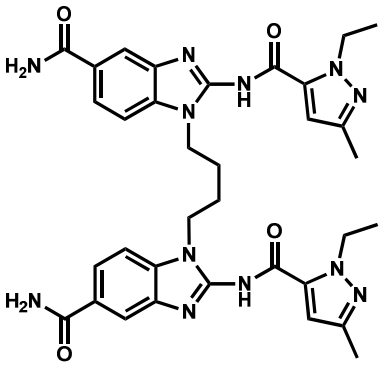
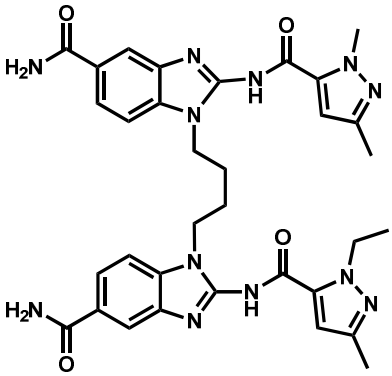
			Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,59 – 4,46 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 2,08 (t, *J* = 12,1 Hz, 6H), 1,25 (td, *J* = 7,1, 2,6 Hz, 6H)	
Ejemplo 100	1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2,3-dimetilbutil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 16	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6 + D_2O*) δ ppm 7,76 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,62 - 4,50 (m, 4H), 4,35 - 4,17 (m, 3H), 4,05 - 3,97 (m, 1H), 3,78 – 3,70 (m, 2H), 3,38 - 3,32 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,34 (s, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,08 – 1,96 (m, 2H), 1,66 - 1,48 (m, 2H), 1,38 – 1,28 (m, 4H), 1,22 (s, 2H), 1,04	Método CLEM A: Tr = 1,335 y 1,362 min, $[M]^+$ = 780,7

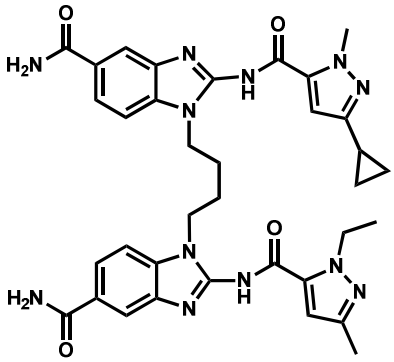
			(d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,97 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,91 -0,80 (m, 2H) (el análisis de RMN se basa en los picos principales del diastereómero principal)	
Ejemplo 101	(E)-7-(2-aminoetil)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido fórmico 	Similar al método 15	RMN ^{1}H (400 MHz, *DMSO-d6*) δ ppm 8,41 (s. a., 3H), 8,00 (a. d, *J* = 14,1 Hz, 3H), 7,90 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 3H), 6,53 (s. a., 2H), 5,98 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,99 (s. a., 2H), 4,81 (s. a., 2H), 4,51 (d, *J* = 5,7 Hz, 4H), 3,03 (s. a., 4H), 2,11 (s, 6H), 2,05 (a t, 2H), 1,32 – 1,13 (m, 6H)	Método CLEM A: Tr = 1,168 min, $[M]^+$= 719,9
Ejemplo 102	8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29,30,31,32-tetradecahidro-6H-benzo[4,5]imidazo[2,1-	Método 13	RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d4) δ ppm 8,02 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,97 - 7,93 (m,	Método CLEM A: Tr = 1,274 min, $[M+H]^+$ =

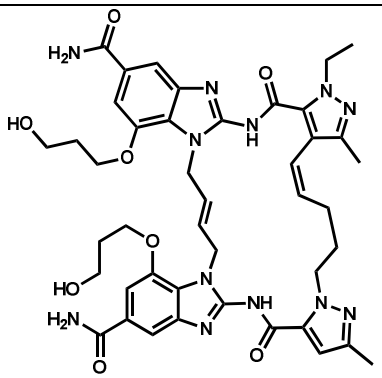
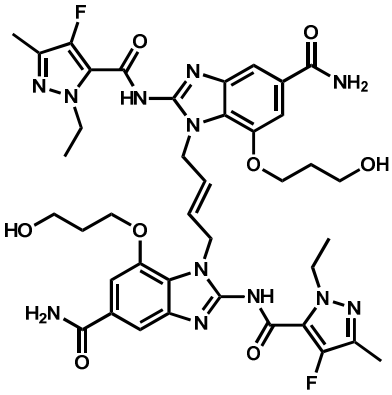
	b]benzo[4,5]imidazo[1,2-i]dipirazolo[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]hexaazaciclodocosina-3-carboxamida 		1H), 7,68 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (td, *J* = 6,6, 3,4 Hz, 2H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,73 (t, *J* = 5,8 Hz, 4H), 4,52 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,34 (t, *J*= 6,9 Hz, 2H), 3,76 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,68 - 3,63 (m, 2H), 2,84 - 2,78 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,89 - 1,82 (m, 2H), 1,42 (dd, *J* = 13,9, 6,4 Hz, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,27 - 1,19 (m, 2H)	691,3
Ejemplo 103	8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29,30,31,32-tetradecahidro-6H-benzo[4,5]imidazo[2,1-b]benzo[4,5]imidazo[1,2-i]dipirazolo[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]hexaazaciclodocosina-24-carboxamida	Método 13	RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d4) 8,08 - 8,06 (m, 1H), 7,94 - 7,90 (m, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 2H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 6,85 - 6,82 (m, 1H), 4,75 - 4,69 (m, 4H), 4,53 - 4,46 (m, 3H), 4,36 -	Método CLEM A: Tr = 1,297 min, $[M+H]^+$ = 691,3

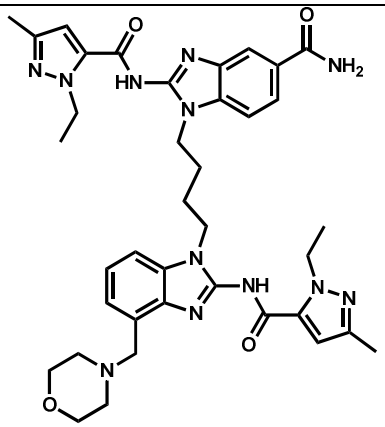
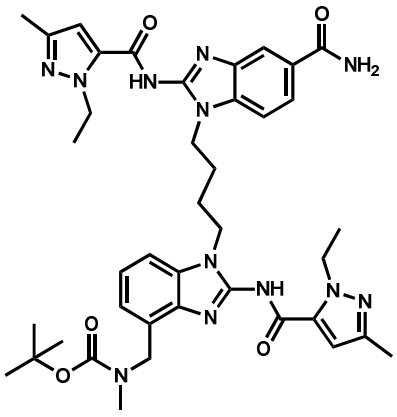
			4,30 (m, 2H), 3,82 - 3,77 (m, 2H), 3,69 - 3,65 (m, 2H), 2,83 - 2,76 (m, 2H), 2,25 - 2,21 (m, 3H), 2,19 - 2,17 (m, 3H), 1,87 (s, 2H), 1,46 - 1,41 (m, 2H), 1,33 - 1,32 (m, 3H), 1,25 - 1,19 (m, 2H)	
Ejemplo 104	8-etil-10,18,30-trimetil-7,20-dioxo-7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29,30,31,32-tetradecahidro-6H-benzo[4,5]imidazo[2,1-b]benzo[4,5]imidazo[1,2-i]dipirazolo[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]hexaazaciclodocosina-3-carboxamida 	Método 19	RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,00 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 15,9, 7,1 Hz, 3H), 7,39 - 7,35 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,53 (dd, *J* = 14,3, 7,2 Hz, 4H), 4,00 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,35 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,77 (s, 2H), 1,36 (dd, *J* = 15,7, 8,6 Hz, 6H), 1,14 (s, 2H)	Método CLEM A: Tr = 1,32 min, $[M+H]^+$ = 705,3
Ejemplo 105	35-etil-5,37-dimetil-8,33-dioxo-3,4,9,11,18,23,-30,32,35,36-	Método 19	RMN ^{1}H (400 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ	Método CLEM A:

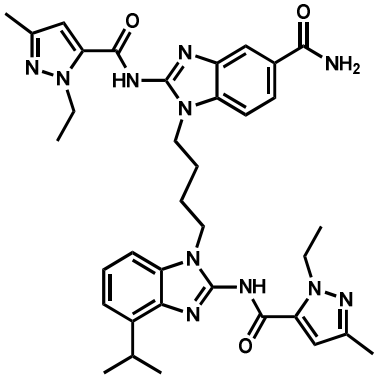
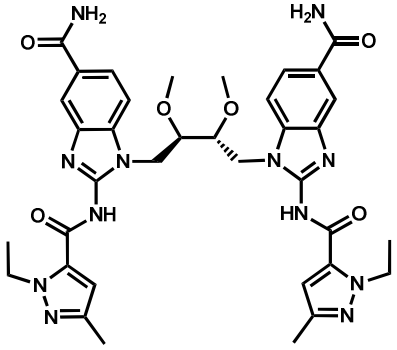
	Decaaza-octaciclo[38.3.1.0^{3},^{7}.0^{10},^{18}.0^{12},^{17}.0^{23},^{31}.0^{24},^{29}.0^{34},^{38}]tetratetraconta-1(44),4,6,10,-12(17),13,15,24(29),25,27,30,34(38),36,40,42-pentadecaeno-14,27-dicarboxamida 		ppm 12,86 (s. a., 2H) 8,00-8,01 (m, 4H) 7,77-7,81 (m, 2H) 7,52-7,58 (m, 2H) 7,36 (s, 2H) 7,14 (t, J= 8,0 Hz, 2H) 6,98-7,00 (m, 1H) 6,61-6,65 (m, 2H) 5,99 (s, 2H) 4,56 (q, *J*= 6,7 Hz, 2H) 4,28 (s, 2H) 3,85-3,96 (m, 4H) 2,15 (s, 3H) 1,93 (m, 3H) 1,40-1,56 (m, 4H) 1,35 (t, *J*= 6,0 Hz, 3H)	Tr = 1,386 min, $[M+H]^+$ = 753,2
Ejemplo 106	1,1'-((2R,3R)-2,3-dietoxibutano-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) 	Método 15	RMN ^{11}H (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 12,93 (s. a.,2H) 8,02 (s, 4H) 7,81 (dd, *J*= 8,0, 1,2 Hz, 2H) 7,56 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H) 7,35 (s, 2H) 6,68 (s, 2H) 4,55-4,69 (m, 6H) 4,43-4,48 (m, 2 H) 4,05-4,07 (m, 2H) 3,49-3,57 (m, 2H) 3,13-3,20 (m, 2H) 2,11 (s, 6H) 1,36 (t, *J*=7,2 Hz, 6H) 0,77 (t, *J*=7,0 Hz, 6H)	Método CLEM A: Tr = 1,372 min, $[M+H]^+$ = 766,8

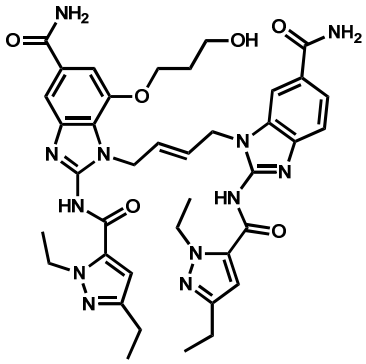
Ejemplo 107	1,1'-(butano-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), sal del ácido 2-trifluoroacético 	Método 2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,85 (s. a., 2 H) 7,99 (s, 4 H) 7,77 (d, J=8,34 Hz, 2 H) 7,56 (d, J=8,34 Hz, 2 H) 7,36 (s. a., 2 H) 6,61 (s, 2 H) 4,51 - 4,69 (m, 4 H) 4,28 (s. a., 4 H) 2,04 - 2,21 (m, 6 H) 1,88 (s. a., 4 H) 1,31 (t, J=7,07 Hz, 6 H)	Método CLEM C: Tr = 0,76 min., $[M+H]^+$ = 679,6
Ejemplo 108	1-(4-(5-carbamoil-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido 2-trifluoroacético 	Método 20	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,82 (s. a., 2 H) 7,98 (s, 4 H) 7,76 (dd, J=8,31, 1,47 Hz, 2 H) 7,55 (d, J=8,31 Hz, 2 H) 7,35 (s. a., 2 H) 6,60 (s, 2 H) 4,57 (q, J=7,01 Hz, 2 H) 4,28 (d, J=5,87 Hz, 4 H) 4,09 (s, 3 H) 2,10 (d, J=4,65 Hz, 6 H) 1,87 (s. a., 4 H) 1,30 (t, J=7,09 Hz, 3 H)	Método CLEM D: Tr = 0,77 min., $[M+H]^+$ = 665,6
Ejemplo 109	1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-	Método 20	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ	Método CLEM D:

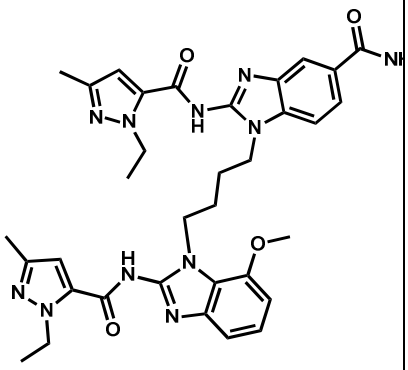
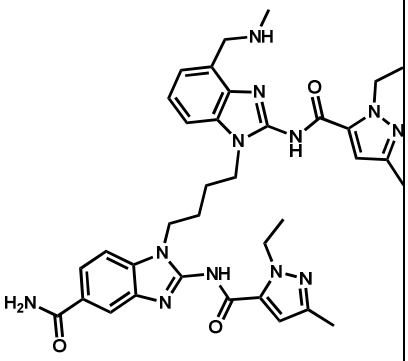
	1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido 2-trifluoroacético 		ppm 12,84 (s. a., 2 H) 7,99 (s, 4 H) 7,76 (dd, *J*=8,56, 1,47 Hz, 2 H) 7,54 (d, *J*=8,31 Hz, 2 H) 7,35 (s. a., 2 H) 6,66 (s, 1 H) 6,60 (s, 1 H) 4,57 (q, *J*=7,01 Hz, 2 H) 4,26 - 4,39 (m, 4 H) 4,09 (s, 3 H) 2,09 (s, 3 H) 1,70 - 1,90 (m, 5 H) 1,31 (t, *J*=7,09 Hz, 3 H) 0,72 - 0,83 (m, 2 H) 0,46 - 0,57 (m, 2 H)	Tr = 0,84 min., $[M+H]^+$ = 691,6
Ejemplo 110	(11Z,29E)-8-etil-1,26-bis(3-hidroxipropoxi)-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,13,14,15,20,21,28,31-decahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamida, 2 hidrocloruro	Método 19	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-*d*$_4$) δ ppm 7,71 (dd, J=5,32, 1,01 Hz, 2 H), 7,44 (dd, J=8,74, 1,14 Hz, 2 H), 6,82 (s, 1 H), 6,46 (d, J=11,15 Hz, 1 H), 5,84 - 5,96 (m, 1 H), 5,58 (s, 2 H), 5,09 (s. a., 4 H), 4,62 - 4,75 (m, 2 H), 4,07 - 4,23 (m, 4 H), 3,72 - 3,79 (m, 4 H),	Método CLEM L: Tr = 0,75 min, $[M+H]^+$ = 863,7

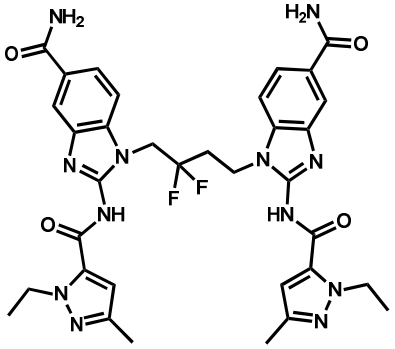
			3,53 - 3,58 (m, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 1,93 - 2,11 (m, 4 H), 1,54 - 1,71 (m, 4 H), 1,49 (t, J=7,10 Hz, 3 H);	
Ejemplo 111	(E)-1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(2-(1-etil-4-fluoro-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), 	Método 2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,90 (s, 2H), 7,99 (s. a., 2 H), 7,64 (d, J=1,27 Hz, 2 H), 7,29 - 7,38 (m, 4 H), 5,87 (s. a., 2 H), 4,91 (s. a., 4 H), 4,40 - 4,62 (m, 6 H),4,04 (t, J=6,08 Hz, 4 H), 3,43 (d, J=5,07 Hz, 4 H), 2,10 (s, 6H), 1,67 (t, J=6,08 Hz, 4 H), 1,24 (t, J=7,10 Hz, 6H);	Método CLEM D: Tr = 0,89 min, $[M+2]^+$ /2= 431,5
Ejemplo 112	2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(morfolinometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	Método 16	RMN ^{1}H (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 12,80 (s, 1H), 12,57 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,30 – 7,48 (m,	Método CLEM A: Tr = 1,275 min, $[M+H]^+$ = 735,3

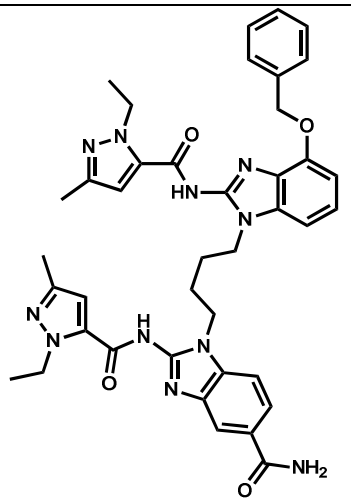
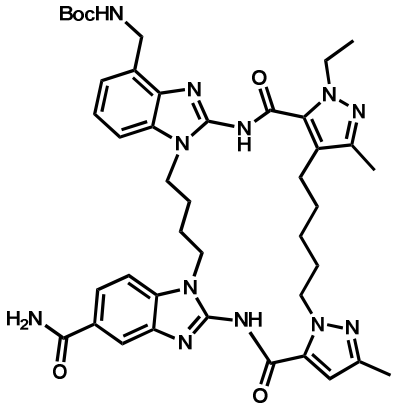
			2H), 7,14 (d, *J* = 27,8 Hz, 2H), 6,59 (s, 2H), 4,48 – 4,67 (m, 4H), 4,27 (s, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,70 (s, 4H), 2,42 (s, 4H), 2,11 (s, 6H), 1,88 (s, 4H), 1,30 (td, *J* = 7,0, 3,4 Hz, 6H)	
Ejemplo 113	((1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1Hpirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metil)-(metil)carbamato de terc-butilo 	Método 16	RMN ^{1}H (400 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 12,81 (s, 2H), 7,99 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz,2H), 7,48 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,60 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 4,48 – 4,77 (m, 6H), 4,27 (d, *J* = 5,9 Hz, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,09 (t, *J* = 4,3 Hz, 6H), 1,87 (s, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,28 (td, *J* = 7,0, 2,4 Hz, 6H)	Método CLEM A: Tr = 1,646 min, $[M+H]^+$ = 779,3
Ejemplo 114	2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-	Método 16	RMN ^{1}H (400 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ	Método CLEM A:

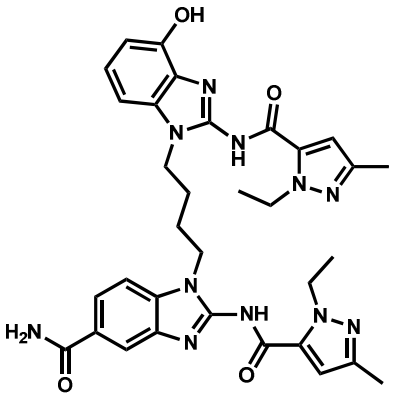
	metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 		ppm 12,83 (s, 1H), 12,21 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,30 – 7,41 (m, 2H), 7,07 – 7,28 (m, 2H), 6,60 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 4,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 4H), 4,28 (s, 4H), 3,40 – 3,54 (m, 1H), 2,11 (s, 6H), 1,87 (s, 4H), 1,05 – 1,47 (m, 12H)	Tr = 1,601 min, $[M+H]^+$ = 678,5
Ejemplo 115	1,1'-((2R,3R)-2,3-dimetoxibutano-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) 	Método 15	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12,99 (s. a., 2 H) 8,01 (s, 4 H), 7,81 (d, *J*=8,56 Hz, 2 H), 7,55 (d, *J* =8,80 Hz, 2 H), 7,36 (s. a., 2 H), 6,64 (s, 2 H), 4,53 - 4,70 (m, 6 H), 4,46 (dd, *J* =14,06, 8,68 Hz, 2 H), 4,04 (s. a., 2 H), 3,21 (s, 6 H), 2,11 (s, 6 H), 1,35 (t, *J* =7,09	Método CLEM A: Tr = 1,29 min, $[M+H]^+$ = 739,8

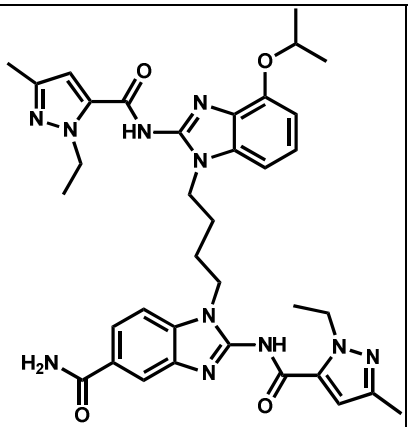
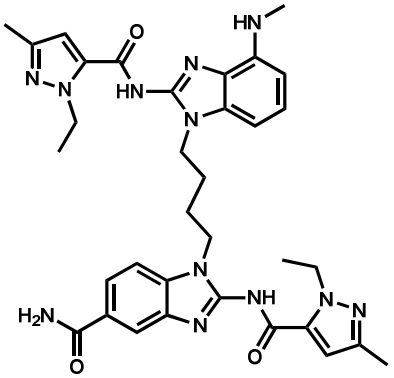
			Hz, 6H).	
Ejemplo 116	(E)-1-(4-(6-carbamoil-2-(1,3-dietil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1,3-dietil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 16	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,56 - 13,10 (m, 1 H), 7,99 (s, 2 H), 7,94 (s. a., 1 H), 7,71 (d, *J* =8,56 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,41 (d, *J* =8,31 Hz, 1 H), 7,34 (s. a., 3 H), 6,57 (d, *J* =13,20 Hz, 2 H), 5,98 (s, 1 H), 5,71 - 5,82 (m, 1 H), 4,95 (d, *J* =4,65 Hz, 2 H), 4,84 (d, *J* =4,89 Hz, 2 H), 4,49 - 4,62 (m, 5 H), 4,11 (t, *J* =6,36 Hz, 2 H), 3,48 (q, *J* =5,71 Hz, 2 H), 2,43 - 2,49 (m, 2 H), 1,75 (t, *J* =6,24 Hz, 2 H), 1,28 (t, *J* =7,09 Hz, 6 H), 1,13 (td, *J* =7,64, 3,06 Hz, 6 H)	Método A: Tr = 1,339 min, $[M+H]^+$ = 779,8
Ejemplo 117	2-(1-etil-3-metil-1Hpirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1Hpirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1Hbenzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-	Método 16	RMN ^{1}H (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 12,82 (s, 2H), 7,98 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 7,73	Método A: Tr = 1,468 min, $[M+H]^+$ = 666,3

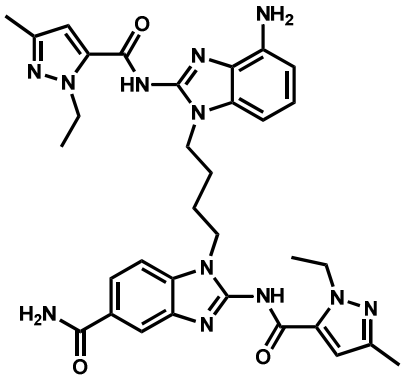
	carboxamida 		– 7,81 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,11 – 7,18 (m, 2H), 6,86 (dd, *J* = 6,0, 3,2 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 14,3 Hz, 2H), 4,57 (dt, *J* = 13,6, 6,8 Hz, 4H), 4,38 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,11 (d, *J* = 5,9 Hz, 6H), 1,85 (s, 4H), 1,30 (q, *J* = 7,0 Hz, 6H)	
Ejemplo 118	2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-((metilamino)metil)-1Hbenzo[d]imidazol-1il)butil)-1Hbenzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 16	RMN ^{1}H (400 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 12,84 (s, 2H), 8,67 (s, 2H), 7,98 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 7,77 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (dt, *J* = 15,2, 6,7 Hz, 3H), 6,62 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 4,54 (ddd, *J* = 30,5, 10,8, 6,4 Hz, 6H), 4,28 (s, 4H), 2,62 (t, *J* = 5,3 Hz, 3H), 2,11 (s, 6H),	Método A: Tr = 1,259 min, $[M+H]^+$ = 679,3

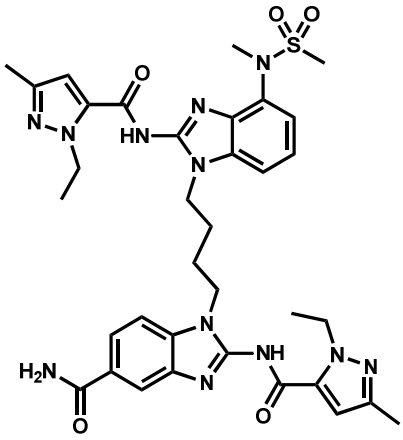
			1,86 (s, 4H), 1,30 (td, *J* = 7,1, 3,6 Hz, 6H).	
Ejemplo 119	1,1'-(2,2-Difluorobutano-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) 	Método 15	RMN ^{1}H (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 12,91 (d, *J* = 31,5 Hz, 2H), 7,99 (s, 3H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (dd, *J* = 14,0, 8,4 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,67 (d, *J* = 17,3 Hz, 2H), 4,89 (t, *J* = 14,3 Hz, 2H), 4,35 – 4,68 (m, 6H), 2,61 – 2,82 (m, 2H), 1,92 – 2,14 (m, 6H), 1,16 – 1,39 (m, 6H)	Método A: Tr = 1,298 min, $[M+H]^+$ = 715,7
Ejemplo 120	1-(4-(4-(benciloxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	Método 11	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 12,80 (s, 1H), 12,07 (s, 1H), 7,98 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,94 (s. a., 1H), 7,75 (dd, J=8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,47-7,59 (m, 3H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,26-	Método CLEM D: Tr = 1,18 min, $[M+H]^+$ = 742,5

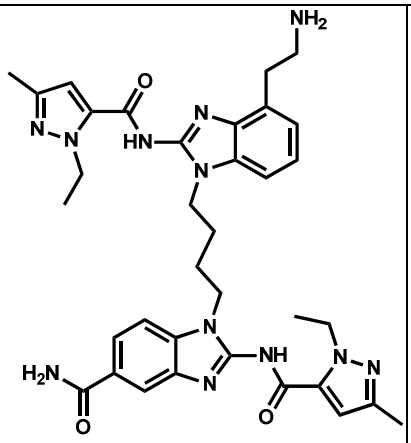
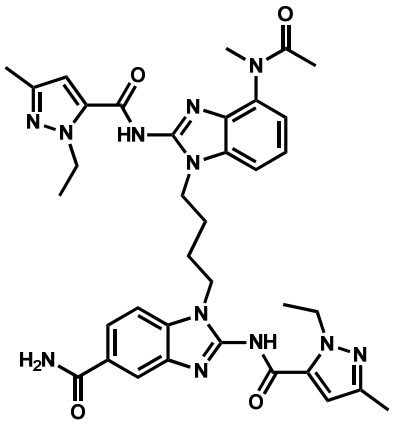
			7,32 (m, 1H), 7,14 (s. a., 2H), 6,92-7,02 (m, 1H), 6,59 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,43-4,62 (m, 4H), 4,15-4,31 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,85 (s. a., 4H), 1,28 (dt, J=14,5, 7,2 Hz, 6H)	
Ejemplo 121	((24-carbamoil-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradeca-hidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosin-4-il)metil)carbamato de terc-butilo 	13	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 12,90 (s. a., 1H), 12,36 (s. a., 1H), 8,02 (s. a., 2H), 7,84 (dd, J=8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,62 (t, J=6,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,36 (s. a., 1H), 7,25 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,74 (t, J=6,8 Hz, 2H), 4,47 (q, J=7,0 Hz, 2H), 4,38 (d, J=6,0 Hz, 2H), 4,15-4,33 (m, 4H), 2,74-2,87 (m, 2H), 2,15 (s,	Método CLEM D: Tr = 1,10 min, $[M+H]^+$ = 805,6

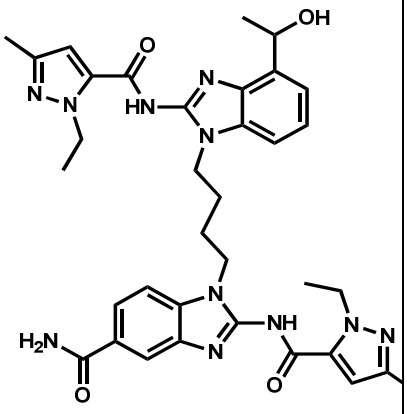
			3H), 2,08 (s, 3H), 1,90 (s. a., 4H), 1,80 (s. a., 2H), 1,32-1,54 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,28 (t, J=7,0 Hz, 3H)	
Ejemplo 122	2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 11	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 12,73 (s. a., 1H), 7,99 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,81-7,92 (m, 1H), 7,61-7,74 (m, 1H), 7,36-7,50 (m, 1H), 7,14-7,28 (m, 1H), 6,95-7,06 (m, 1H), 6,79-6,90 (m, 1H), 6,58-6,64 (m, 1H), 6,49-6,58 (m, 2H), 4,49-4,64 (m, 4H), 4,13-4,30 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,84 (s. a., 4H), 1,18-1,37 (m, 6H)	Método CLEM D: Tr = 0,91 min, $[M+H]^+$ = 652,2
Ejemplo 123	2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,81 (s. a., 1 H), 11,96 (s. a., 1 H), 7,98 (d, J=1,0 Hz, 1 H), 7,96 (s. a., 1 H),	Método CLEM C: Tr = 1,05 min, $[M+H]^+$ = 694,7

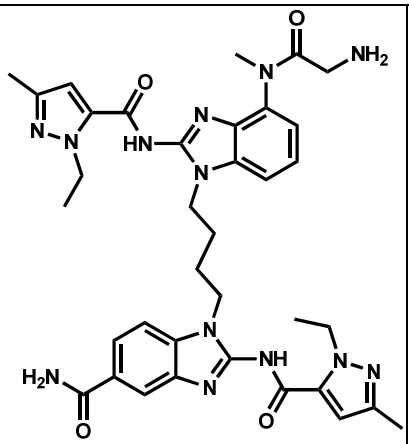
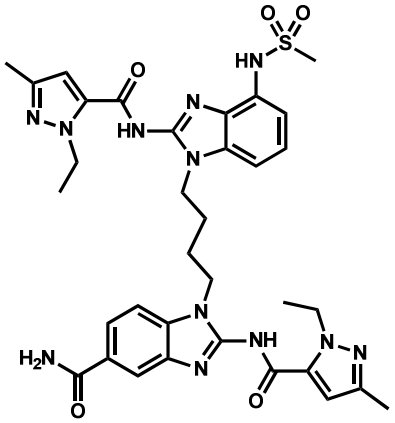
			7,76 (dd, *J*=8,6, 1,5 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H), 7,33 (s. a., 1 H), 7,08 - 7,21 (m, 2 H), 6,91 (d, *J*=7,1 Hz, 1 H), 6,51 - 6,63 (m, 2 H), 4,81 (s. a., 1 H), 4,45 - 4,62 (m, 4 H), 4,24 (m, 4 H), 2,11 (s, 6 H), 1,85 (s. a., 4 H), 1,20 - 1,41 (m, 12H)	
Ejemplo 124	2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,83 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,96 (s. a., 1 H), 7,75 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 7,33 (s. a., 1 H), 7,04 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H), 6,71 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H), 6,60 (s, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 6,35 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 4,57 (q, *J*=6,9 Hz, 4 H), 4,27 (s. a., 2 H), 4,19 (s. a., 2 H),	Método CLEM C: Tr = 0,92 min, $[M+H]^+$ = 665,6

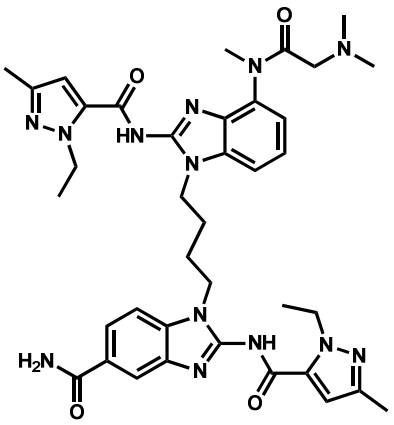
			2,79 (d, *J*=4,5 Hz, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 1,84 (s. a., 4 H), 1,29 (q, *J*=6,8 Hz, 6 H)	
Ejemplo 125	1-(4-(4-Amino-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1Hpirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido tris trifluoroacético 	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,90 (s. a., 1H), 12,30 (s. a., 1H), 7,98 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H), 7,96 (s. a., 1 H), 7,76 (dd, *J*=8,4, 1,6 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,33 (s. a., 1 H), 6,95 (t, *J*=8,0 Hz, 1 H), 6,71 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 6,49 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 4,56 (q, *J*=7,2 Hz, 4 H), 4,27 (s. a., 2 H), 4,14 - 4,23 (m, 2 H), 2,10 (s, 3 H),	Método CLEM D: Tr = 0,88 min, $[M+H]^+$ = 651,6

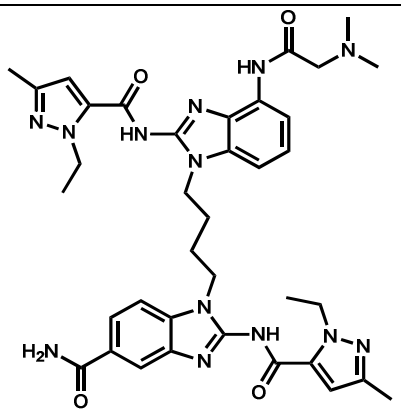
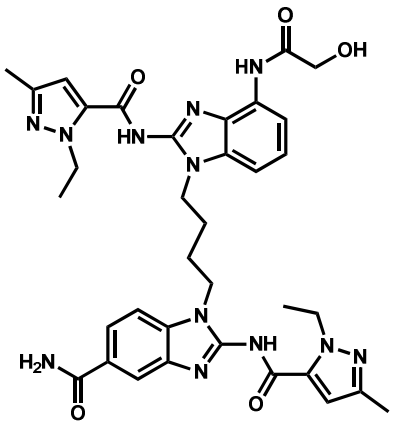
			2,09 (s, 3 H), 1,84 (s. a., 4 H), 1,22 - 1,36 (m, 6 H)	
Ejemplo 126	2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(*N*-metilmetilsulfonamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido bis trifluoroacético 	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,83 (s. a., 1 H), 12,05 (s. a., 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,96 (s. a., 1 H), 7,76 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=7,5 Hz, 2 H), 7,41 (s. a., 1 H), 7,27 - 7,37 (m, 2 H), 6,62 (s, 2 H), 4,46 - 4,62 (m, 4 H), 4,27 (s. a., 4 H), 3,31 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 2,11 (s, 6 H), 1,86 (s. a., 4 H), 1,20 - 1,34 (m, 6 H)	Método CLEM D: Tr = 0,98 min, $[M+H]^+$ = 743,7
Ejemplo 127	1-(4-(4-(2-Aminoetil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido tris trifluoroacético	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,98 (d, J=1,3 Hz, 2 H), 7,73 - 7,85 (m, 4 H), 7,54 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,44 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,35 (s. a., 1 H), 7,17 - 7,24 (m, 1 H), 7,09 - 7,15	Método CLEM D: Tr = 0,78 min, $[M+H]^+$ = 679,6

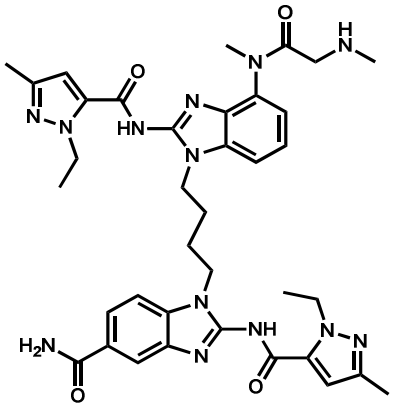
			(m, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 4,48 - 4,61 (m, 4 H), 4,20 - 4,31 (m, 4 H), 3,05 - 3,19 (m, 4 H), 2,11 (s, 6 H), 1,86 (s. a., 4 H), 1,29 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 1,28 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H)	
Ejemplo 128	2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(*N*-metilacetamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,81 (s. a., 1H), 7,98 (s, 1 H), 7,97 (s. a., 1 H), 7,76 (dd, *J*=8,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 7,34 (s. a., 1 H), 7,24 (t, *J*=7,9 Hz, 1 H), 7,16 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 6,59 (s, 2 H), 4,43 - 4,59 (m, 4 H), 4,24 (s. a., 4 H), 3,14 (s, 3 H), 2,11 (s. a., 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,85 (s. a., 4 H), 1,66 (s, 3 H), 1,27 (m, 6 H)	Método CLEM N: Tr = 6,584 min, $[M+H]^+$ = 707,2
Ejemplo 129	2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,83 (s, 1	Método CLEM D: Tr = 0,95

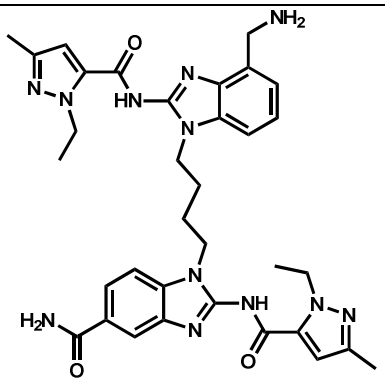
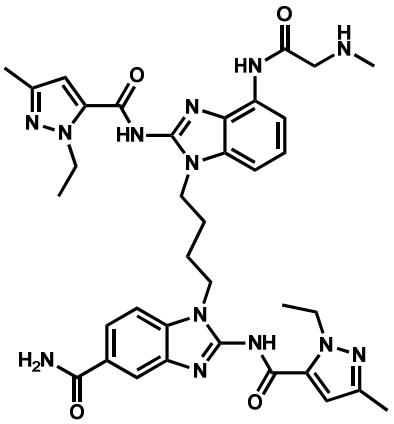
	4-(1-hidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 		H), 12,23 (s, 1 H), 7,92 - 8,02 (m, 2 H), 7,76 (dd, *J*=8,3, 1,3 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,40 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,34 (s. a., 1 H), 7,17 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,07 (d, *J*=7,5 Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 5,88 (d, *J*=3,3 Hz, 1 H), 5,11 (d, *J*=4,3 Hz, 1 H), 4,56 (m, 4 H), 4,27 (m, 4 H), 2,10 (d, *J*=1,3 Hz, 6 H), 1,86 (s. a., 4 H), 1,42 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 1,29 (q, *J*=7,3 Hz, 6 H)	min, $[M+H]^+$ = 680,6
Ejemplo 130	1-(4-(4-(2-Amino-*N*-metilacetamido)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido tris trifluoroacético	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,81 (s. a., 1H), 8,16 (s. a., 1 H), 7,99 (s, 2 H), 7,92 (s. a., 2 H), 7,77 (dd, *J*=8,4, 1,4 Hz, 1 H), 7,64 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,48 - 7,59 (m, 1 H), 7,35	Método CLEM D: Tr = 0,78 min, $[M+H]^+$ = 722,6

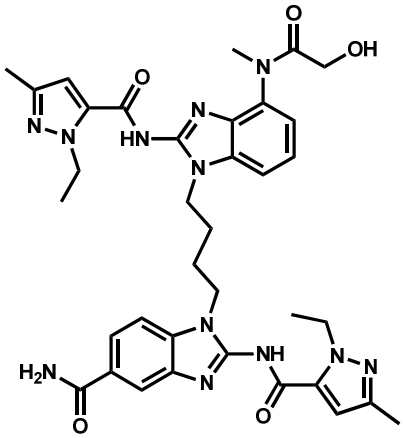
			(m, 1 H), 7,31 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,23 - 7,29 (m, 1 H), 6,68 (s. a., 1 H), 6,61 (s, 1 H), 4,56 (q, *J*=6,9 Hz, 4 H), 4,46 (s. a., 2 H), 4,26 (s. a., 4 H), 3,24 (s, 3 H), 2,08 - 2,15 (m, 6 H), 1,86 (s. a., 4 H), 1,19 - 1,35 (m, 6 H)	
Ejemplo 131	2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(metilsulfonamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido bis trifluoroacético 	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,37 (s, 1 H), 7,98 (d, *J*=1,3 Hz, 1 H), 7,96 (s. a., 1 H), 7,76 (dd, *J*=8,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,34 (s. a., 1 H), 7,31 (dd, *J*=7,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,17 - 7,27 (m, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 4,51 - 4,61 (m, 4 H), 4,16 - 4,34 (m, 4 H), 3,04 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 1,86 (s. a., 4 H), 1,30 (td, *J*=7,2,	Método CLEM D: Tr = 0,90 min, $[M+H]^+$ = 729,6

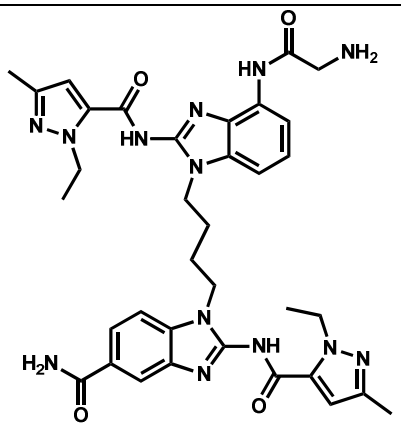
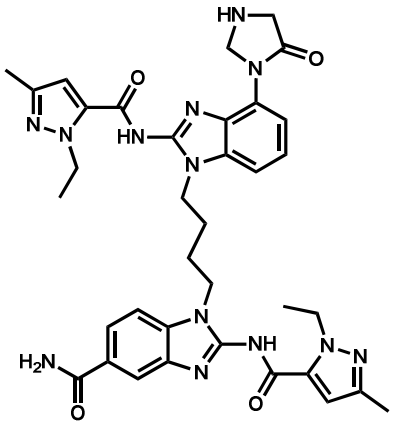
			2,8 Hz, 6 H)	
Ejemplo 132	1-(4-(4-(2-(Dimetilamino)-*N*-metilacetamido)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido tris trifluoroacético 	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,8 (s. a., 1H), 9,50 (s. a., 1 H), 7,99 (s, 2 H), 7,78 (dd, *J*=8,4, 1,4 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,35 (s. a., 1 H), 7,21 - 7,33 (m, 2 H), 6,62 (s, 2 H), 4,52 - 4,63 (m, 6 H), 4,28 (m, 4 H), 3,23 (s, 3 H), 2,70 (d, *J*=4,0 Hz, 6 H), 2,11 (d, *J*=1,5 Hz, 6 H), 1,87 (s. a., 4 H), 1,28 (dt, *J*=14,1, 7,0 Hz, 6 H)	Método CLEM D: Tr = 0,79 min, $[M+H]^+$ = 750,7
Ejemplo 133	1-(4-(4-(2-(Dimetilamino)acetamido)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido tris trifluoroacético	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,82 (s. a., 1H), 12,7 (s. a., 1H), 10,91 (s, 1 H), 9,94 (s. a., 1 H), 7,97 (s, 2 H), 7,76 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 7,72 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,34 (d,	Método CLEM D: Tr = 0,80 min, $[M+2H]^+/2$= 369,0

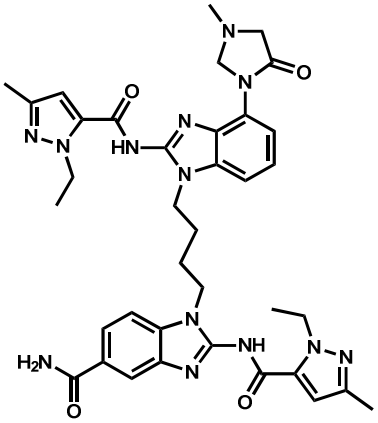
			*J*=7,8 Hz, 2 H), 7,18 - 7,28 (m, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 4,55 (q, *J*=6,8 Hz, 4 H), 4,27 (s. a., 6 H), 2,92 (s, 6 H), 2,10 (s, 6 H), 1,87 (s. a., 4 H), 1,29 (t, *J*=7,0 Hz, 6 H)	
Ejemplo 134	2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(2-hidroxiacetamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido bis trifluoroacético 	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,83 (s. a., 1 H), 12,52 (s. a., 1 H), 10,32 (s. a., 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,97 (s. a., 1 H), 7,76 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 7,34 (s. a., 1 H), 7,30 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,16 - 7,23 (m, 1 H), 6,61 (s, 2 H), 4,50 - 4,62 (m, 4 H), 4,27 (s. a., 4 H), 4,14 (s, 2 H), 2,68 (s. a., 1 H), 2,11 (s, 6 H), 1,87 (s. a., 4 H), 1,30 (q, *J*=7,0 Hz, 6H)	Método CLEM D: Tr = 0,86 min, $[M+2H]^+$/ 2= 355,4
Ejemplo 135	2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ	Método CLEM D:

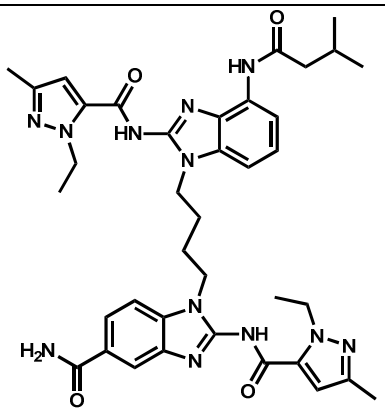
	metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(*N*-metil-2-(metilamino)acetamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido tris trifluoroacético 		ppm 12,83 (s. a., 1 H), 8,61 (s. a., 1 H), 7,91 - 8,04 (m, 2 H), 7,77 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,63 (s. a., 1 H), 7,44 - 7,59 (m, 2 H), 7,19 - 7,40 (m, 3 H), 6,55 - 6,64 (m, 2 H), 4,48 - 4,63 (m, 4 H), 4,26 (s. a., 6 H), 3,33 (s, 1 H), 3,24 (s, 2 H), 2,63 - 2,71 (m, 1 H), 2,44 (t, *J*=5,1 Hz, 2 H), 2,05 - 2,19 (m, 6 H), 1,76 - 1,95 (m, 4 H), 1,28 (q, *J*=6,7 Hz, 6 H)	Tr = 0,79 min, $[M+2H]^+$/ 2= 369,0
Ejemplo 136	1-(4-(4-(Aminometil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido tris trifluoroacético	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,82 (s. a., 1 H), 12,53 (s. a., 1 H), 8,05 (s. a., 3 H), 7,97 (s, 2 H), 7,76 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 7,55 (t, *J*=8,5 Hz, 2 H), 7,25 - 7,39 (m, 3 H), 6,61 (s, 2 H), 4,56 (d, *J*=7,0 Hz, 4 H), 4,38 (m, 2 H), 4,27 (s. a., 4	Método CLEM D: Tr = 0,76 min, $[M+2H]^+$/ 2= 333,4

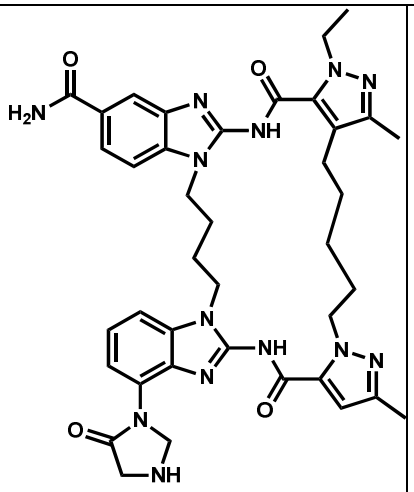
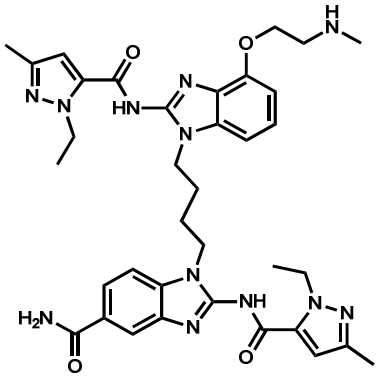
			H), 2,10 (s, 6 H), 1,84 (s. a., 4 H), 1,21 - 1,36 (m, 6 H)	
Ejemplo 137	2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(2-(metilamino)acetamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido tris trifluoroacético 	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,80 (s. a., 1 H), 12,54 (s. a., 1 H), 10,86 (s. a., 1 H), 8,88 (s. a., 2 H), 7,97 (s, 2 H), 7,76 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 7,69 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 7,53 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,33 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 7,19 - 7,27 (m, 1 H), 6,59 (s, 2 H), 4,55 (q, J=7,0 Hz, 4 H), 4,26 (m, 4 H), 4,08 (t, J=5,5 Hz, 2 H), 2,63 - 2,72 (m, 3 H), 2,10 (s, 6 H), 1,87 (s. a., 4 H), 1,29 (t, J=7,0 Hz, 6 H)	Método CLEM D: Tr = 0,79 min, $[M+2H]^+$/ 2= 362,0
Ejemplo 138	2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,83 (s. a.,	Método CLEM D: Tr = 0,86

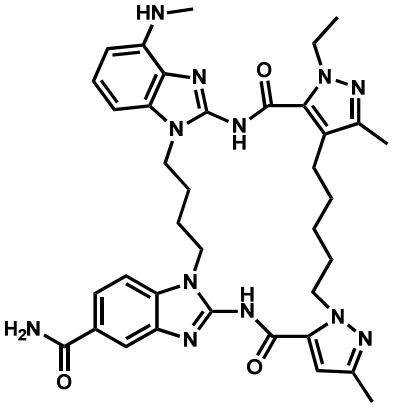
	4-(2-hidroxi-*N*-metilacetamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido bis trifluoroacético 		2 H), 7,99 (d, *J*=1,3 Hz, 1 H), 7,96 (s. a., 1 H), 7,76 (dd, *J*=8,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,54 (s. a., 2 H), 7,33 (s. a., 1 H), 7,26 (t, *J*=7,9 Hz, 1 H), 7,19 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H), 6,61 (s. a., 2 H), 4,45 - 4,63 (m, 4 H), 4,25 (s. a., 4 H), 3,44 - 3,86 (s. a., 2 H), 3,29 (s. a., 1 H), 3,18 (s. a., 3 H), 2,11 (s. a., 3 H), 2,10 (s. a., 3 H), 1,86 (s. a., 4 H), 1,21 - 1,35 (m, 6 H)	min, $[M+2H]^+$/ 2= 362,4
Ejemplo 139	1-(4-(4-(2-Aminoacetamido)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,82 (s. a., 1H), 12,6 (s. a., 1H), 10,81 (s, 1 H), 8,20 (s. a., 3 H), 7,97 (d, *J*=1,3 Hz, 2 H), 7,76 (dd, *J*=8,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J*=8,0 Hz, 2 H),	Método CLEM D: Tr = 0,79 min, $[M+H]^+$ = 708,6

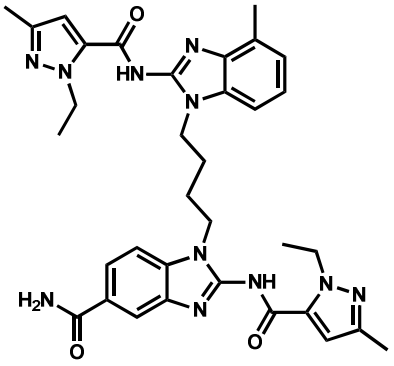
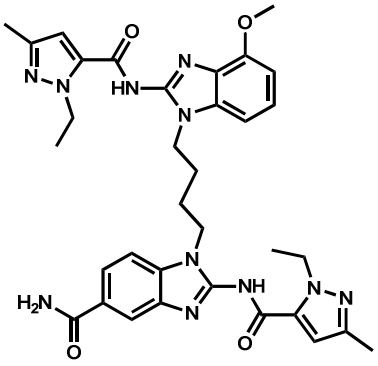
			7,19 - 7,28 (m, 1 H), 6,59 (s, 2 H), 4,55 (q, *J*=7,0 Hz, 4 H), 4,26 (d, *J*=6,3 Hz, 4 H), 3,85 - 4,02 (m, 2 H), 2,10 (s, 6 H), 1,87 (s. a., 4 H), 1,29 (t, *J*=7,2 Hz, 6 H)	
Ejemplo 140	2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(5-oxoimidazolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,7 (s. a., 1H), 12,4 (s. a., 1H), 7,96 (s, 2 H), 7,74 (dd, *J*=8,4, 1,3 Hz, 1 H), 7,51 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,35 (s. a., 1 H), 7,23 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H), 6,98 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 4,86 (s. a., 2 H), 4,46 - 4,64 (m, 4 H), 4,26 (s. a., 4 H), 3,73 (s. a., 1 H), 3,55 (s. a., 2 H), 2,10 (s, 6 H), 1,87 (s. a., 4 H), 1,21 - 1,38 (m, 6 H)	Método CLEM E: Tr = 0,73 min, $[M+H]^+$ = 720,9

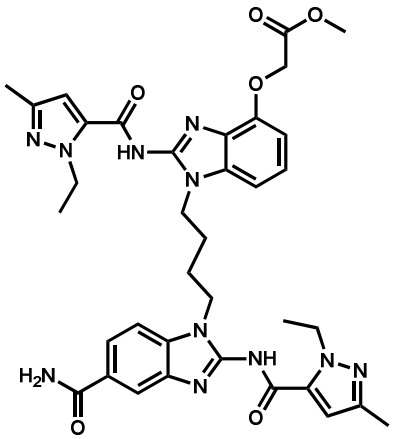
Ejemplo 141	2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(3-metil-5-oxoimidazolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,81 (s. a., 1 H), 12,24 (s. a., 1 H), 7,97 (s, 2 H), 7,75 (dd, J=8,4, 1,3 Hz, 1 H), 7,53 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,41 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,34 (s. a., 1 H), 7,25 (t, J=8,1 Hz, 1 H), 7,00 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,59 (s. a., 1 H), 4,66 (s. a., 2 H), 4,48 - 4,61 (m, 4 H), 4,27 (s. a., 4 H), 3,51 (s. a., 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,10 (s, 6 H), 1,80 - 1,93 (m, 4 H), 1,22 - 1,36 (m, 6 H)	Método CLEM D: Tr = 0,82 min, $[M+H]^+$ = 734,6
Ejemplo 142	2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(3-metilbutanamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,82 (s. a., 1 H), 12,53 (s, 1 H), 10,36 (s, 1 H), 7,91 - 8,01 (m, 2 H), 7,76 (dd, J=8,4, 1,3 Hz, 1 H), 7,65 (d, J=8,1 Hz, 1 H),	Método CLEM E: Tr = 0,99 min, $[M+H]^+$ = 736,1

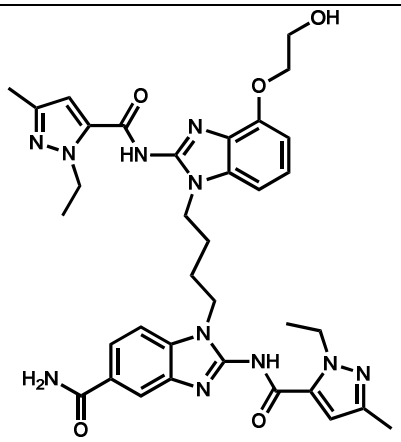
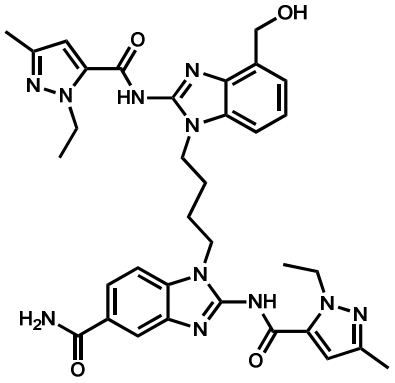
			7,54 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H), 7,34 (s. a., 1 H), 7,22 - 7,30 (m, 1 H), 7,12 - 7,21 (m, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 4,56 (q, *J*=7,0 Hz, 4 H), 4,18 - 4,32 (m, 4 H), 2,33 (d, *J*=7,1 Hz, 2 H), 2,15 (m, 1 H), 2,09 (s, 6 H), 1,86 (s. a., 4 H), 1,29 (td, *J*=7,0, 4,6 Hz, 6 H), 0,98 (d, *J*=6,6 Hz, 6 H)	
Ejemplo 143	8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-23-(5-oxoimidazolidin-1-il)-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]-imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo-[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3-carboxamida	Método 13.	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,02 (s, 1 H), 7,98 (s. a., 1 H), 7,82 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,28 - 7,40 (m, 2 H), 7,06 (s. a., 1 H), 6,55 (s. a., 1 H), 4,87 (s. a., 2 H), 4,74 (s. a., 2 H), 4,47 (q, *J*=7,3 Hz, 2 H), 4,24 (s. a., 4 H), 3,55 (s. a., 2 H), 2,82 (s. a., 2 H),	Método CLEM C: Tr = 0,83 min, $[M+H]^+$ = 760,4

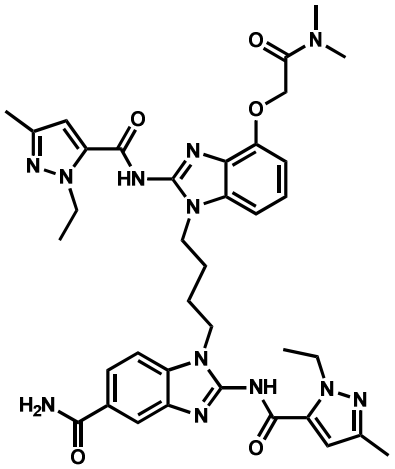
			2,16 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 1,92 (s. a., 4 H), 1,81 (s. a., 2 H), 1,49 (s. a., 2 H), 1,38 (s. a., 2 H), 1,30 (t, *J*=6,9 Hz, 3 H)	
Ejemplo 144	2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(2-(metilamino)etoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida 	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,81 (s. a., 1 H), 11,98 (s. a., 1 H), 8,90 (s. a., 2 H), 7,97 (s, 2 H), 7,76 (dd, *J*=8,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H), 7,35 (s. a., 1 H), 7,14 - 7,22 (m, 2 H), 6,91 (dd, *J*=6,1, 2,9 Hz, 1 H), 6,59 (s, 2 H), 4,55 (q, *J*=6,7 Hz, 4 H), 4,37 (t, *J*=4,4 Hz, 2 H), 4,25 (d, *J*=7,6 Hz, 4 H), 3,39 (s, 3 H), 2,71 (t, *J*=5,1 Hz, 3 H), 2,10 (s, 6 H), 1,85 (s. a., 4	Método CLEM C: Tr = 0,79 min, $[M+H]^+$ = 709,4

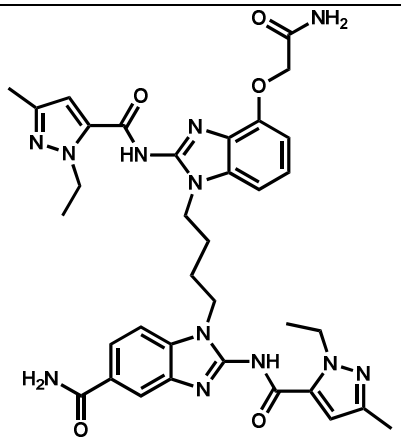
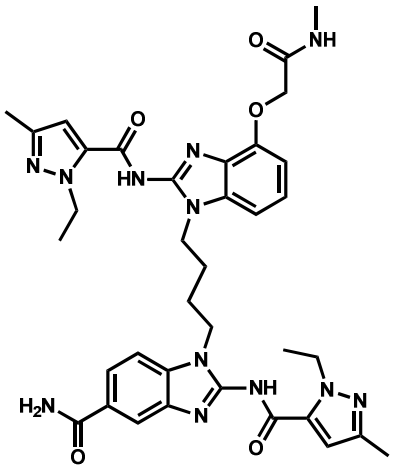
			H), 1,28 (td, *J*=7,1, 5,1 Hz, 6 H)	
Ejemplo 145	8-etil-10,18-dimetil-4-(metilamino)-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo-[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-24-carboxamida 	Método 13	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,92 (s. a., 1 H) 12,45 (s, 1 H) 8,02 (s. a., 2 H) 7,84 (d, *J*=8,56 Hz, 1 H) 7,66 (d, *J*=8,31 Hz, 1 H) 7,39 (s. a., 1 H) 7,12 (t, *J*=8,07 Hz, 1 H) 6,72 - 6,86 (m, 2 H) 6,58 (s, 1 H) 6,39 (d, *J*=8,07 Hz, 1 H) 4,75 (s. a., 2 H) 4,48 (q, *J*=7,01 Hz, 2 H) 4,27 (s. a., 2 H) 4,16 (s. a., 2 H) 2,82 (d, *J*=4,65 Hz, 4 H) 2,74 - 2,79 (m, 1 H) 2,16 (s, 3 H) 2,08 (s, 3 H) 1,89 (s. a., 4 H) 1,80 (s. a., 2 H) 1,48 (s. a., 2 H) 1,37 (s. a., 2 H) 1,30 (t, *J*=6,97 Hz, 3 H)	Método CLEM D: Tr = 1,01 01 min, $[M+H]^+$ = 705,4
Ejemplo 146	2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 1,29 (m, 6	Método CLEM C: Tr = 0,98

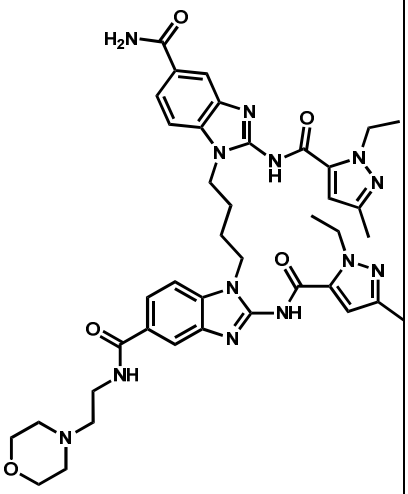
	4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido 2-trifluoroacético 		H) 1,85 (s. a., 4 H) 2,07 - 2,19 (m, 6 H) 4,25 (d, *J*=7,83 Hz, 4 H) 4,55 (quin, *J*=6,69 Hz, 4 H) 6,59 (s, 2 H) 7,01 - 7,19 (m, 2 H) 7,30 - 7,41 (m, 2 H) 7,53 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,75 (dd, *J*=8,46, 1,39 Hz, 1 H) 7,92 - 8,05 (m, 2 H) 12,83 (s. a., 2 H)	min, $[M+H]^+$ = 650,5
Ejemplo 147	2-((1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)acetato de metilo, sal del ácido 2-trifluoroacético 	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 1,22 - 1,34 (m, 6 H) 1,85 (s. a., 4 H) 2,11 (d, *J*=1,00 Hz, 6 H) 3,94 (s, 3 H) 4,24 (d, *J*=9,29 Hz, 4 H) 4,45 - 4,60 (m, 4 H) 6,56 - 6,64 (m, 2 H) 6,90 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H) 7,12 - 7,23 (m, 2 H) 7,33 (s. a., 1 H) 7,51 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H) 7,75 (dd, *J*=8,53, 1,51 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J*=1,51	Método CLEM D: Tr = 1,03 min, $[M+H]^+$ = 666,5

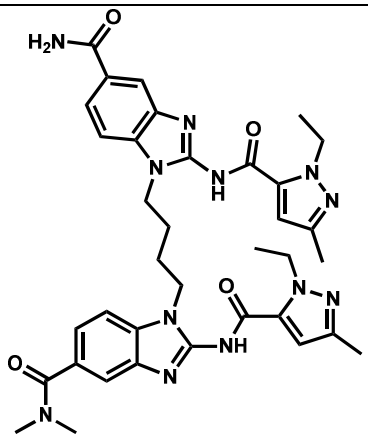
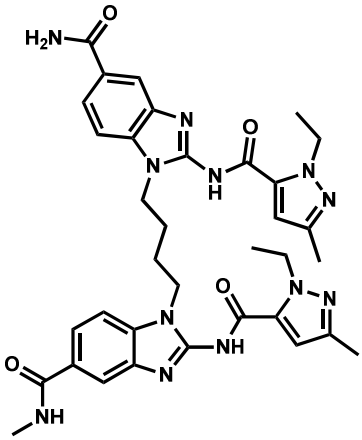
			Hz, 2 H) 12,80 (s. a., 2 H)	
Ejemplo 148	2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido 2-trifluoroacético 	Método 16	RMN ^{1}H (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 1,29 (m, 6 H) 1,86 (s. a., 4 H) 2,11 (s, 6 H) 3,71 (s, 3 H) 4,25 (s. a., 4 H) 4,56 (q, *J*=7,01 Hz, 4 H) 6,58 - 6,65 (m, 2 H) 5,00 (s, 2 H) 6,88 (s. a., 1 H) 7,12 - 7,22 (m, 2 H) 7,30 (s. a., 1 H) 7,51 (d, *J*=8,31 Hz, 1 H) 7,75 (dd, *J*=8,44, 1,59 Hz, 1 H) 7,90 - 8,00 (m, 2 H) 12,79 (s. a., 2 H)	Método CLEM D: Tr = 0,97 min, $[M+H]^+$ = 724,5
Ejemplo 149	2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(2-hidroxietoxi)-1 H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido 2-trifluoroacético	Método 16	RMN ^{1}H (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 1,20 - 1,39 (m, 6 H) 1,85 (s. a., 4 H) 2,10 (d, *J*=1,96 Hz, 6 H) 3,74 - 3,82 (m, 3 H) 4,13 (t, *J*=4,52 Hz, 2 H) 4,20 - 4,31 (m, 4 H) 4,48 - 4,61 (m, 4 H) 6,60 (s, 2 H) 6,87 (d, *J*=7,58	Método CLEM D: Tr = 0,90 min, $[M+H]^+$ = 696,4

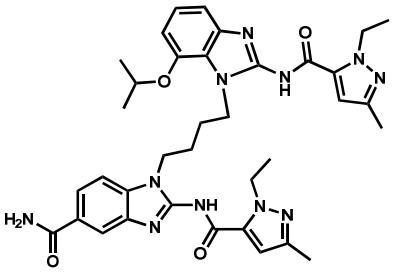
			Hz, 1 H) 7,10 - 7,20 (m, 2 H) 7,34 (s. a., 1 H) 7,53 (d, *J*=8,31 Hz, 1 H) 7,75 (dd, *J*=8,56, 1,47 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J*=1,47 Hz, 2 H) 12,11 (s. a., 1 H) 12,83 (s. a., 2 H)	
Ejemplo 150	2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido 2-trifluoroacético 	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 1,24 - 1,35 (m, 6 H) 1,87 (s. a., 4 H) 2,00 - 2,14 (m, 6 H) 4,27 (d, *J*=4,65 Hz, 4 H) 4,56 (quin, *J*=7,21 Hz, 4 H) 4,83 (s, 2 H) 6,60 (d, *J*=8,56 Hz, 2 H) 7,06 - 7,12 (m, 1 H) 7,14 - 7,23 (m, 1 H) 7,31 (s. a., 1 H) 7,41 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J*=8,31 Hz, 1 H) 7,75 (dd, *J*=8,56, 1,47 Hz, 1 H) 7,89 - 8,01 (m, 2 H) 12,17 (s. a., 1 H) 12,80 (s. a., 2 H)	Método CLEM D: Tr = 0,89 min, $[M+H]^+$ = 666,5
Ejemplo	1-(4-(4-(2-(dimetilamino)-2-	Método	RMN ^{1}H (400	Método

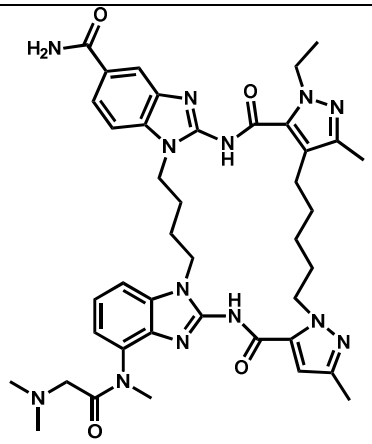
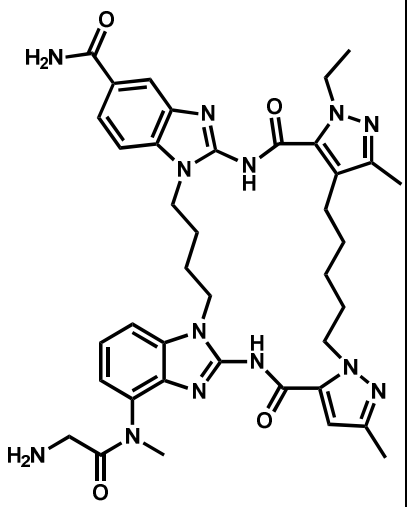
151	oxoetoxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	16	MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 1,18 - 1,38 (m, 6 H)) 1,80 - 1,94 (m, 4 H) 2,11 (s, 6 H) 2,85 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H) 4,26 (d, *J*=10,27 Hz, 4 H) 4,49 - 4,64 (m, 4 H) 5,02 (s, 2 H) 6,60 (d, *J*=9,29 Hz, 2 H) 6,81 - 6,92 (m, 1 H) 7,10 - 7,20 (m, 2 H) 7,30 (s. a., 1 H) 7,52 (d, *J*=8,31 Hz, 1 H) 7,75 (dd, *J*=8,44, 1,35 Hz, 1 H) 7,87 - 8,03 (m, 2 H) 12,09 (s. a., 1 H) 12,80 (s, 1 H)	CLEM E: Tr = 0,88 min, $[M+H]^+$ = 737,5
Ejemplo 152	1-(4-(4-(2-amino-2-oxoetoxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido 2-trifluoroacético	Método 16	RMN ^{1}H (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) d ppm 1,26 - 1,33 (m, 6 H) 1,86 (s. a., 4 H) 2,07 - 2,14 (m, 6 H) 4,25 (d, *J*=9,54 Hz, 6 H) 4,51 - 4,60 (m, 4 H) 6,59 (d, *J*=7,09 Hz, 1 H) 6,86 (dd, *J*=5,62, 3,42 Hz, 1 H) 7,13 - 7,16	Método CLEM D: Tr = 0,86 min, $[M+H]^+$ = 709,4

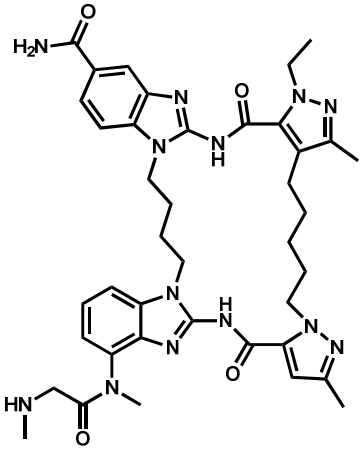
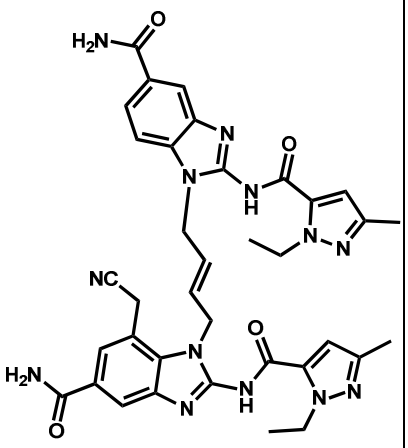
			(m, 2 H) 7,30 (s. a., 1 H) 7,50 - 7,59 (m, 2 H) 7,76 (dd, *J*=8,31, 1,47 Hz, 1 H) 7,89 - 8,01 (m, 2 H) 8,44 (s. a., 1 H) 12,77 (s. a., 2 H)	
Ejemplo 153	2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(2-(metilamino)-2-oxoetoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 16	RMN ^{1}H (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) d ppm 1,25 - 1,35 (m, 6 H) 1,86 (s. a., 4 H) 2,04 - 2,18 (m, 6 H) 2,75 (d, *J*=4,40 Hz, 3 H) 4,25 (s. a., 4 H) 4,52 - 4,63 (m, 7 H) 6,54 - 6,63 (m, 2 H) 6,84 - 6,90 (m, 1 H) 7,16 (d, *J*=4,65 Hz, 2 H) 7,31 (s. a., 1 H) 7,53 (d, *J*=8,31 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J*=8,31 Hz, 1 H) 7,90 - 8,01 (m, 2 H) 8,64 (d, *J*=4,40 Hz, 1 H) 12,31 (s. a., 1 H) 12,80 (s. a., 1 H)	Método CLEM D: Tr = 0,89 min, $[M+H]^+$ = 723,5
Ejemplo 154	1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ	Método CLEM C:

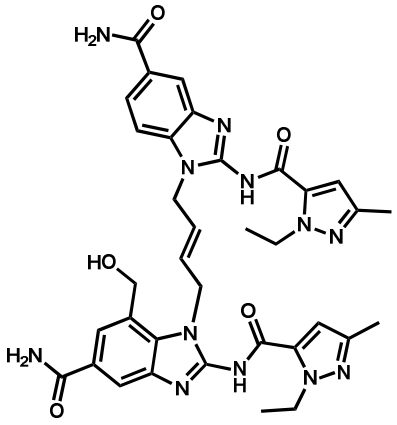
	1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(2-morfolinoetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido 3-trifluoroacético 		ppm 9,66 (s. a., 1 H) 8,70 - 8,77 (m, 1 H) 7,98 (s, 3 H) 7,68 - 7,81 (m, 2 H) 7,57 (dd, *J* = 19,20, 8,34 Hz, 2 H) 7,38 (s. a., 1 H) 6,61 (d, *J*=9,60 Hz, 2 H) 4,51 - 4,66 (m, 4 H) 4,29 (s. a., 4 H) 4,03 (d, *J*=11,87 Hz, 2 H) 3,54 - 3,75 (m, 6 H) 3,35 (s. a., 2 H) 3,16 (d, *J*=9,60 Hz, 2 H) 2,07 - 2,13 (m, 1 H) 2,11 (s, 6 H) 1,88 (s. a., 4 H) 1,31 (m, *J*=7,07 Hz, 6 H).	Tr = 0,75 min, $[M+H]^+$ = 792,7
Ejemplo 155	1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N,N-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 12,73 - 12,87 (m, 2 H) 7,97 (s, 1 H) 7,75 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,48 - 7,58 (m, 3 H) 7,34 (s. a., 1 H) 7,24 (dd, *J*=8,34, 1,26 Hz, 1 H) 6,60 (d, *J*=9,60 Hz, 2 H) 4,56 (d, *J*=7,07	Método CLEM C: Tr = 0,86 min, $[M+H]^+$ = 707,7

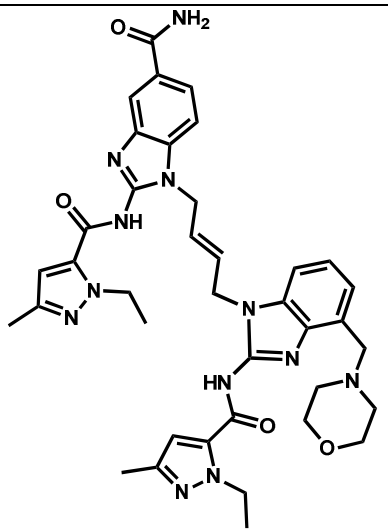
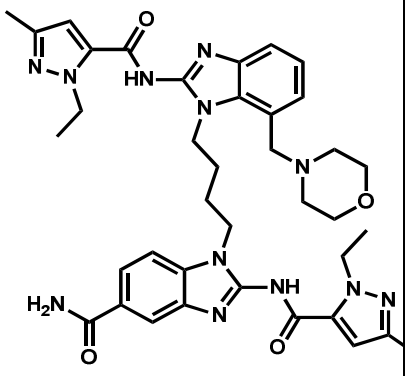
			Hz, 4 H) 4,27 (d, *J*=6,32 Hz, 4 H) 2,95 (s. a., *J*=15,66 Hz, 6 H) 2,09 (d, *J*=1,77 Hz, 6 H) 1,87 (s. a., 4 H) 1,30 (m, *J*=7,07 Hz, 6 H) 1,23 (s, 1 H)	
Ejemplo 156	1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido 2-trifluoroacético 	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 12,84 (s. a., 2 H) 8,41 (d, *J*=4,55 Hz, 1 H) 7,95 (d, *J*=14,15 Hz, 3 H) 7,75 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,54 (dd, *J*=8,46, 2,65 Hz, 2 H) 7,34 (s. a., 1 H) 6,59 (s, 2 H) 4,56 (q, *J*=6,99 Hz, 4 H) 4,27 (s. a., 4 H) 2,79 (d, *J*=4,29 Hz, 3 H) 2,09 (s, 6 H) 1,86 (s. a., 4 H) 1,29 (t, *J*=6,95 Hz, 6 H)	Método CLEM C: Tr = 0,80 min, $[M+H]^+$ = 693,6
Ejemplo 157	2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-isopropoxi-	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12,78 (s. a., 2H), 8,02 - 7,92 (m,	Método CLEM A: Tr = 1,518 min,

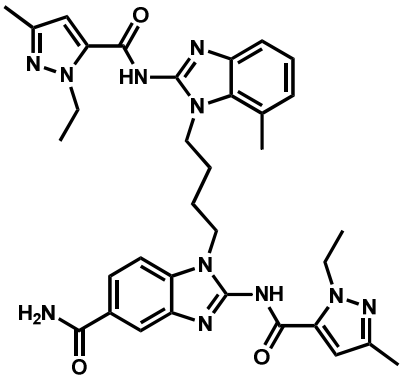
	1Hbenzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 		2H), 7,75 (dd, *J* = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (s. a., 1H), 7,14 – 7,03 (m, 2H), 6,85 – 6,75 (m, 1H), 6,59 (s, 2H), 4,74 – 4,63 (m, 1H), 4,62 – 4,51 (m, 4H), 4,43 – 4,22 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,97 – 1,69 (m, 4H), 1,35 -1,23 (m, 6H), 1,15 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H)	$[M+H]^+$ = 694,5
Ejemplo 158	23-(2-(dimetilamino)-N-metilacetamido)-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-pentaazaciclohenicosina-3-carboxamida, sal del ácido trifluoroacético	Método 13	RMN ^{1}H (METANOL-d_4) δ 8,35 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,46 (s. a., 2H), 7,35 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,47-4,62 (m, 3H), 4,35 (s. a., 6H), 3,71 (s. a., 2H), 3,43 (s, 2H), 3,12 (s, 1H), 2,79-2,92 (m, 6H), 2,29 (d, J=6,3 Hz, 2H), 2,20 (s. a., 4H), 2,05 (s. a., 4H),	Método CLEM A: Tr = 0,82 min, $[M+H]^+$ = 790,6

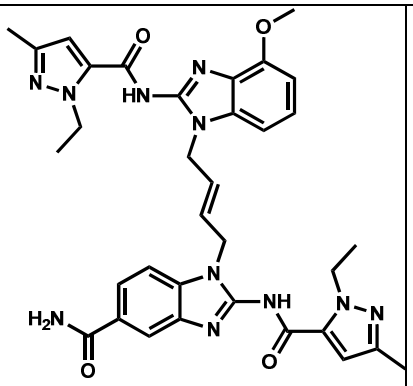
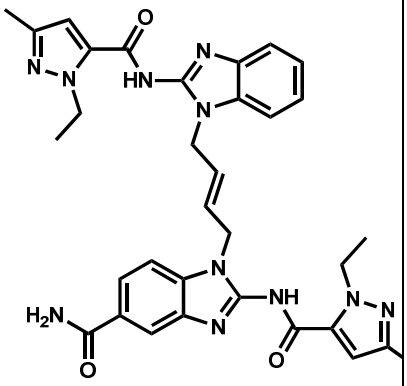
			1,90 (s. a., 6H), 1,62 (s. a., 2H), 1,32-1,45 (m, 6H)	
Ejemplo 159	23-(2-amino-N-metilacetamido)-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-pentaazaciclohenicosina-3-carboxamida 	Método 13	RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7,95-8,07 (m, 2H), 7,88 – 7,15 (m, 5H), 6,75 (s. a., 1H), 4,69 (s. a., 2H), 4,35 (s. a., 6H), 4,49 (d, J=7,1 Hz, 2H), 4,22 (s. a., 6H), 3,34 (s, 3H), 2,75-2,89 (m, 2H), 2,21 (s, 2H), 2,17 (s, 2H), 1,91 (s. a., 3H), 1,72-1,85 (m, 3H), 1,50 (s. a., 2H), 1,24-1,41 (m, 6H)	Método CLEM A: Tr = 0,81 min, $[M+H]^+$ = 762,7
Ejemplo 160	8-etil-10,18-dimetil-23-(N-metil-2-(metilamino)acetamido)-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,2	Método 13	RMN ^{1}H (METANOL-d_4) δ 7,99 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,72 (d,	Método CLEM A: Tr = 0,80 min,

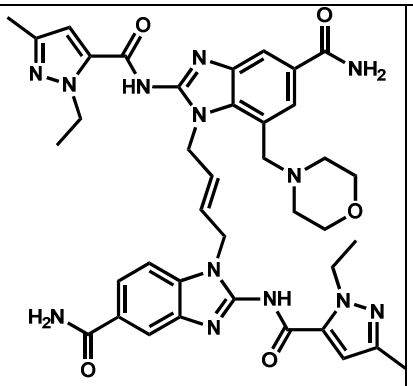
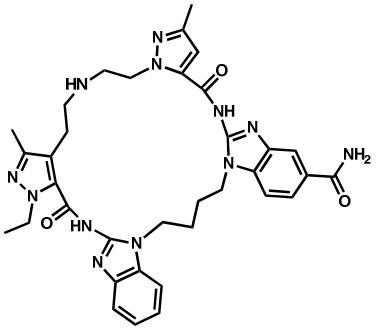
	9,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-pentaazaciclohenicosina-3-carboxamida, sal del ácido trifluoroacético 		1H), 7,46 (s. a., 2H), 7,35 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,47-4,62 (m, 3H), 4,35 (s. a., 6H), 3,71 (s. a., 2H), 3,43 (s, 2H), 3,12 (s, 1H), 2,79-2,92 (m, 3H), 2,29 (d, J=6,3 Hz, 2H), 2,20 (s. a., 4H), 2,05 (s. a., 6H), 1,90 (s. a., 6H), 1,62 (s. a., 2H), 1,32-1,45 (m, 6H)	$[M+H]^+$ = 776,6
Ejemplo 161	(E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-(cianometil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 9	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (s. a., 2H), 8,12 – 7,80 (m, 4H), 7,73 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,48 – 7,30 (m, 3H), 6,55 (s, 2H), 6,01 – 5,94 (m, 1H), 5,62 - 5,54 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,56 - 4,46 (m, 4H), 4,34 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,29 – 1,23 (m, 6H)	Método CLEM A: Tr = 1,29 min, $[M+H]^+$ = 716,4

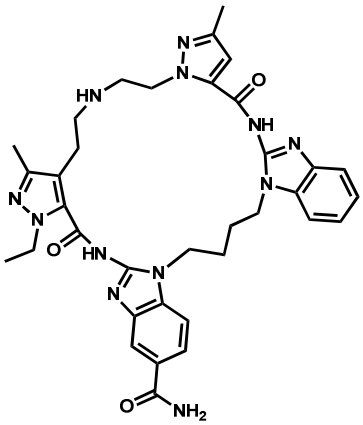
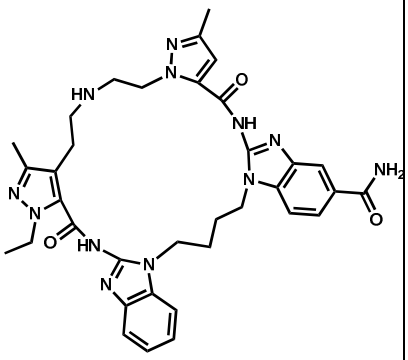
Ejemplo 162	(E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1Hpirazol-5-carboxamido)-7-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 9	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,92 (s. a., 2H), 8,02 – 7,91 (m, 4H), 7,72 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H) 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (s. a., 2H), 6,52 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 5,98 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,51 (dd, J = 13,2, 8,0 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,81 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,55 – 4,48 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,29 – 1,25 (m, 6H)	Método CLEM A: Tr = 1,234 min, $[M+H]^+$ = 707,9
Ejemplo 163	(E)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(morfolinometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (s. a., 2H), 9,81 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,72 - 7,23 (m, 6H), 6,56 (d, J = 15,7 Hz, 2H), 5,93 – 5,85 (m, 2H), 4,85 (s. a., 4H), 4,72 (s. a., 2H), 4,54 – 4,50 (m, 4H), 3,8 (s. a., 2H), 3,5 (s. a.,	Método CLEM A: Tr = 1,308 min, $[M+H]^+$ = 733

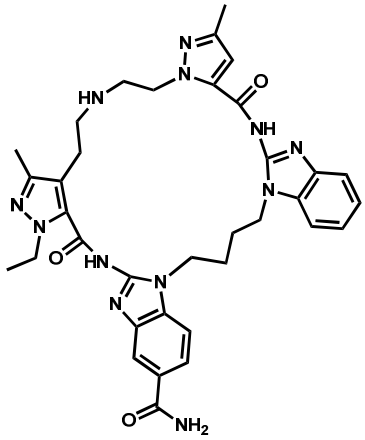
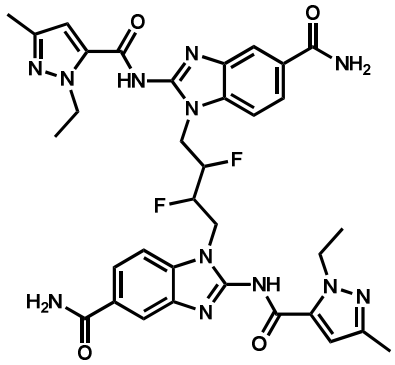
			2H), 3,26 (s. a., 4H), 2,13 (s, 6H), 1,30 – 1,22 (m, 6H)	
Ejemplo 164	2-(1-etil-3-metil-1Hpirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(morfolinometil)-1Hbenzo[d]imidazol-1-il)butil)-1Hbenzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal del ácido trifluoroacético 	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 12,84 (s, 2), 10,03 (s, 1), 7,97 (t, *J* = 4,4 Hz, 2), 7,75 (dd, *J* = 8,4, 1,3 Hz, 1), 7,66 (d, *J* = 7,6 Hz, 1), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1), 7,32 (d, *J* = 12,3 Hz, 3), 6,60 (t, *J* = 11,2 Hz, 2), 4,52 (dd, *J* = 18,6, 13,6 Hz, 8H), 4,25 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,89 (s, 2), 3,61 (s, 2H, 3,25 (s, 4H, 2,08 (d, *J* = 15,6 Hz, 6H), 1,81 (d, *J* = 22,1 Hz, 4H), 1,30 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H)	Método CLEM A: Tr = 1,329 min, $[M+H]^+$ = 735,3

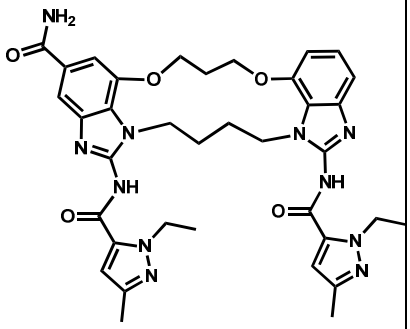
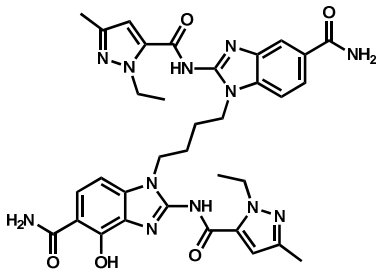
Ejemplo 165	2-(1-etil-3-metil-1Hpirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1Hpirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1Hbenzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 12,77 (s, 2H), 7,97 (t, *J* = 4,1 Hz, 2H), 7,76 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,09 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 21,8 Hz, 2H), 4,56 (dq, *J* = 14,2, 7,0 Hz, 4H), 4,39 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,28 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 3H), 2,09 (d, *J* = 14,8 Hz, 6H), 1,88 (dd, *J* = 29,7, 5,6 Hz, 4H), 1,29 (dt, *J* = 9,8, 7,1 Hz, 6H)	Método CLEM A: Tr = 1,470 min, $[M+H]^+$ = 650,3
Ejemplo 166	(E)-2-(1-etil-3-metil-1Hpirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1Hpirazol-5-carboxamido)-4-metoxi-1Hbenzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-1Hbenzo[d]imidazol-5-carboxamida	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,97 (m, 2 H), 7,72 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,43 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,14 (t, J=8,1 Hz, 1 H), 7,06 (d, J=8,0 Hz, 1 H),	Método CLEM A: Tr = 1,496 min, $[M+H]^+$ = 664,2

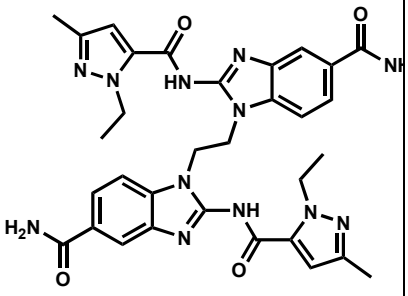
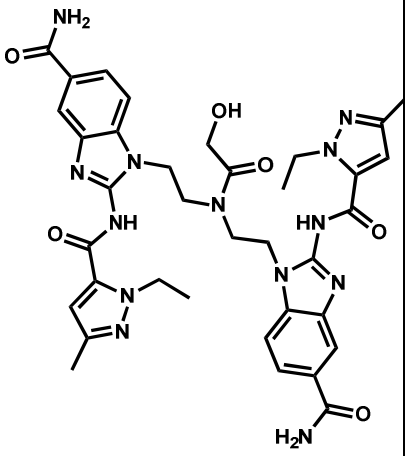
			6,89 (s, 1 H), 6,58 (m, 2 H), 5,90 (s, 2 H), 4,82 (m, 4H), 4,52 (m, 4 H), 3,94 (s, 3 H), 2,14 (s, 6 H), 1,30 - 1,24 (m, 6 H)	
Ejemplo 167	(E)-2-(1-etil-3-metil-1Hpirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1Hpirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-1Hbenzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 12,76 (a. m., 2 H), 7,96 (m, 2 H), 7,71 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,43 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,16 (m, 2H), 6,55 (d, *J*=7,4 Hz, 2 H), 5,91 (s, 2 H), 4,83 (s, 4 H), 4,53 (q, *J* = 7,1 Hz, 4 H), 2,13 (s, 6 H), 1,28 (m, 6 H)	Método CLEM A: Tr =1,447 min, $[M+H]^+$ = 634,2
Ejemplo 168	(E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1Hpirazol-5-carboxamido)-7-(morfolinometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	Método 16	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 13,10 (s. a., 2 H), 8,01 (m, 4 H), 7,75 (m, 2 H), 7,43 (m, 2 H), 7,36 (s, 1 H), 6,58 (s, 2 H),	Método CLEM A: Tr =1,255 min, $[M+H]^+$ = 776,8

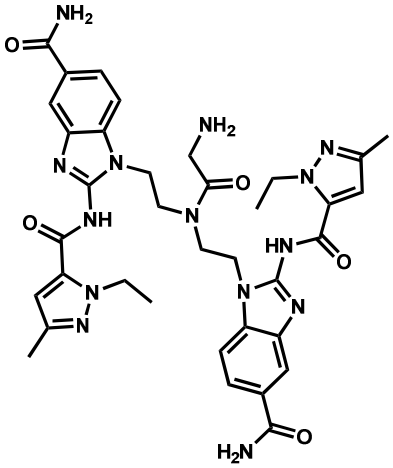
			5,92 (d, *J*=16,3 Hz, 1 H), 5,46 (d, *J*=15,6 Hz, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 4,80 (s, 2 H), 4,54 (s. a., 6 H), 2,14 (s, 6 H), 1,31 – 1,26 (m, 6 H)	
Ejemplo 169	Estructura no determinada Una o dos posibles estructuras 8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,9,15,17]-hexaazaciclohenicosina-24-carboxamida  8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,9,15,17]-hexaazaciclohenicosina-3-	Método 13	RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD-*d4*) δ ppm 8,07 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 7,89 (dd, J=8,6, 1,4 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,52 (d, J=7,4 Hz, 1 H), 7,31-7,44 (m, 3 H), 6,06 (s, 1 H), 4,87 (s. a., 2 H), 4,26 (s. a., 2 H), 4,20 (s. a., 2 H), 4,08-4,16 (m, 2 H), 3,59 (t, J=4,9 Hz, 2 H), 3,36-3,42 (m, 2 H), 3,08-3,14 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,04 (s. a., 4 H), 1,09 (t, J=7,1 Hz, 3 H)	Método CLEM A: Tr =1,270 min, $[M+H]^+$ = 677,3

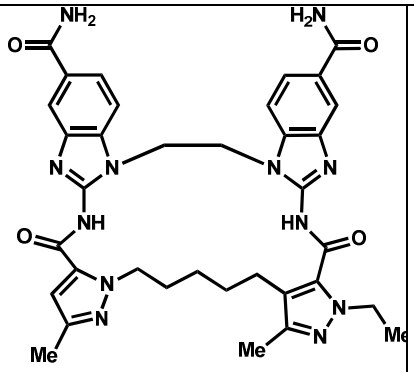
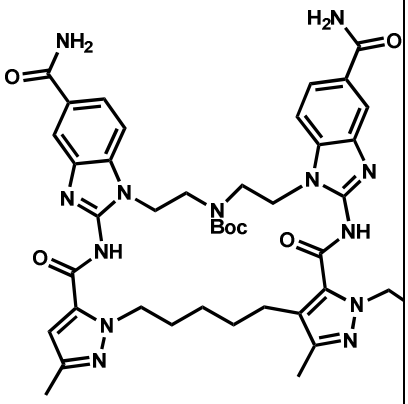
	carboxamida 			
Ejemplo 170	Estructura no determinada Una o dos posibles estructuras 8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,9,15,17]-hexaazaciclohenicosina-24-carboxamida  8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-	Método 13	RN ^{1} H (MeOD-*d4*) δ ppm 7,89-7,96 (m, 2 H), 7,52-7,61 (m, 3H), 7,34-7,43 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,85-4,94 (a. m., 2H), 4,19-4,26 (m, 1H), 4,13 (d, J=7,3 Hz, 1H), 3,57 (t, J=4,9 Hz, 2H), 3,39 (t, J=6,3 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,05 (s. a., 4H), 1,08 (t, J=7,1 Hz, 3H)	Método CLEM A: Tr =1,289 min, $[M+H]^+$ = 677,2

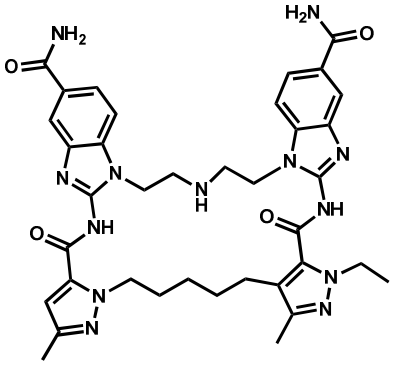
	p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,9,15,17]-hexaazaciclohenicosina-3-carboxamida 			
Ejemplo 171	1,1'-(2,3-difluorobutano-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) 	Método 15	RMN ^{1}H (DMSO-*d6*) δ ppm 12,95 (s, 2 H), 8,03 (s, 2 H), 8,00 (s. a., 2 H), 7,82 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 7,59 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 7,36 (s. a., 2 H), 6,67 (s, 2 H), 4,80 - 4,92 (m, 2 H), 4,59 (q, J=7,2 Hz, 4 H), 2,06 (s, 6 H), 1,33 (t, J=7,1 Hz, 6 H)	Método CLEM A: Tr =1,268 min, $[M+H]^+$ = 715,2
Ejemplo 172	N,N'-(4-carbamoil-8,9,16,17,18,19- hexahidro-7*H*-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraaza-ciclopentadeca[1,2,3-*cd*:11,10,9-*c'd'*]diindene-1,15-diil)bis(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-	Método 21	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,62 - 13,07 (m, 1 H), 8,02 (s. a., 1 H), 7,67 (s, 1 H),	Método CLEM D: Tr = 1,05 min, $[M+H]^+$ = 708,9

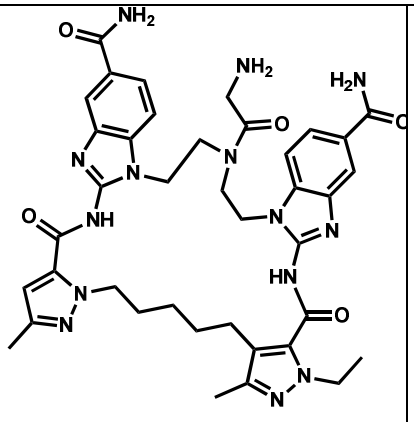
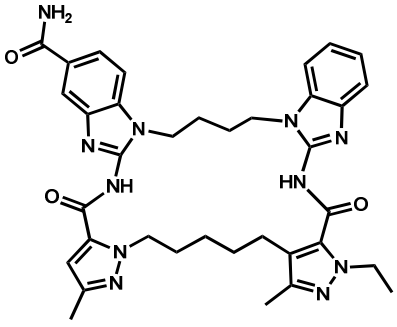
	5-carboxamida), sal del ácido 2-trifluoroacético 		7,45 (s, 1 H), 7,38 (s. a., 1 H), 7,13 - 7,21 (m, 2 H), 6,96 (dd, *J*=6,24, 3,06 Hz, 1 H), 6,59 (d, *J*=10,51 Hz, 2 H), 4,54 - 4,67 (m, 6 H), 4,32 - 4,53 (m, 10 H), 2,30 - 2,36 (m, 1 H), 2,14 - 2,25 (m, 1 H), 2,08 - 2,14 (m, 6 H), 2,05 (s. a., 3 H), 1,26 - 1,39 (m, 6 H)	
Ejemplo 173	2,2,2-trifluoroacetato de 1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 9	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,88 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 4,68-4,59 (m, 4H), 4,29-4,26 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,05 (s, 4H), 1,42-1,38 (m, 6H)	Método CLEM A: Tr = 1,362 min, $[M+H]^+$ = 695,6
Ejemplo	1,1'-(Ethane-1,2-diil)bis(2-(1-etil-	Método	RMN ^{1}H (400	Método

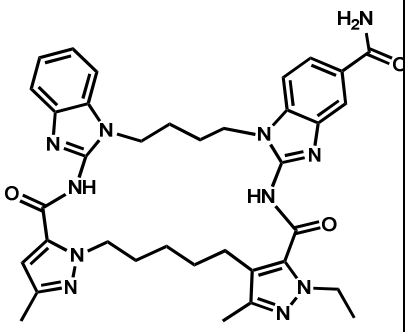
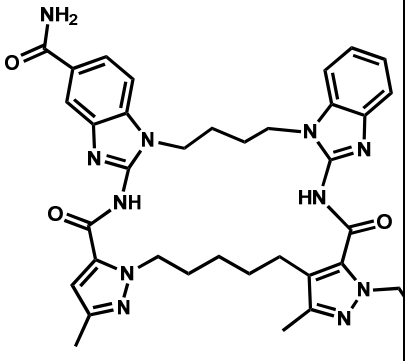
174	3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxamida) 	15	MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,53 (s, 2H), 8,01 (s, 2H), 7,9 (s, 2H), 7,89 (s, 2H), 7,59 (s, 2H), 7,35 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,43 (q, *J* = 6,7 Hz, 4H), 1,95 (s, 6H), 1,24 (t, *J* = 8,0 Hz, 6H)	CLEM A: Tr = 1,25 min, $[M+H]^+$ = 651,2
Ejemplo 175	1-(2-(*N*-(2-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)etil)-2-hidroxiacetamido)etil)-2-(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxamida 	Método 16	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,86 (s, 1H), 12,77 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,51-7,54-7,48 (m, 2H), 7,35-7,32 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,59-4,51 (m, 4H), 4,41-4,38 (m, 4H), 3,85 – 4,82 (m, 2H), 3,70 – 3,64 (m, 4H), 2,09-2,08 (m, 5H), 1,33 – 1,30 (m, 5H)	Método CLEM A: Tr = 1,23 min, $[M+H]^+$ = 751,9
Ejemplo 176	1-(2-(2-Amino-*N*-(2-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1*H*-	Método 15	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ	Método CLEM A:

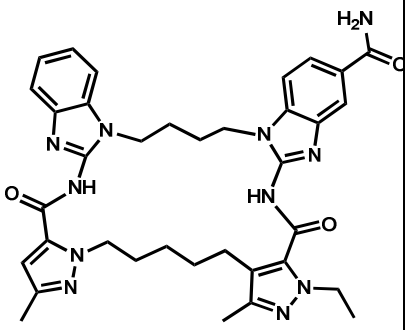
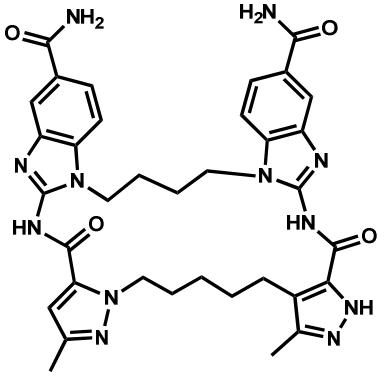
	pirazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)etil)acetamido)etil)-2-(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxamida 		ppm 12,91 (s, 2H), 8,03-7,99 (m, 6H), 7,81-7,78 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,60-4,50 (m, 6H), 4,42 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,95 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,95 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,56 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 2,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 5H), 1,34-1,30 (m, 5H)	Tr = 1,16 min, $[M+H]^+$ = 750,7
Ejemplo 177	8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29-dodecahidrobenzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*f*]dipirazolo[5,1-*j*:4',3'-*q*][1,3,6,8,11]pentaazaciclononadecine-3,24-dicarboxamida	Método 19	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,74 (s, 2H), 8,06-7,90 (m, 4H), 7,61 (s, 2H), 7,34 (s, 2H), 6,90 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,69 (s, 4H), 4,56 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,69 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 2,11 (d, *J* = 22,2 Hz, 6H), 1,87 (s, 2H), 1,58 (s, 2H), 1,34 (s,	Método CLEM A: Tr = 1,299 min, $[M+H]^+$ = 691,2

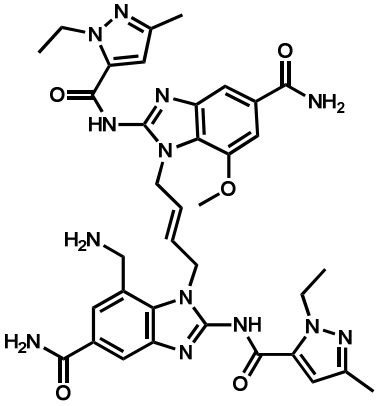
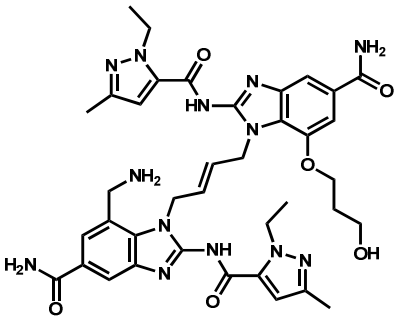
			2H), 1,21 (dd, *J* = 15,2, 8,2 Hz, 3H)	
Ejemplo 178	3,24-dicarbamoil-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,31,32-dodecahidro-1*H*-benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*i*]dipirazolo[5,1-*m*:4',3'-*t*][1,3,6,9,11,14]hexaazaciclodocosine-30-carboxilato 	Método 19	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,01-7,95 (m, 2H), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,50-7,36 (m, 2H), 6,72-6,59 (m, 1H), 4,76 (t, *J*= 6 Hz, 1H), 4,65 (t, *J*= 6Hz, 1H), 4,45-4,42 (m, 4H), 4,32 (s, 1H), 3,78-3,65 (m, 4H), 2,84 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 2,71 (d, *J*= 8Hz, 2H), 2,27 (s, 1H), 2,72-2,20 (m, 2H), 2,16 (s, 1H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,52-1,43 (m, 2H), 1,37-1,32 (m, 3H), 1,23-1,16 (m, 2H), 0,80 (s, 4H), 0,72 (s, 3H)	Método CLEM A: Tr = 1,356 min, $[M+H]^+$ = 834,7

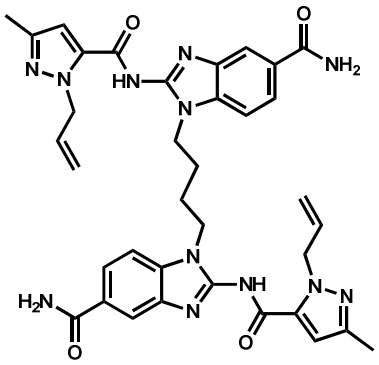
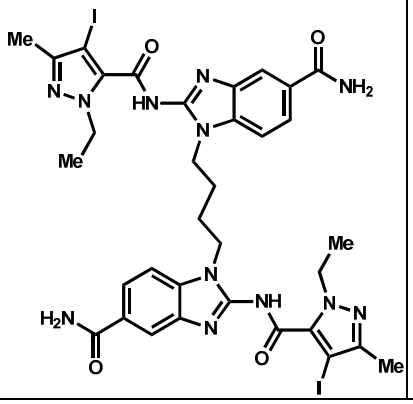
Ejemplo 179	8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-tetradecahidro-1*H*-benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*i*]dipirazolo[5,1-*m*:4',3'-*t*][1,3,6,9,11,14]hexaazaciclodocosine-3,24-dicarboxamida, sal del ácido trifluoroacético 	Método 19	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06-8,06 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 12 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,74-4,71 (m, 3H), 4,51 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H), 4,35 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,80-3,77 (m, 2H), 3,67 (t, *J*= 4 Hz, 2H), 2,80 (t, *J*= 8 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,46-1,39 (m, 2H), 1,33 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,26-1,18 (s, 2H)	Método CLEM A: Tr = 1,23 min, $[M+H]^+$ = 734,0
Ejemplo 180	8-etil-30-glicil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,29,30,31,32-tetradecahidro-28*H*-benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*i*]dipirazolo[5,1-*m*:4',3'-*t*][1,3,6,9,11,14]hexaazaciclodocosina-3,24-dicarboxamida, sal del ácido trifluoroacético	Método 19	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01-7,98 (m, 2H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,65-7,50 (m, 2H), 6,67-6,53 (m, 1H), 4,76 (t, *J*= 6 Hz, 3H), 4,65 – 4,60 (m, 1H), 4,54-4,50 (m,	Método CLEM A: Tr = 1,21 min, $[M+H]^+$ = 791,6

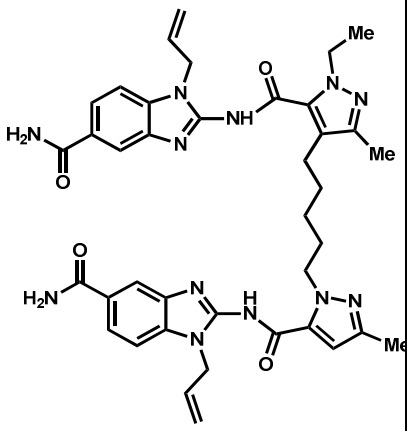
			2H), 4,44-4,41 (m, 1H), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,45-3,45 (m, 3H), 3,40-3,37 (m, 3H), 2,19 (t, *J* = 14 Hz, 3H), 2,05 (s, 1H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,36 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H), 1,29 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H), 1,19 - 1,12 (m, 2H)	
Ejemplo 181	Estructura no determinada, es uno de los siguientes compuestos: 8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-24-carboxamida  8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-	Método 19	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,03 (s, 3H), 7,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,57-7,55 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,75 (t, 2H), 4,47 (q, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,28-4,22 (m, 4H), 2,82 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,68-2,66 (m, 1H), 2,34-2,33 (m,	Método CLEM A: Tr = 1,489 min, $[M+H]^+$ = 676,9

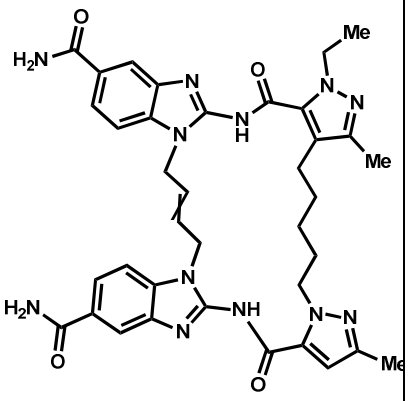
	6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]benzo[4,5]imidazo[2,1-*p*]dipirazolo[5,1-*e*:4',3'-*l*][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3-carboxamida 		1H), 2,16 (s, 2H), 2,09 (s, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,81 (s, 2H), 1,51-1,47 (m, 4H), 1,29 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,23 (s, 2H)	
Ejemplo 182	Estructura no determinada, es uno de los siguientes compuestos: 8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-24-carboxamida  8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-	Método 19	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,03-7,99 (m, 2H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,62-7,54 (m, 3H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,61-7,54 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,57-6,55 (m, 1H), 4,77-4,72 (m, 2H), 4,50-4,45 (m, 2H), 4,27-4,22 (m, 3H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,69-2,67 (m, 1H), 2,34-2,32 (m, 1H), 2,17-	Método CLEM A: Tr = 1,489 min, $[M+H]^+$ = 677,0

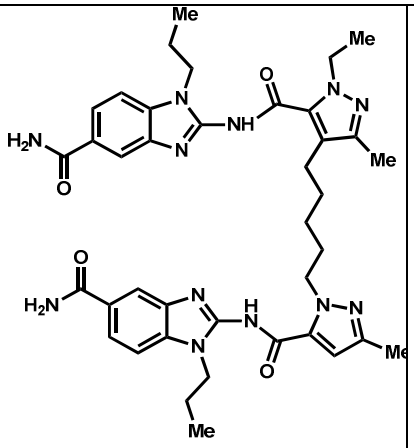
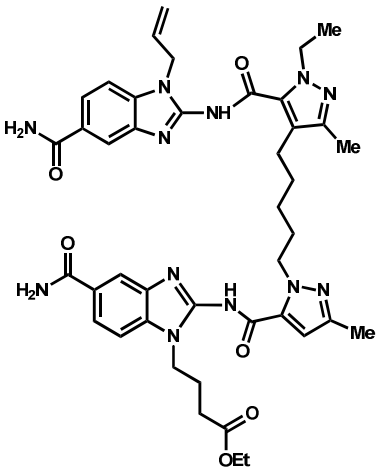
	6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]benzo[4,5]imidazo[2,1-*p*]dipirazolo[5,1-*e*:4',3'-*l*][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3-carboxamida 		2,13 (m, 3H), 2,10-2,07 (m, 3H), 1,93-1,89 (m, 3H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,51-1,46 (m, 2H), 1,40-1,35 (m, 2H), 1,29 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,24-1,22 (m, 1H)	
Ejemplo 183	10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamida 	Método 19	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 12,91 (s, 1H), 12,76 (s, 1H), 8,03 (s, 4H), 7,83 (m, 2H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,37 (s. a., 2H), 6,57 (s, 1H), 4,75 (s. a., 2H), 4,26 (s. a., 4H), 2,87 (a. S, 2H), 2,16-1,24 (m, 17H)	Método CLEM A: Tr = 1,283 min, $[M+H]^+$ = 691,2
Ejemplo 184	(E)-7-(aminometil)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-	Método 9	RMN ^{1}H (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 8,15 (s, 1H),	Método CLEM A: Tr =

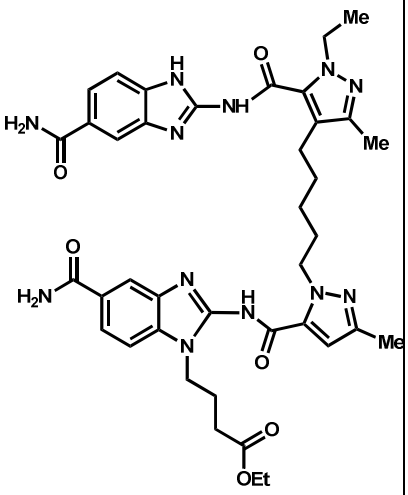
	1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 		7,95 (t, *J* = 14,8 Hz, 3H), 7,68 (d, *J* = 25,8 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 18,1 Hz, 3H), 6,52 (d, *J* = 18,5 Hz, 2H), 5,76 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 5,54 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,51 (d, *J* = 6,7 Hz, 4H), 3,95 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,10 (d, *J* = 1,8 Hz, 6H), 1,26 (td, *J* = 7,1, 4,5 Hz, 6H)	1,205 min, $[M+H]^+$ = 735,8
Ejemplo 185	(E)-7-(aminometil)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 9	RMN ^{1}H (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 8,15 (s, 1H), 7,95 (t, *J* = 17,8 Hz, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 6,52 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 5,78 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 5,56 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 4H), 4,04 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,10 (s, 6H), 1,62 (m,	Método CLEM A: Tr = 1,186min, $[M+H]^+$ = 779,8

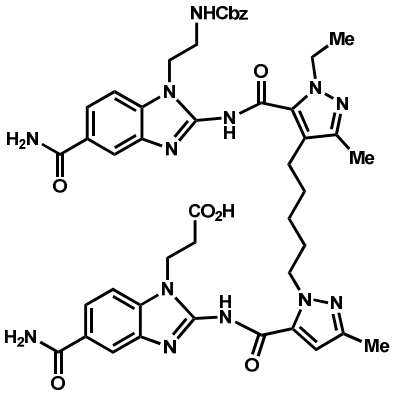
			2H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H)	
Ejemplo 186	1,1'-(butano-1,4-diil)bis(2-(1-alil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) 	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,81 (s, 2 H), 7,97 (s, 4 H), 7,76 (d, *J*=8,34 Hz, 2 H), 7,53 (d, *J*=8,34 Hz, 2 H), 7,33 (s. a., 2 H), 6,64 (s, 2 H), 5,93 - 6,05 (m, 2 H), 5,21 (d, *J*=4,80 Hz, 4 H), 5,02 (dd, *J*=10,36, 1,01 Hz, 2 H), 4,89 (dd, *J*=17,18, 1,01 Hz, 2 H), 4,27 (s. a., 4 H), 2,10 (s, 6 H), 1,86 (s. a., 4 H)	Método CLEM C: Tr = 0,83 min, $[M+H]^+$ = 703,6
Ejemplo 187	1,1'-(butano-1,4-diil)bis(2-(1-etil-4-yodo-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) 	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,92 (s, 2 H), 8,00 (d, *J*=1,01 Hz, 2 H), 7,98 (s. a., 2 H), 7,78 (dd, *J*=8,46, 1,39 Hz, 2 H), 7,57 (d, *J* = 8,34 Hz, 2 H), 7,35 (s. a., 2 H), 4,52 (q, *J*=7,07 Hz, 4 H), 4,35 (s. a., 4 H),	Método CLEM C: Tr = 1,01 min, $[M+H]^+$ = 931,5.

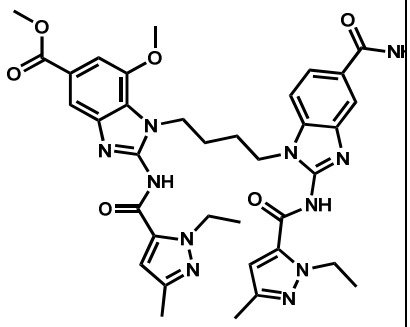
			2,14 (s, 6 H), 1,91 (s. a., 4 H), 1,28 (t, *J*=7,07 Hz, 6 H)	
Ejemplo 188	1-allil-2-(1-(5-(5-((1-allil-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)pentil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 7	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,88 (s, 1 H), 12,81 (s, 1 H), 7,99 - 8,02 (m, 2 H), 7,97 (s. a., 2 H), 7,77 (ddd, *J*=8,34, 3,66, 1,39 Hz, 2 H), 7,41 (dd, *J*=16,93, 8,34 Hz, 2 H), 7,34 (s. a., 2 H), 6,65 (s, 1 H), 5,87 - 6,02 (m, 2 H), 4,99 - 5,22 (m, 4 H), 4,82 (dd, *J*=11,62, 4,80 Hz, 4 H), 4,50 - 4,61 (m, 4 H), 2,73 (t, *J*=7,45 Hz, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,71 - 1,85 (m, 2 H), 1,45 - 1,55 (m, 2 H), 1,27 - 1,34 (m, 5 H)	Método CLEM C: Tr = 0,93 min, $[M+H]^+$ = 745,7
Ejemplo 189	8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-dodecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,	Método 7	Datos proporcionados para el isómero trans	Datos proporcionados para el isómero

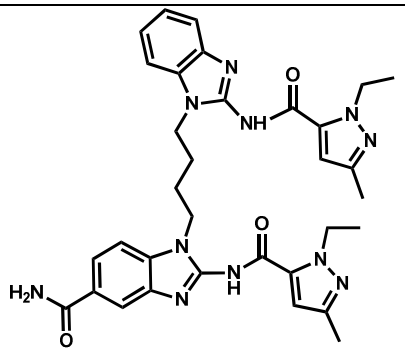
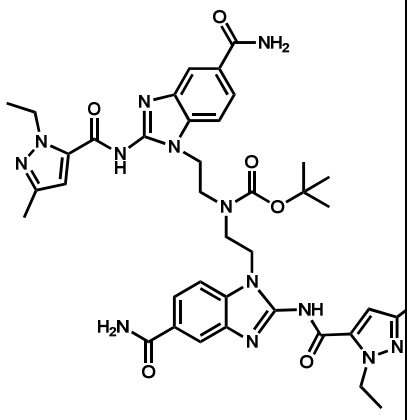
	2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]pentaazacicloheni cosina-3,24-dicarboxamida mezcla de trans:cis 7:1 		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,87 (s, 1 H), 12,84 (s, 1 H), 7,98 (s. a., 4 H), 7,77 (dd, *J*=7,71, 3,16 Hz, 2 H), 7,33 - 7,48 (m, 4 H), 6,55 (s, 1 H), 5,89 - 5,98 (m, 1 H), 5,66 - 5,75 (m, 1 H), 4,90 (d, *J*=7,83 Hz, 4 H), 4,73 (t, *J*=6,95 Hz, 2 H), 4,47 (q, *J*=6,99 Hz, 2 H), 2,72 - 2,80 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,72 (s. a., 2 H), 1,44 (s. a., 2 H), 1,30 (t, *J*=7,07 Hz, 5 H)	trans Método CLEM C: Tr = 0,82 min, $[M+H]^+$ = 717,6.
Ejemplo 190	2-(1-(5-(5-((5-carbamoil-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)pentil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	Método 22	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,84 (s, 1 H), 12,78 (s, 1 H), 8,00 (d, *J*=2,27 Hz, 2 H), 7,97 (s. a., 2 H), 7,78 (d, *J*=7,07 Hz, 2 H), 7,49 - 7,58 (m, 2 H), 7,33 (s. a., 2 H),	Método CLEM C: Tr = 0,97 min, $[M+H]^+$ = 749,7

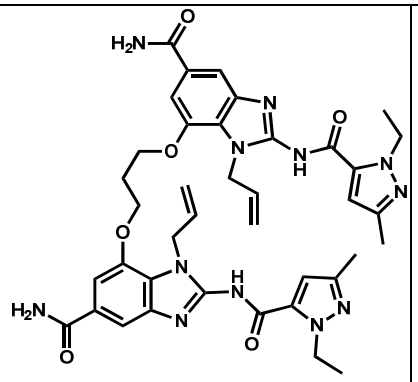
			6,63 (s, 1 H), 4,51 - 4,65 (m, 4 H), 4,07 - 4,20 (m, 4 H), 2,76 (t, *J*=7,07 Hz, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,69 - 1,83 (m, 6 H), 1,48 - 1,59 (m, 2 H), 1,28 - 1,36 (m, 5 H), 0,83 - 0,91 (m, 6 H)	
Ejemplo 191	4-(2-(1-(5-(5-((1-allil-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)pentil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butanoato de etilo 	Método 23	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$:METANOL-d_4, 1:1) δ ppm 7,89 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,82 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H), 7,37 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H), 7,24 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 5,83 - 5,95 (m, 1 H), 5,20 (d, *J*=10,29 Hz, 1 H), 5,07 (d, *J*=17,32 Hz, 1 H), 4,77 (d, *J*=4,27 Hz, 2 H), 4,59 - 4,65 (m, 2 H), 4,54 (q, *J*=6,94 Hz, 2 H),	Método CLEM D: Tr = 1,01 min, $[M+H]^+$ = 819,7

			4,23 (t, *J*=6,65 Hz, 2 H), 4,03 (q, *J*=7,19 Hz, 2 H), 2,79 (t, *J*=7,40 Hz, 2 H), 2,38 (t, *J*=6,90 Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 2,08 - 2,14 (m, 2 H), 1,80 - 1,92 (m, 2 H), 1,51 - 1,63 (m, 2 H), 1,36 (t, *J*=7,03 Hz, 5 H), 1,15 (t, *J*=7,03 Hz, 3 H)	
Ejemplo 192	4-(5-carbamoil-2-(1-(5-(5-((5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)pentil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butanoato de etilo 	Método 23	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,11 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 6,99 (dd, *J*=8,44, 1,34 Hz, 1 H), 6,91 (dd, *J*=8,31, 1,47 Hz, 1 H), 6,58 (d, *J*=8,56 Hz, 1 H), 6,54 (d, *J*=8,56 Hz, 1 H), 5,78 (s, 1 H), 4,04 (s. a., 5 H), 3,75 (t, *J*=6,85 Hz, 2 H), 3,54 (q, *J*=6,85 Hz, 2 H), 3,37 (t, *J*=6,72 Hz, 2 H), 3,14 (q, *J*=7,09 Hz, 2 H), 1,84 (t, *J*=7,09	Método CLEM D: Tr = 0,88 min, $[M+H]^+$ = 779,6

			Hz, 2 H), 1,50 - 1,57 (m, 2 H), 1,33 (s, 3 H), 1,32 (s, 3 H), 1,19 - 1,28 (m, 2 H), 0,92 - 1,02 (m, 2 H), 0,64 - 0,73 (m, 2 H), 0,52 (t, *J*=7,09 Hz, 3 H), 0,40 - 0,49 (m, 2 H), 0,28 (t, *J*=7,21 Hz, 3 H)	
Ejemplo 193	Ácido 3-(2-(1-(5-(5-((1-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)etil)-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)pentil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propanoico 	Método 23	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,91 (s, 1 H), 7,77 - 7,82 (m, 2 H), 7,70 (dd, *J*=8,56, 1,47 Hz, 1 H), 7,44 (d, *J*=8,31 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J*=8,56 Hz, 1 H), 7,12 - 7,30 (m, 5 H), 6,69 (s, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 4,49 - 4,65 (m, 4 H), 4,41 (t, *J*=6,85 Hz, 2 H), 4,30 (t, *J*=5,75 Hz, 2 H), 3,55 (t, *J*=5,75 Hz, 2 H), 2,88 (t, *J*=6,72 Hz, 2 H), 2,75 - 2,82 (m, 2 H),	Método CLEM E: Tr = 0,81 min, $[M+H]^+$ = 914,5

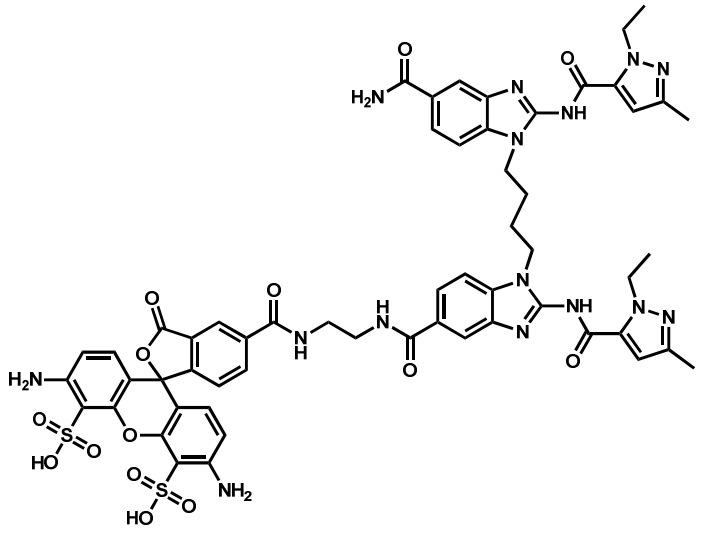
			2,21 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 1,81 - 1,91 (m, 2 H), 1,53 - 1,63 (m, 2 H), 1,36 (t, *J*=7,09 Hz, 5 H)	
Ejemplo 194	1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo 	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,66 - 13,03 (m, 2 H) 7,97 (s, 2 H) 7,78 (s, 2 H) 7,50 - 7,57 (m, 1 H) 7,37 (d, *J*=1,01 Hz, 2 H) 6,59 (s, 2 H) 4,57 (s. a., 4 H) 4,34 - 4,44 (m, 2 H) 4,20 - 4,31 (m, 2 H) 3,88 (d, *J*=3,79 Hz, 6 H) 2,11 (s, 6 H) 1,86 (s. a., 4 H) 1,27 - 1,37 (m, 6 H)	Método CLEM C: Tr = 0,93 min, $[M+H]^+$ = 724,6
Ejemplo 195	2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	Método 11	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,25 (t, J=6,95 Hz, 6 H) 1,76 (s. a., 4 H) 2,10 (s, 6 H) 4,11 (s. a., 4 H) 4,50 - 4,68 (m, 4 H) 6,35 (s, 2 H) 6,84 - 7,03 (m, 4 H) 7,12 (d, J=7,07 Hz, 2 H) 7,36 -	Método CLEM C: Tr = 0,88 min, [M+H]+ = 636,5

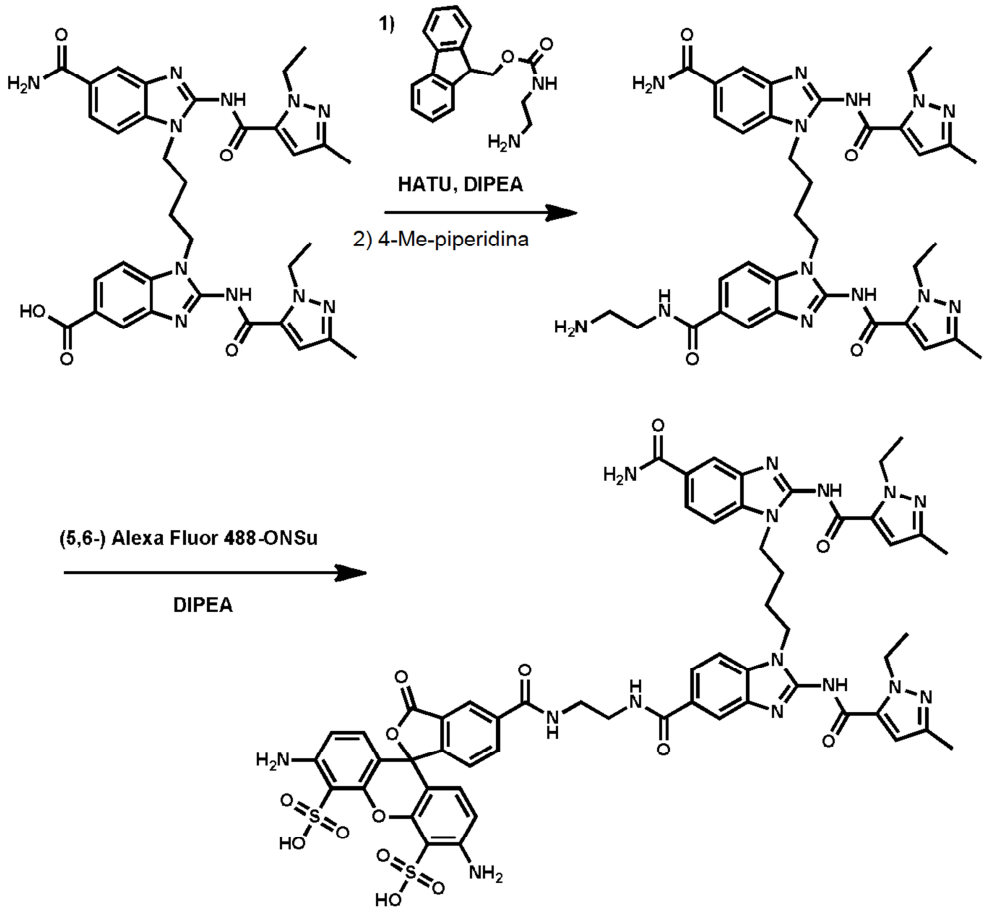
			7,52 (m, 2 H) 7,68 (s. a., 1 H) 8,00 (s, 1 H)	
Ejemplo 196	bis(2-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)carbamato de terc-butilo 	Método 15	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 0,96 - 1,17 (m, 9 H) 1,25 - 1,49 (m, 6 H) 2,08 - 2,37 (m, 6 H) 3,58 (s. a., 4 H) 4,05 - 4,39 (m, 4 H) 4,62 (s. a., 4 H) 6,38 - 6,63 (m, 2 H) 7,06 - 7,30 (m, 2 H) 7,63 (s. a., 2 H) 7,96 (s. a., 2 H)	Método CLEM C: Tr = 0,83 min, [M+H]+ = 794,7
Ejemplo 197	7,7'-(propano-1,3-diilbis(oxi))bis(1-allil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), sal del ácido 2-trifluoroacético	Método 21	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,34 (t, J=7,07 Hz, 6 H) 2,18 (s, 6 H) 2,33 - 2,46 (m, 2 H) 4,41 (t, J=5,81 Hz, 4 H) 4,60 (q, J=7,07 Hz, 4 H) 4,85 - 5,11 (m, 8 H) 5,97 - 6,11 (m,	Método CLEM C: Tr = 0,94 min, [M+H]+ = 777,7

			2 H) 6,64 (s, 2 H) 7,39 (s. a., 2 H) 7,45 (s, 2 H) 7,69 (s, 2 H) 8,02 (s. a., 2 H)	

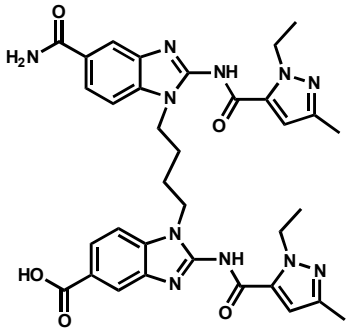
Ensayo de ligando FRET de AlexaFluor-488

Ácido 3',6'-Diamino-5-((2-(1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)etil)carbamoil)-3-oxo-3H-espiro[isobenzofuran-1,9'-xantheno]-4',5'-disulfónico





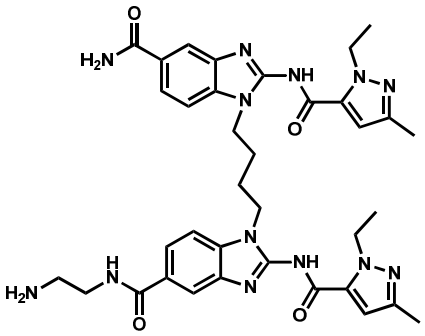
Dihidrocloruro del ácido 1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico



A la sal de ácido bis trifluoroacético del 1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato (400 mg, 0,434 mmol, Ejemplo 23) en THF (3,47 ml), MeOH (3,47 ml) y agua (1,74 ml) a TA se le añadió hidróxido de potasio 8 M (1,09 ml, 8,68

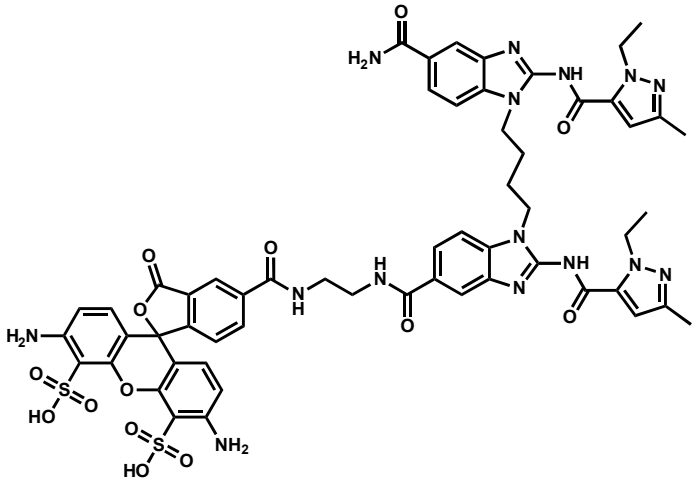
mmol). Después de agitar durante una noche, se concentró la reacción, y se añadió agua. La mezcla se acidificó a pH 4-5 con HCl ac 7 N, y el sólido resultante de color gris se recogió por filtración para dar el compuesto del título (335 mg, 0,423 mmol, rendimiento del 97 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,82 – 12,95 (m, 3 H), 8,08 (s, 1 H), 7,99 (s. a., 2 H), 7,83 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 7,78 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 7,58 (t, J=7,33 Hz, 2 H), 7,36 (s. a., 1 H), 6,60 (d, J=4,80 Hz, 2 H), 4,58 (d, J=6,57 Hz, 4 H), 4,29 (s. a., 4 H,) 2,10 (s, 6 H), 1,88 (s. a., 4 H), 1,31 (t, J=6,95 Hz, 6 H); CLEM (Método CLEM C): Tr = 0,83 min, $[M+H]^+$ = 680,5

Etapa 1: Sal del ácido trifluoroacético de la *N*-(2-Aminoetil)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

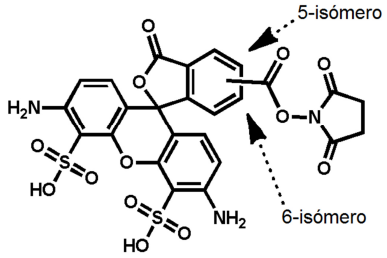


Se disolvió ácido 1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (10 mg, 0,015 mmol) (con sonicación) en DMSO (300 µl) a 37 °C. A esto se le añadió una solución de hidrocloruro de (2-aminoetil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (6,9 mg, 0,022 mmol) y HATU (7,6 mg, 0,020 mmol) en DMSO (100 µl) seguido de DIEA (10 µl, 0,057 mmol). Después de agitar durante una noche, la reacción se diluyó con DMF (600 µl), se añadió 4-metilpiperidina (400 µl) y se agitó la reacción a TA 1 h. Se concentró la mezcla, y el residuo resultante se diluyó con DMSO: MeOH 1:1 (<1 ml) y se purificó mediante cromatografía en fase reversa (columna preparativa Jupiter C18, 10 ml/min), eluyendo con (ACN:agua 9:1) al 30 – 100 % en agua (aditivo de TFA al 0,1 %) para dar el compuesto del título (8,45 mg, 10,1 µmol, rendimiento del 69 %). CLEM (Método CLEM G): Tr = 0,62 min, $[M+H]^+$ = 722,4

Etapa 2: Ácido 3',6'-Diamino-5-((2-(1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)etil)carbamoil)-3-oxo-3H-espiro[isobenzofuran-1,9'-xantheno]-4',5'-disulfónico



La sal del ácido trifluoroacético de la *N*-(2-Aminoetil)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (8,45mg, 10,1 µmol) se disolvió en DMF (200 µl) y se añadió a (5,6-) Alexa Fluor 488-ONSu sólido (5,00 mg, 7,92 µmol). El reactivo comercial Alexa Fluor 488-ONSu era una mezcla de los isómeros posicionales 5- y 6-.



Cuando se efectuó la disolución, se añadió DIPEA (2 µl, 0,01 mmol), y la mezcla se agitó (mediante acción vorticial) durante una noche en ausencia de luz. La CLEM reveló la formación de picos de producto de elución temprana y tardía con el peso molecular anticipado ([M+H] 1238,6). La reacción se concentró, y el residuo se disolvió en DMSO: MeOH 1:1 (<1 ml) y se purificó mediante cromatografía en fase reversa (columna preparativa Jupiter C18, 10 ml/min), eluyendo con (ACN:agua 9:1) al 15 – 100 % en agua (aditivo de TFA al 0,1 %). El isómero posicional de elución temprana se obtuvo con una elevada pureza. Por el contrario, las fracciones del isómero de elución tardía también contenían material de partida sin reaccionar. Estas fracciones que contenían el isómero de elución tardía impuro se agruparon y se concentraron. este residuo se disolvió en DMSO:MeOH 1:1 (<1 ml) y se purificó mediante cromatografía en fase reversa (columna preparativa Waters SymmetryPrep, 10 ml/min), eluyendo con (ACN:agua 9:1) al 15 – 100 % en agua (aditivo de TFA al 0,1 %) para dar el compuesto del título (isómero de elución tardía, 1,94 mg, 1,49 µmol, rendimiento del 19 %). CLEM (Método CLEM H): Tr = 0,69 min, $[M+H]^+$ = 1238,6. Nótese que la estructura putativa

del compuesto del título (5-isómero) no está basada en una determinación estructural rigurosa, sino que se basa en las observaciones previa que indican que el isómero posicional 5- es típicamente le isómero que eluye más tarde por métodos de HPLC en fase reversa.

Ensayos y datos biológicos

Tal como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la presente invención son moduladores de STING, y son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por STING. Las actividades biológicas de los compuestos de la presente invención pueden determinarse usando cualquier ensayo adecuado para determinar la actividad de un compuesto como modulador de STING, así como tejidos y modelos *in vivo*.

El valor de pCI_{50} para cada compuesto se comunicó en al menos un experimento o como el promedio de múltiples experimentos. Se entiende que los datos descritos en la presente memoria tienen variaciones razonables dependiendo de las condiciones y procedimientos específicos usados por la persona que lleva a cabo los experimentos.

Ensayos de unión

(1) SPA

Se desarrolló un ensayo de unión a radioligando para medir interacciones cuantitativas de los compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I) y el dominio carboxilo terminal (CTD) de STING mediante competición con 3H-GAMPc (guanina cíclica (2',5') marcada con tritio monofosfato-adenina (3',5') monofosfato). Véase también *Li et al. (Nature Chemical Biology, 10, 1043-1048, (2014)*). Se expresó en bacterias una proteína que codifica la secuencia de STING humana que abarca los restos 149 a 379 (Gene ID 340061) con un péptido Flag® carboxilo terminal fusionado a AviTag™ para la biotinilación y la etiqueta de hexahistidina para la purificación por afinidad. La proteína purificada de STING-Flag-AviTag-6Xhis se biotiniló completamente usando la enzima BirA *(Beckett D. et al, Protein Science, 1999, 8:921-929*). Se determinó la potencia relativa de los compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I) mediante reacciones de unión de competición en equilibrio que contenían STING biotinilado 50 nM, 3H-GAMPc 50 nM, y 1,25 mg/ml de perlas de ensayo de centelleo recubiertas con estreptavidina (Perkin Elmer) en tampón salino tamponado con fosfato. Las reacciones de unión se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos y se leyeron usando un lector de placas de luminiscencia. Las curvas de respuesta a la dosis se normalizaron a un control que refleja inhibición completa de la unión de 3H-GAMPc por GAMPc 10 μM no marcado y control sin compuesto. La pCI_{50} aparente se determinó usando un modelo de unión de dos estados convencional. En estas condiciones, la constante de

inhibición aparente para el compuesto de control positivo de GAMPc es de 40-50 nM que es aproximadamente diez veces mayor que su afinidad real de 4-5 nM (*Zhang X. et al, Molecular Cell, 2013, 51:1-10)*.

(2) Ensayo de FRET

Se determinó la potencia de unión de las moléculas al domino C-terminal (CTD) de STING humana usando un ensayo de competición de unión. En este ensayo, se empleó proteína recombinante STING (149-379) con una etiqueta de Avi biotinilada C-terminal. Cuando se une a STING, una sonda de sitio activo marcada con Alexa488 (véanse las páginas 226-229 para la síntesis del ligando de ensayo de FRET) acepta la emisión a 490 nm de Tb-estreptavidina-Avi-STING y se mide un aumento en la fluorescencia a 520 nm. Las moléculas que compiten por el sitio de unión de la sonda darán como resultado una baja señal a 520 nm. El ensayo se llevó a cabo en placas de 384 pocillos negras de Greiner (n.º de catálogo 784076) que contenían 100 nl de los compuestos en DMSO puro. Una solución de STING 500pM, estreptavidina-Lumi4-Tb 500pM, y sonda Alexa488 100nM en suero salino tamponado con fosfato que contenía pluronic F127 al 0,02% (p/v) y seroalbúmina bovina al 0,02% (p/v) se añadió a la placa usando un manipulador de líquidos Combi (ThermoFisher). Las placas se centrifugaron durante 1min a 500rpm, se incubaron durante 15min a temperatura ambiente, y después se midió la emisión de fluorescencia a 520 nm después de excitación con un láser de 337 nm en un lector de placas Envision (Perkin-Elmer). Se determinaron los valores de pCI_{50} usando un ajuste de curva de cuatro parámetros convencional en ABASE XE.

Usando el ensayo de SPA descrito anteriormente, Los compuestos de los ejemplos 1-9, 11, 13, 15, 16, 23, 25-30, 33-35, 47, 49, 50, 54, 55, 57-61, 63-66, 68-74, 76-79, 81-83, 85-88, 90, 92, 102, 104, 105, 107-110, 112-114, 117, 118, 120, 122-144, 146-149, 151-160, 163-167, 169, 170, 172-183, y 186-197 mostraron valores de pCI_{50} en el intervalo de 3,6 a 7,7. Por ejemplo, los compuestos del ejemplo 1 y del ejemplo 5, anteriores, mostraron una unión de 3H-GAMPc a STING en el método anterior con una pCI_{50} media de 7,5 (n.º 1, n=4; n.º 5, n=2).

Usando el ensayo de FRET descrito anteriormente, Los ejemplos 1-106, 110, 112-125, 129, 131, 133, 134, 138, 142-144, 146-153, 155-186, 188-193, y 196 mostraron valores de pCI_{50} en el intervalo de 4,1 hasta por encima del límite superior del ensayo de 9,9. Por ejemplo, las pCI_{50} del ensayo de FRET para los siguientes ejemplos son:

Ejemplo n.º	Ensayo de FRET (pCI_{50})
10	9,5
11	9,8
13	9,7
14	9,6
16	9,3
18	9,6
19	9,1
21	9,4
27	9,9
31	9,5

Ensayos funcionales celulares

Puede determinarse la función de los compuestos de fórmula (I) en ensayos celulares que detectan la activación específica de STING y/o la inhibición de la secreción de proteína de IFNβ.

(1) Ensayo funcional I (ensayo de antagonista de PBMC): La inhibición de STING por los compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I) puede determinarse midiendo la pérdida de interferón β secretado por PBMC estimuladas con virus Bacmam, un virus de ADN bicatenario, después del tratamiento con diferentes dosis de los compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I). Se descongelaron células PBMC congeladas y se diluyeron en medio (RPMI-1640 con 1,5 g/l de $NaHCO_3$, 4,5 g/l de glucosa, Hepes 10 mM y piruvato de sodio 1 mM, FBS al 10%) a una concentración final de $5X10^5$ células/ml seguido de infección con virus Bacmam a una MDI final de 43. Se dispensó la suspensión de PBMC-virus Bacmam a una placa de cultivo tisular de 384 pocillos (Griener 781073) a una densidad de 25.000 células por pocillo que contenía 250 nl de compuesto diluido en DMSO. Se midió el nivel de proteína IFNβ secretada en el medio de crecimiento después de 24 horas de incubación a 37 °C usando un kit de electroquimioluminiscencia para IFNβ humano (Meso Scale Diagnostics) siguiendo las instrucciones del fabricante. Se determinó el porcentaje de inhibición en relación a los controles que carecen de tratamiento con compuesto o de infección con virus Bacmam y se representó en función de la concentración de compuesto para determinar la pCI_{50} usando un modelo de dos estados convencional de inhibición de ligando-receptor.

(2) Ensayo funcional II (ensayo de agonista de PBMC): Se determinó la activación de STING por compuestos de fórmula I midiendo los niveles de IFNβ secretado por células mononucleares de sangre periférica (PBMC) humanas tratadas con diferentes dosis de compuestos de fórmula I. Se descongelaron células PBMC congeladas, se resuspendieron en medio (RPMI-1640 con 1,5 g/l de $NaHCO_3$, 4,5 g/l de glucosa, Hepes 10 mM y piruvato de sodio 1 mM, FBS al 10 %, 10 ng/ml de lipopolisacárido) a una concentración final de $5X10^5$ células/ml y se dispensaron a una placa de cultivo tisular de 384 pocillos (Griener 781073) a una densidad de 15.000 células por pocillo que contenía 250 nl de compuesto diluido en DMSO. Se midió el nivel de proteína IFNβ secretada en el medio de crecimiento después de tres horas de incubación a 37 °C usando un kit de electroquimioluminiscencia para IFNβ humano (Meso Scale Diagnostics) siguiendo las instrucciones del fabricante. Se determinó el porcentaje de activación en relación al tratamiento de control con DMSO y se representó en función de la concentración de compuesto para determinar la pCE_{50} usando un modelo convencional de activación de receptor.

(3) Ensayo funcional III (ensayo de agonista de HEK TS): Puede determinarse la activación de STING en células usando un ensayo indicador de luciferasa en células de riñón embrionario humano (HEK293T) cotransfectadas con plásmidos que expresan STING y la enzima de luciferasa de luciérnaga dirigida por el promotor de elemento de respuesta estimulado por interferón (pISRE-Luc) (Agilent Technologies). Se clonaron STING humana de longitud completa (ID del gen 340061) y guanina adenina cíclica sintasa humana de longitud completa (GASc) (referencia de secuencia NM_138441.2) en vectores de expresión en células de mamífero que contienen un promotor de citomegalovirus. Las transfecciones se prepararon usando una suspensión celular con Fugene® 6 siguiendo las instrucciones del fabricante (Fugene®:ADN 3:1). Se dispensaron cincuenta microlitros de la suspensión de transfección a los pocillos de una placa de fórmula 384 pocillos que contenían 250 nl de un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I). La composición final de los pocillos contenía 20.000 células/pocillo, 1 ng de STING, 20 ng de pISRE-Luc, y el vector vacío pcDNA3.1 (Invitrogen) para elevar la concentración total de ADN a 125 ng. Los pocillos de control que se esperaba que generasen una activación máxima de STING se cotransfectaron con un plásmido de expresión de GASc. Se sellaron las placas y se incubaron durante 24 horas a 37 °C. Se procesó la expresión de luciferasa de luciérnaga usando el sistema de ensayo de

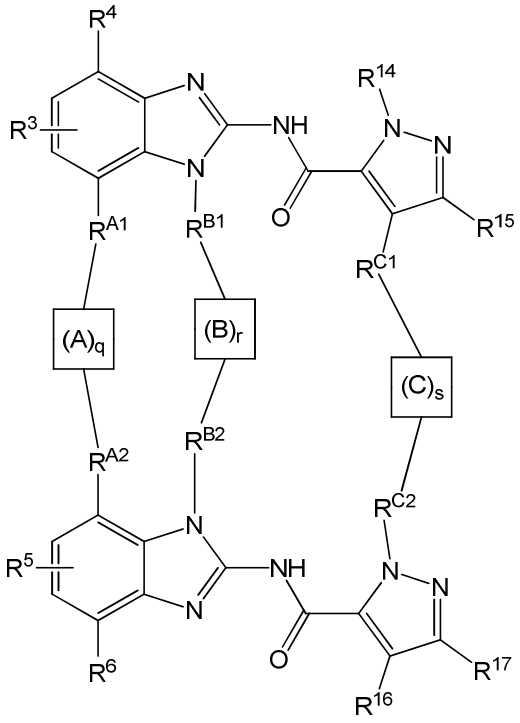
luciferasa Steady-Glo® (Promega) y se analizó usando un lector de placas de luminiscencia de laboratorio convencional. Los datos se normalizaron a la respuesta de luminiscencia en presencia de GASc, se representaron en función de la concentración de compuesto, y se ajustaron usando un modelo estándar de activación de receptor para derivar la pCE_{50}.

Usando el ensayo funcional III (ensayo de agonista de HEK TS) descrito anteriormente, los ejemplos 1-23, 25-42, 44, 47-55, 57-61, 63-94, y 97-197 mostraron valores de pCE_{50} en el intervalo de 4,4 hasta por encima del límite superior del ensayo de 9,1. Los ejemplos 1, 3, 8, 100, 116, y 194 mostraron una pCE_{50} menor de 4,3. Por ejemplo, las pCE_{50} de los siguientes ejemplos son:

Ejemplo n.º	Ensayo de agonista de HEK TS (pCE_{50})
10	7,5
11	7,8
13	7,4
14	7,5
16	7,6
18	7,5
19	7,5
21	7,3
27	7,6
31	7,8

Reivindicaciones:

1. Un compuesto según la fórmula (I-N):



(I-N)

en donde:

q es 0 o 1;

r es 0 o 1;

s es 0 o 1;

en donde q + r + s = 1 o 2;

cuando q es 0, R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente H, halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$,

–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -N$(R^e)(R^f)$, -CO_2R^f, -N$(R^f)COR^b$, -N$(R^g)SO_2$(alquilo C_1-C_4)-N$(R^e)(R^f)$, -N(R^g)CO(alquilo C_1-C_4)-N$(R^h)(R^f)$, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino- opcionalmente sustituido, y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino- opcionalmente sustituido,

en donde el (alquilo C_1-C_6) de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino opcionalmente sustituido- y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino opcionalmente sustituido- está opcionalmente sustituida con 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, alcoxi C_1-C_4-,

-$N(R^e)(R^f)$, -$CO_2(R^f)$, -$CON(R^e)(R^f)$, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_6)amino-, (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)amino-, -(alquil C_1-C_6)-NH_2, halo(alquilo C_1-C_6), hidroxi-(alquilo C_1-C_4)-, -(alquil C_1-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alquil C_1-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -alquil C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4) y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

cuando r es 0, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, halo(alquilo C_1-C_6), alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido,

en donde dicho alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, nitro, -R^c, -OH, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, y -$NR^dSO_2R^c$;

cuando s es 0, R^{C1} es H, halógeno, o alquilo C_1-C_4 y R^{C2} es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, en donde dicho grupo alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre -OR^c, -NR^cR^d, -CO_2R^c, -$CONR^cR^d$, -$SO_2NR^cR^d$, y -$OCONR^cR^d$;

cuando q es 1, R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente -CH_2-, -NR^e-, u -O-, y A, tomado conjuntamente con R^{A1} y R^{A2}, forma un grupo enlazador, en donde A es -halo(alquilo C_1-C_{12})-, -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo

C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido,

en donde el resto alquilo de dicho -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, halo(alquilo C_1-C_4), -OH, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R_IR_{II})_2$, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, y -$NR^dSO_2R^c$,

y

el resto cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, o heteroarilo de 5-6 miembros de dicho -alquil C_1-C_6-(cicloalquilo C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_1-C_4)-, -(alcoxil C_1-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$,

-(alcoxil C_1-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$ y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

cuando r es 1, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente -CH_2-, y B, tomado conjuntamente con R^{B1} y R^{B2}, forma un grupo enlazador, en donde B es un enlace o B es -halo(alquilo C_1-C_{10})-, -alquilo C_1-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo

C_1-C_6- opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenil-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido,

en donde el resto alquilo de dicho -alquilo C_1-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenil-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-(heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_1-C_4)- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, halo(alquilo C_1-C_4), -OH, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, y -$NR^dSO_2R^c$,

y

el resto cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros de dicho cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenil-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4) O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

cuando s es 1, R^{C1} y R^{C2} son cada uno independientemente -CH_2-, y C, tomado

conjuntamente con R^{C1} y R^{C2}, forma un grupo enlazador, en donde C es -halo(alquilo C_1-C_{12})-, -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido,

en donde el resto alquilo de dicho -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, halo(alquilo C_1-C_4), -OH, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, y -$NR^dSO_2R^c$,

y

el resto cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, o heteroarilo de 5-6 miembros de dicho -alquil C_1-C_6-(cicloalquilo C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

R^3 y R^5 son cada uno independientemente -CON$(R^d)(R^f)$, o uno de R^3 y R^5 es -CON$(R^d)(R^f)$, y

el otro de R^3 y R^5 es H, COOH o $-CO_2(R^c)$;

R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente entre H, halógeno, halo(alquilo C_1-C_6), halo(alcoxi C_1-C_6)-, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, $-NH_2$, $-NR^cR^c$, $-NR^cR^d$, $-COR^c$, $-CO_2R^c$, $-N(R^d)COR^c$, $-N(R^d)SO_2R^c$, $-N(R^g)SO_2$(alquil C_1-C_2)-$N(R^h)(R^f)$, $-N(R^g)CO$(alquilo C_1-C_2)-$N(R^h)(R^f)$, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino- opcionalmente sustituido, y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino- opcionalmente sustituido,

en donde el (alquilo C_1-C_6) de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino- opcionalmente sustituido y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre -OH, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dCOR^c$, $-NR^dSOR^c$, $-NR^dCO_2R^c$, $-NR^dSO_2R^c$, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), hidroxi-(alquilo C_1-C_4)-, -(alquil C_1-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_1-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-, $-COR^d$, $-CON(R^d)(R^f)$, y $-CO_2R^d$;

R^{14} es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, en donde dicho alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$, y $-OCONR^cR^d$;

R^{16} es H, halógeno, o alquilo C_1-C_4;

R^{15} y R^{17} son cada uno independientemente H, ciclopropilo, o alquilo C_1-C_4;

R^a es H, $-R^c$, $-COR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, o $-SO_2NR^cR^d$;

cada R^b es independientemente alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-OH, -(alquil C_1-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_1-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -(alquil C_1-C_4)-O-(alquilo

C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-N(R^e)(R^f), -(alquil C_1-C_4)-O-CO(alquilo C_1-C_4), o -(alquil C_1-C_4)-CO-O-(alquilo C_1-C_4);

cada R^c es independientemente alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-OH, -(alquil C_1-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$,

-(alquil C_1-C_4)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, -(alquil C_1-C_4)-O-(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-N(R^e)(R^f), -(alquil C_1-C_4)-O-CO(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-CO-O-(alquilo C_1-C_4), cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenilo opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-heteroarilo de9-10 miembros opcionalmente sustituido,

en donde el resto cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido de dicho cicloalquilo C_3-C_6 sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenilo opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$,

–O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, amino, -(alquil C_1-C_4)NH_2, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, -alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-, -COR^d, -$CON(R^d)(R^f)$, y -CO_2R^d;

cada R^d es independientemente H o alquilo C_1-C_4;

cada R^e es independientemente H, alquilo C_1-C_4, -CO(alquilo C_1-C_4), -OCO(alquilo C_1-C_4), -CO_2(alquilo C_1-C_4),

-(alquil C_1-C_4)NH_2, -(alquil C_1-C_4) alcoxi C_1-C_4, -CO-(heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido), -CO(alquil C_1-C_4)-(heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido), -CO(heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente

sustituido), -CO(alquil C_1-C_4)-(heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido), en donde el heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o el heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4) O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-, -COR^d, -$CON(R^d)(R^f)$, y -CO_2R^d;

cada R^f es independientemente H o alquilo C_1-C_4;

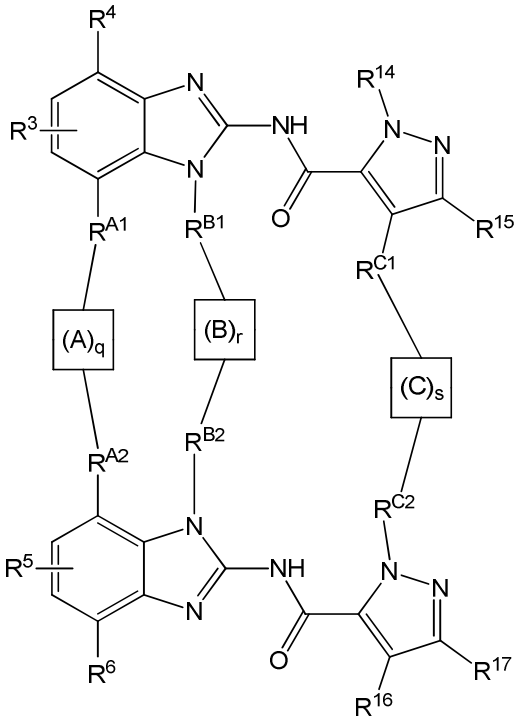
R^g y R^h son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_4 o R^g y R^h, tomados conjuntamente con el átomo o los átomos a través de los cuales están conectados, forman un anillo de 5-6 miembros;

y cada aparición de R^I y R^{II} es independientemente (alquil C_1-C_6)oxi-;

o un tautómero del mismo;

o una sal del mismo.

2. El compuesto o la sal según la reivindicación 1 que tiene la estructura de fórmula (I)



(I)

en donde:

q es 0 o 1;

r es 0 o 1;

s es 0 o 1;

en donde q + r + s = 1 o 2;

cuando q es 0, R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente H, halógeno, hidroxi, -N(R^e)(R^f), -CO_2R^f, -N(R^f)C(O)R^b, -N(R^g)SO_2(alquilo C_1-C_4)-N(R^e)(R^f), -N(R^g)CO(alquilo C_1-C_4)-N(R^h)(R^f), (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino- opcionalmente sustituido, y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino- opcionalmente sustituido,

en donde el (alquilo C_1-C_6) de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino opcionalmente sustituido- y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino opcionalmente sustituido- está opcionalmente sustituida con 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre hidroxi, alcoxi C_1-C_4-, -N(R^e)(R^f), -CO_2(R^f), -CON(R^e)(R^f), fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_6)amino-, (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)amino-, halo(alquilo C_1-C_6), hidroxi-(alquilo C_1-C_4)-, halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

cuando r es 0, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, halo(alquilo C_1-C_6), alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido,

en donde dicho alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno

independientemente entre halógeno, nitro, -R^c, -OH, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, y -$NR^dSO_2R^c$;

cuando s es 0, R^{C1} es H, halógeno, o alquilo C_1-C_4 y R^{C2} es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, en donde dicho grupo alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre -OR^c, -NR^cR^d, -CO_2R^c, -$CONR^cR^d$, -$SO_2NR^cR^d$, y -$OCONR^cR^d$;

cuando q es 1, R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente -CH_2-, -NR^e-, u -O-, y A, tomado conjuntamente con R^{A1} y R^{A2}, forma un grupo enlazador, en donde A es -halo(alquilo C_1-C_{12})-, -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido,

en donde el resto alquilo de dicho -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, halo(alquilo C_1-C_4), -OH, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, y -$NR^dSO_2R^c$,

y

el resto cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, o heteroarilo de 5-6 miembros de dicho -alquil C_1-C_6-(cicloalquilo C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo

C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

cuando r es 1, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente -CH_2-, y B, tomado conjuntamente con R^{B1} y R^{B2}, forma un grupo enlazador, en donde B es un enlace o B es -halo(alquilo C_1-C_{10})-, -alquilo C_1-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenil-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido,

en donde el resto alquilo de dicho -alquilo C_1-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenil-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-(heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_1-C_4)- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, halo(alquilo C_1-C_4), -OH, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, y -$NR^dSO_2R^c$,

y

el resto cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros de dicho cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil

C_1-C_4-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenil-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_4- opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

cuando s es 1, R^{C1} y R^{C2} son cada uno independientemente -CH_2-, y C, tomado conjuntamente con R^{C1} y R^{C2}, forma un grupo enlazador, en donde C es -halo(alquilo C_1-C_{12})-, -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido,

en donde el resto alquilo de dicho -alquilo C_1-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12}- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-NR^a-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(cicloalquil C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, halo(alquilo C_1-C_4), -OH, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, y -$NR^dSO_2R^c$,

y

el resto cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, o heteroarilo de 5-6 miembros de dicho -alquil C_1-C_6-(cicloalquilo C_3-C_6)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-fenil-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_6-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_6-(heteroarilo de 5-6

miembros)-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido se sustituye opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

R^3 y R^5 son cada uno independientemente -CON(R^d)(R^f), o uno de R^3 y R^5 es -CON(R^d)(R^f), y el otro de R^3 y R^5 es H o -CO_2(R^c);

R^4 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente entre H, halógeno, halo(alquilo C_1-C_6), halo(alcoxi C_1-C_6)-,

hidroxi, -NH_2, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -COR^c, -CO_2R^c, -N(R^d)COR^c, -N(R^d)SO_2R^c, -N(R^g)SO_2(alquil C_1-C_2)-N(R^h)(R^f), -N(R^g)CO(alquilo C_1-C_2)-N(R^h)(R^f), (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino- opcionalmente sustituido, y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino- opcionalmente sustituido,

en donde el (alquilo C_1-C_6) de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)amino- opcionalmente sustituido y (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_4)amino- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre -OH, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -CO_2H, -CO_2R^c, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, -$NR^dSO_2R^c$, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), hidroxi-(alquilo C_1-C_4)-, halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f), y -CO_2R^d;

R^{14} es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, en donde dicho alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre -OR^c, -NR^cR^d, -CO_2R^c, -$CONR^cR^d$, -$SO_2NR^cR^d$, y -$OCONR^cR^d$;

R^{16} es H, halógeno, o alquilo C_1-C_4;

R^{15} y R^{17} son cada uno independientemente H, ciclopropilo, o alquilo C_1-C_4;

R^a es H, -R^c, -COR^c, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, o -$SO_2NR^cR^d$;

cada R^b es independientemente alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-OH, -(alquil C_1-C_4)-O-(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-$N(R^e)(R^f)$, -(alquil C_1-C_4)-O-CO(alquilo C_1-C_4), o -(alquil C_1-C_4)-CO-O-(alquilo C_1-C_4);

cada R^c es independientemente alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-OH, -(alquil C_1-C_4)-O-(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-$N(R^e)(R^f)$, -(alquil C_1-C_4)-O-CO(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-CO-O-(alquilo C_1-C_4), cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenilo opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-heteroarilo de9-10 miembros opcionalmente sustituido,

en donde el resto cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido de dicho cicloalquilo C_3-C_6 sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-fenilo opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C_1-C_4-heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o -alquil C_1-C_4-heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-, -COR^d, -$CON(R^d)(R^f)$, y -CO_2R^d;

cada R^d es independientemente H o alquilo C_1-C_4;

cada R^e es independientemente H, alquilo C_1-C_4, -CO(alquilo C_1-C_4), -OCO(alquilo C_1-C_4), -CO_2(alquilo C_1-C_4),

-CO-(heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido), -CO(alquil C_1-C_4)-(heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido), -CO(heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido), -CO(alquil C_1-C_4)-(heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido),

en donde el heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o el heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo C_1-C_4, halo(alquilo C_1-C_4), halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-, -COR^d, -$CON(R^d)(R^f)$, y -CO_2R^d;

cada R^f es independientemente H o alquilo C_1-C_4;

R^g y R^h son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_4 o R^g y R^h, tomados conjuntamente con el átomo o los átomos a través de los cuales están conectados, forman un anillo de 5-6 miembros;

o un tautómero del mismo;

o una sal del mismo.

3. El compuesto o la sal según la reivindicación 1 o 2 en donde cuando s es 0, R^{C1} y R^{C2} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_4.

4. Un compuesto o la sal según con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde cuando s es 0, R^{C1} y R^{C2} son cada uno independientemente etilo.

5. Un compuesto o la sal según con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde r es 1, B, tomado conjuntamente con R^{B1} y R^{B2}, forma un grupo -CH_2CH=$CHCH_2$-, -$CH_2CH_2CH_2CH_2$-, $CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2$-, o -$CH_2CH_2N(CH_3)CH_2CH_2$-.

-

6. Un compuesto o la sal según con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde r es 1, B, tomado conjuntamente con R^{B1} y R^{B2}, forma un -CH_2CH=$CHCH_2$-.

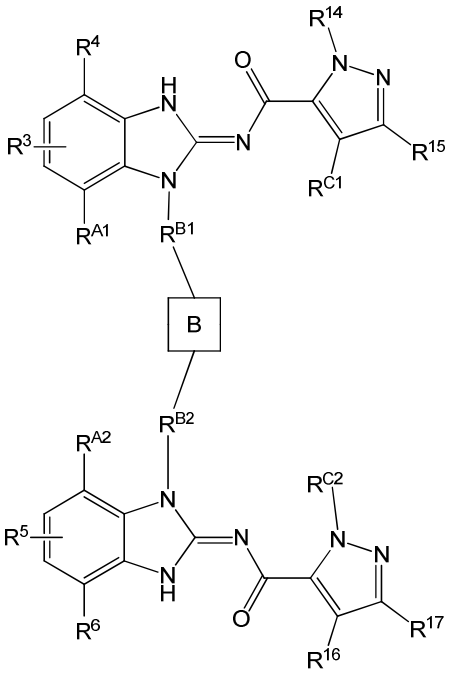
7. Un compuesto o la sal según con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^4 y R^6 son cada uno H.

8. Un compuesto o la sal según con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^{16} es H.

9. Un compuesto o la sal según con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en

donde R^{14}, R^{15}, y R^{17} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_3.

10. El compuesto o la sal según la reivindicación 1, que tiene la estructura de fórmula (I-N-B')



(I-N-B')

en donde

R^3 y R^5 son cada uno independientemente -CON(R^d)(R^f), o uno de R^3 y R^5 es -CON(R^d)(R^f), y el otro de R^3 y R^5 es H, COOH o -CO_2(R^c);

R^c es alquilo C_1-C_4;

R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente –CH_2-;

B es -halo(alquilo C_1-C_5), –alquilo C_1-C_5 sin sustituir, o –alquenilo C_2-C_5- sin sustituir;

R^{A2} y R^{A1} son cada uno independientemente H, halógeno, hidroxilo, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido,

en donde el alquilo C_1-C_6 de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, alcoxi C_1-C_4, -N(R^e)(R^f), -CO_2(R^f), fenilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; en donde dicho fenilo opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno,

hidroxi,

–O-P(O)(OH)$_2$, –O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, amino, (alquil C_1-C_6)amino-, (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)amino-, halo(alquilo C_1-C_6), hidroxi-(alquilo C_1-C_4)-,

-(alquil C_1-C_4)-O-P(O)(OH)$_2$, -(alcoxi C_1-C_4)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, halo(alcoxi C_1-C_4)-,

alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)(OH)$_2$,

-(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, -(alquil C_1-C_6)-NH_2, -alquil C_1-C_4-(alcoxilo C_1-C_4) y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

cada R^d es independientemente H o alquilo C_1-C_4;

R^e se selecciona entre H, (alquilo C_1-C_4), -CO(alquilo C_1-C_4), -OCO(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-NH_2,

-(alquil C_1-C_4) alcoxi C_1-C_4, o -CO_2(alquilo C_1-C_4),

cada aparición de R^f es H o (alquilo C_1-C_4);

R^4 y R^6 son H;

R^{14} es alquilo C_1-C_4;

R^{C1} es H o alquilo C_1-C_4;

R^{C2} es alquilo C_1-C_4;

R^{15} es H o alquilo C_1-C_4;

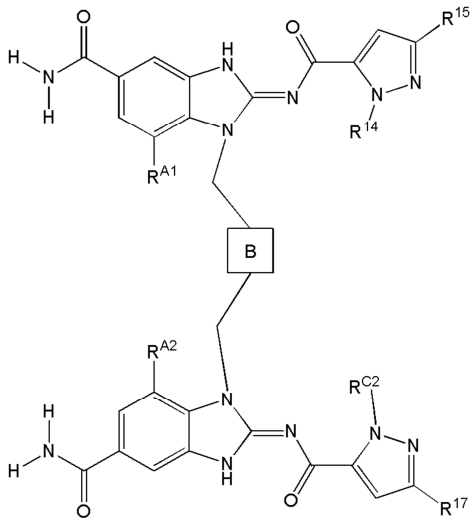
R^{16} es H o alquilo C_1-C_4;

R^{17} es H o alquilo C_1-C_4; y

cada aparición de R^I y R^{II} es independientemente (alquil C_1-C_6)oxi-,

o un tautómero del mismo.

11. El compuesto o la sal según la reivindicación 10, que tiene la estructura de fórmula (I-N-b'),



Fórmula (I-N-b')

en donde

B es -halo(alquilo C_1-C_5), –alquilo C_1-C_5 sin sustituir, o –alquenilo C_2-C_5- sin sustituir;

R^{A2} y R^{A1} son cada uno independientemente H, halógeno, hidroxilo, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido,

en donde el alquilo C_1-C_6 de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C_1-C_4,

-N$(R^e)(R^f)$, -$CO_2(R^f)$, fenilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, y en donde dicho fenilo opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxi, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$,

amino, (alquil C_1-C_6)amino-, (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)amino-, halo(alquilo C_1-C_6), hidroxi-(alquilo C_1-C_4)-, -(alquil C_1-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_1-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, halo(alcoxi C_1-C_4)-, alcoxi C_1-C_4-, hidroxi-(alcoxi C_2-C_4)-, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(OH)_2$, -(alcoxi C_2-C_4)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -(alquil C_1-C_6)-NH_2, -alquil C_1-C_4-(alcoxilo C_1-C_4) y alcoxi C_1-C_4-(alcoxi C_1-C_4)-;

R^e se selecciona entre H, (alquilo C_1-C_4), -CO(alquilo C_1-C_4), -OCO(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-NH_2, -(alquil C_1-C_4) alcoxi C_1-C_4, o -CO_2(alquilo C_1-C_4),

cada R^f es H o (alquilo C_1-C_4);

R^{14} es alquilo C_1-C_4;

R^{C2} es alquilo C_1-C_4;

R^{15} es alquilo C_1-C_4; y

R^{17} es alquilo C_1-C_4;

cada aparición de R^I y R^{II} es independientemente (alquil C_1-C_6)oxi-,

o un tautómero del mismo.

12. El compuesto o la sal según la reivindicación 10 u 11, en donde R^{A2} y R^{A1} son cada uno independientemente H, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, y el alquilo C_1-C_6 de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, -N(R^e)(R^f), alcoxi C_1-C_4, fenilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un nitrógeno u oxígeno como miembro del anillo, y R^e y R^f son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_4.

13. El compuesto o la sal según la reivindicación 10 u 11, en donde al menos uno de R^{A2} o R^{A1} es cada uno independientemente H, (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido, y el alquilo C_1-C_6 de dicho (alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, (alquil C_1-C_6)oxi- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -N(R^e)(R^f), tetrahidropirano**,** pirrolidinilo**,** piperazinilo, piperidilo y morfolinilo, y R^e y R^f son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_4.

14. Un compuesto o una sal según la reivindicación 10 u 11, que es

(*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-

1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

dihidrogenofosfato de 3-(((*Z*)-6-carbamoil-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propilo;

dihidrogenofosfato de (E)-3-((5-carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propilo;

dihidrogenofosfato de 3-(((Z)-6-carbamoil-3-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propilo;

o un tautómero del mismo,
o una sal del mismo.

15. Un compuesto o la sal según con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde la sal es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

16. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según a reivindicación 15 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

17. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 15 para su uso en terapia.

18. Uso del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 15 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por STING.

19. Un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por STING que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 15 a un ser humano que lo necesite.

20. El método según la reivindicación 19, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer o síndromes precancerosos.

21. El método según la reivindicación 20, en donde la enfermedad o el trastorno es cáncer..

22. El método según la reivindicación 19, en donde la enfermedad o trastorno es una enfermedad infecciosa.

23. El método según la reivindicación 22, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre infección por gripe, VIH, VHC, VPH o VHB.

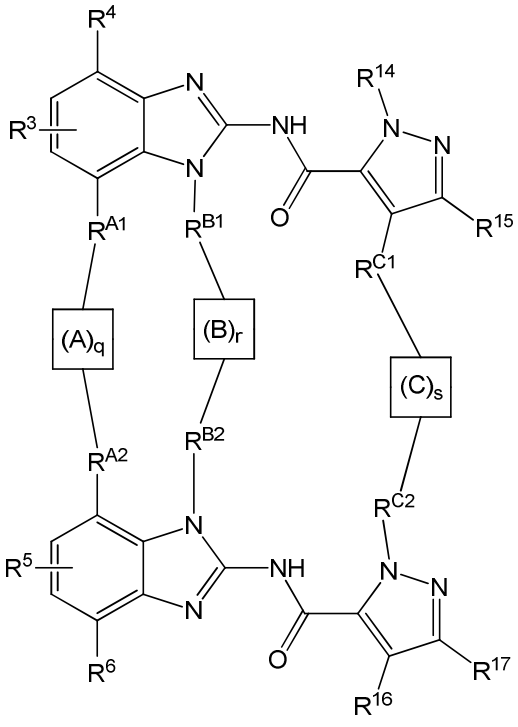
24. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la

reivindicación 15 para su uso como adyuvante para vacunas.

25. Uso del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 15 en la fabricación de una composición de vacuna que comprende un antígeno o una composición antigénica, para el tratamiento de enfermedades.

RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

Se describen compuestos que tienen la fórmula:



(I-N)

en donde q, r, s, A, B, C, R^{A1}, R^{A2}, R^{B1}, R^{B2}, R^{C1}, R^{C2}, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{14}, R^{15}, R^{16}, y R^{17}, son como se definen en la presente memoria, o un tautómero de los mismos, o una sal, en particular una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
PU66085		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/IB2017/051945	5 April 2017 (05-04-2017)	7 April 2016 (07-04-2016)
Applicant		
GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY		

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

This international search report consists of a total of 3 sheets.

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

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

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

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

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

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2017/051945

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D405/14 C07D413/14 C07D403/14 C07D487/22 C07D493/10
C07D498/18 C07F9/09 A61K31/4184 A61P31/08 A61P35/00
A61P37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D C07F A61K A61P

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015/185565 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP DEV LTD [GB]) 10 December 2015 (2015-12-10) cited in the application examples claims	1-25
A	WO 2012/083053 A2 (ABBOTT LAB [US]; KRUEGER ALLAN C [US]; KATI WARREN M [US]; MARING CLAR) 21 June 2012 (2012-06-21) examples claims	1-25
A	WO 2011/091446 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC [US]; BASKARAN SUBRAMANIAN [US]; DICKERSON SCOTT H) 28 July 2011 (2011-07-28) examples claims	1-25

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 May 2017	19/05/2017

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

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2017/051945

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015185565 A1	10-12-2015	AU 2015270640 A1	01-12-2016
		CA 2950033 A1	10-12-2015
		CN 106459131 A	22-02-2017
		DO P2016000316 A	31-03-2017
		EP 3152217 A1	12-04-2017
		KR 20170015353 A	08-02-2017
		SG 11201609021Q A	29-11-2016
		WO 2015185565 A1	10-12-2015
WO 2012083053 A2	21-06-2012	EP 2651926 A2	23-10-2013
		US 2014364617 A1	11-12-2014
		US 2015065542 A1	05-03-2015
		WO 2012083053 A2	21-06-2012
WO 2011091446 A1	28-07-2011	NONE	