(11) Número de Publicação: **PT 2692346 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/454 (2015.01) ***A61P 31/14*** (2015.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2011.10.12**

(30) Prioridade(s): **2010.10.13 US 903822**
2010.12.09 US 964027
2011.02.25 US
201161446800 P 2011.05.04 US
201113100827

(43) Data de publicação do pedido: **2014.02.05**

(45) Data e BPI da concessão: **2015.12.02**
057/2016

(73) Titular(es):
ABBVIE BAHAMAS LTD.
SASSOON HOUSE SHIRLEY STREET & VICTORIA AVENUE NEW PROVIDENCE, NASSAU BS

(72) Inventor(es):
YI GAO US
CHARLES W. HUTCHINS US
LISSA T. NELSON US
MARK A. MATULENKO US
RYAN G. KEDDY US

(74) Mandatário:
FERNANDO ANTÓNIO FERREIRA MAGNO
AV. 5 DE OUTUBRO, Nº 146, 7º ANDAR 1050-061 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **UM DERIVADO DE 1-FENIL-2,5-DIBENZIMIDAZOL-5-IL-PIRROLIDINA ANTIVIRAL**

(57) Resumo:
SÃO DESCRITOS COMPOSTOS EFICAZES NA INIBIÇÃO DA REPLICAÇÃO DO VÍRUS DA HEPATITE C (HCV). ESTE INVENTO REFERE-SE TAMBÉM A PROCESSOS DE PREPARAÇÃO DESTES COMPOSTOS, A COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO ESTES COMPOSTOS E A MÉTODOS DE UTILIZAÇÃO DESTES COMPOSTOS PARA TRATAR UMA INFEÇÃO POR HCV.

RESUMO

"Um derivado de 1-fenil-2,5-dibenzimidazol-5-il-pirrolidina antiviral"

São descritos compostos eficazes na inibição da replicação do vírus da Hepatite C (HCV). Este invento refere-se também a processos de preparação destes compostos, a composições compreendendo estes compostos e a métodos de utilização destes compostos para tratar uma infeção por HCV.

DESCRIÇÃO

"Um derivado de 1-fenil-2,5-dibenzimidazol-5-il-pirrolidina antiviral"

Este pedido de patente reivindica a prioridade do Pedido de Patente dos E.U.A. N.° de Série 13/100827 depositado em 4 de maio de 2011, Pedido Provisório de Patente dos E.U.A. N.° de Série 61/446800 depositado em 25 de fevereiro de 2011, Pedido de Patente dos E.U.A. N.° de Série 12/964027 depositado em 9 de dezembro de 2010 e Pedido de Patente dos E.U.A. N.° de Série 12/903822 depositado em 13 de outubro de 2010.

CAMPO

O presente invento refere-se a compostos eficazes na inibição da replicação de vírus da Hepatite C ("HCV"). O presente invento refere-se também a composições compreendendo estes compostos e a estes compostos para utilização no tratamento de uma infeção por HCV.

ANTERIORIDADE

O HCV é um vírus de ARN pertencente ao género *Hepacivirus* da família *Flaviviridae*. O virião de HCV envelopado contém um genoma de ARN de cadeia positiva codificando todas as proteínas conhecidas específicas do vírus num quadro de leitura aberta, não interrupta, simples. O quadro de leitura aberta compreende aproximadamente 9500 nucleótidos e codifica uma poliproteína grande simples de cerca de 3000 aminoácidos. A poliproteína compreende uma proteína do núcleo, proteínas do envelope E1 e E2, uma proteína ligada a membrana p7 e as proteínas não estruturais NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B.

A proteína não estrutural NS5A é uma fosfoproteína associada à membrana, presente em formas basalmente fosforiladas e hiperfosforiladas. É um componente crítico da replicação do HCV e pensa-se que exerce múltiplas funções em várias etapas do ciclo de vida viral. Uma proteína NS5A a todo o comprimento compreende três domínios - nomeadamente, o Domínio I, o Domínio II e o Domínio III. O Domínio I (resíduos 1 a 213) contém um motivo de ligação a zinco e uma hélice N-

terminal anfipática que pode promover a associação à membrana. O domínio II (resíduos 250 a 342) possui funções reguladoras, tais como interações com proteína-quinase PKR e PI3K, bem como com NS5B, e contém também a região determinante de sensibilidade a interferão. O Domínio III (resíduos 356 a 447) desempenha um papel na montagem do virião infecioso, e pode ser modulado por fosforilação dentro do domínio. A NS5A foi identificada como um alvo terapêutico promissor para tratamento de HCV.

SUMÁRIO

O presente invento apresenta o composto {(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]fenil}-5-(6-fluoro-2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-*O*-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

O presente invento apresenta também composições farmacêuticas compreendendo {(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]fenil}-5-(6-fluoro-2-{(2*S*)-1-[N-(metoxicarbonil)-*O*-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

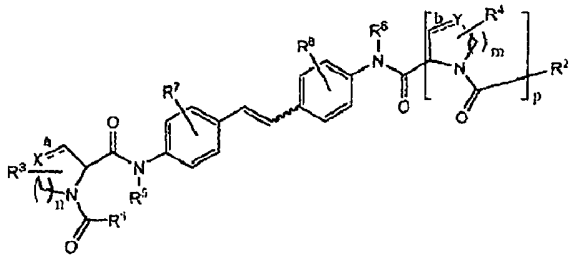
Adicionalmente, o presente invento apresenta o composto {(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]fenil}-5-(6-fluoro-2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-*O*-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização no tratamento de um paciente infetado com HCV, por administração de uma quantidade eficaz do referido composto, ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, ao referido paciente.

Outras caraterísticas, objetos e vantagens do presente invento são evidentes na descrição detalhada que se segue. Deverá ser entendido porém que a descrição detalhada, ao indicar concretizações preferidas do invento, as apresenta apenas como ilustração, e não como limitação. Várias alterações e modificações dentro do âmbito do invento tornar-se-ão evidentes para os peritos na especialidade a partir da descrição detalhada.

DESCRIÇÃO DETALHADA

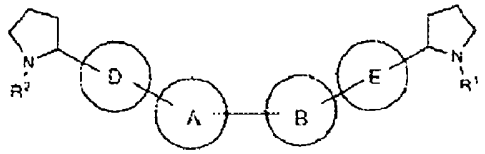
Tellinghuisen *et al.*, NATURE 435:374-379 (2005) descreve uma estrutura cristalina da proteína NS5A na qual dois monómeros de NS5A estão empacotados como um dímero através de contactos na proximidade das extremidades N-terminais das moléculas. A WO2006093867 postula a utilização da estrutura cristalina da proteína NS5A em conjunto com a modelação por computador para desenhar ou selecionar inibidores de NS5A.

Para melhorar interações com a proteína NS5A, têm sido desenhados muitos inibidores de NS5A para terem estruturas diméricas ou do tipo dímero. Por exemplo, a WO2006133326 (BMS) descreve compostos com a fórmula:



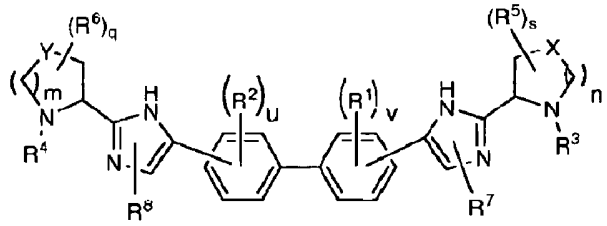
;

A WO2008144380 (BMS) ilustra um composto com a fórmula:



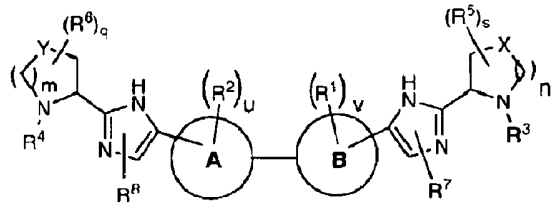
;

A WO2008021927 (BMS) mostra compostos com a fórmula:



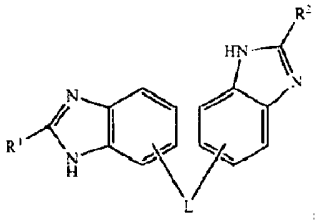
;

A WO2008021927 (BMS) descreve compostos com a fórmula:

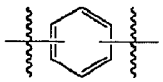
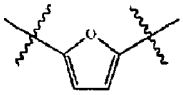
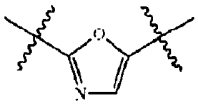
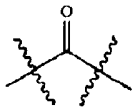
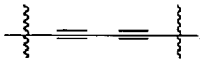
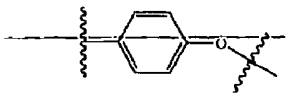
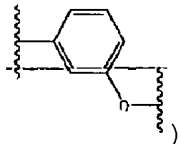


;

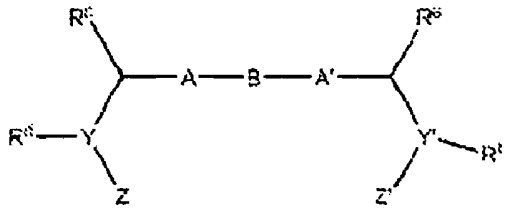
e a US20100068176 (BMS) mostra compostos com a fórmula:



,

onde L é selecionado entre arilos (*e.g.*, ), heteroarilos (*e.g.*,  ou ), grupos alifáticos (*e.g.*,  ,  ,  ou ), ou uma sua combinação (*e.g.*  ou ).

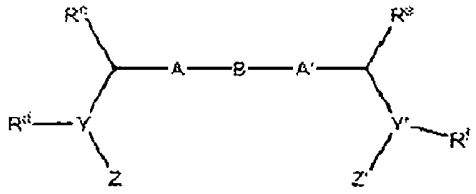
Foram também proporcionadas certas modificações das fórmulas acima. Por exemplo, a WO2010065681 (Presidio) divulga a fórmula:



,

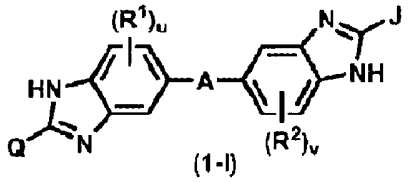
onde B é Q ou Q-Q, e cada Q é selecionado independentemente entre cicloalquilo, cicloalcenilo, heterociclo, arilo ou heteroarilo, com a condição de apenas um Q ser um anel aromático de seis membros quando B é Q-Q e com a condição de se B for Q-Q , qualquer Q que é policíclico está ligado ao

restante da molécula através apenas de um ciclo do policiclo; WO2010096777 (Presidio) descreve uma fórmula similar:



,

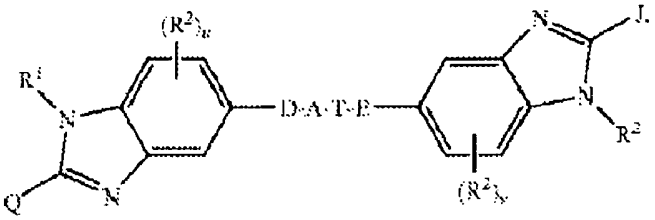
onde B é W-W ou W-X"-W, e onde cada W é arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído, e X" é selecionado entre -O-, $-S(O)_k$, $-N(R^N)-$ e $-CR'_2-$; WO2010091413 (Enanta) e US20100266543 (Enanta) mostram a fórmula:



(1-I)

,

onde A é arilo substituído, heteroarilo, heterociclo, C_3-C_8cicloalquilo ou C_3-C_8cicloalcenilo e está opcionalmente substituído com substituintes selecionados; e a US20100221215 (Enanta) ilustra a fórmula:

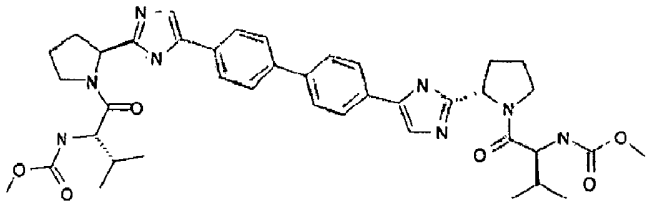


,

onde A é selecionado entre arilo, heteroarilo, heterociclo, C_3-C_8cicloalquilo ou C_3-C_8cicloalcenilo, cada um opcionalmente substituído, D está ausente ou é um grupo alifático opcionalmente substituído, T está ausente ou é um grupo alifático linear opcionalmente substituído contendo zero a oito carbonos, E está ausente ou é selecionado independentemente entre opcionalmente qualquer destes onde um ou dois de D, E e T estão ausentes.

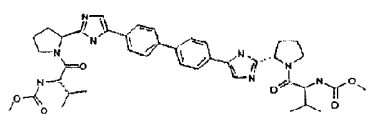
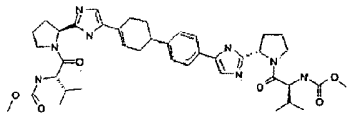
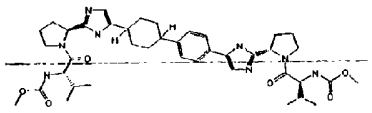
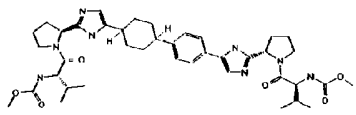
As Tabelas 1-4 comparam as atividades antivirais de diferentes compostos NS5A. Como demonstrado por estas tabelas, vários compostos que estão genericamente cobertos pelas WO2010065681 (Presidio), WO2010096777 (Presidio), WO2010096462 (Enanta), US20100266543 (Enanta), WO2010096462 (Enanta) e US20100266543 (Enanta) parecem ter atividades anti-HCV comparáveis ou piores do que as dos compostos correspondentes

descritos nos pedidos de patente da BMS. Os pedidos WO2010065681 (Presidio) WO2010096777 (Presidio), WO2010096462 (Enanta), US20100266543 (Enanta), WO2010096462 (Enanta) e US20100266543 (Enanta) também não conseguem identificar qualquer vantagem destes compostos em relação aos descritos nos pedidos de patente da BMS.



(BMS-790052) utiliza um ligador de bifenilo entre as porções imidazole. Ver WO2008021927 (BMS). Os valores de EC_{50} do BMS-790052 contra diferentes genótipos de HCV foram mostrados por Nettles *et al.*, "BMS-790052 is a First-in-class Potent Hepatitis C Virus (HCV) NS5A Inhibitor for Patients with Chronic HCV Infection: Results from a Proof-of-concept Study", 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (Oct 31-Nov 1 2008, San Francisco, CA; www.natap.org/2008/AASLD/AASLD_06.htm). Especificamente, Nettles *et al.* observaram que os valores de EC_{50} de BMS-790052 contra os genótipos 1a, 1b, 3a, 4a e 5a de HCV eram 0,05, 0,009, 0,127, 0,012 e 0,033 nM, respetivamente. Ver também Gao *et al.*, NATURE 465:96-100 (2010). Os compostos na Tabela 1 utilizam diferentes ligadores entre as porções imidazole. A Tabela 1 apresenta os valores de EC_{50} destes compostos quando testados utilizando ensaios do replicão respetivo na presença de soro de bovino fetal (FBS) a 5% (v/v). Em comparação com BMS-790052, a substituição do ligador de bifenilo por outros ligadores pode reduzir significativamente as atividades dos compostos contra vários genótipos de HCV.

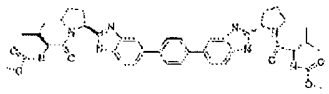
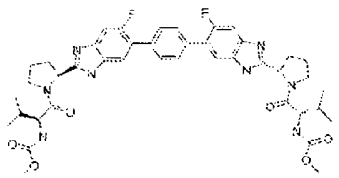
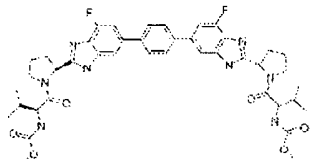
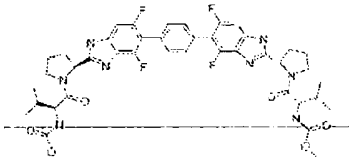
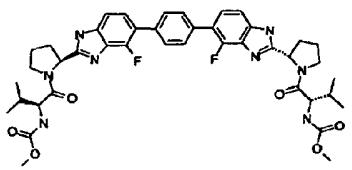
Tabela 1. Ligador de bifenilo *versus* outros ligadores

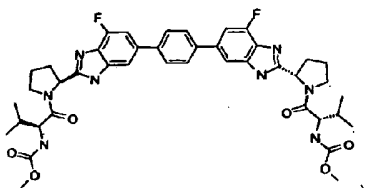
	EC_{50} (nM)							
	1a	**1b**	**2a**	**2b**	**3a**	**4a**	**5a**	**6a**
 (BMS-790052)	Ver Nettles *et al.*, *supra*							
	0,12	0,03	16	0,09	1,5	0,03	0,05	0,5
 (isómero 1, no qual a porção ciclo-hexanilo tem uma configuração cis/trans diferente da do isómero 2)	0,71	0,06	9,0	0,4	2,3	0,04	0,08	0,5
 (isómero 2, no qual a porção ciclo-hexanilo tem uma configuração cis/trans diferente da do isómero 1)	>10	8,5	>100	>10	>10	4,0	>10	>10

A Tabela 2 compara compostos contendo benzimidazole não substituído com aqueles contendo benzimidazole halo-substituído. As atividades antivirais foram avaliadas utilizando replicões do tipo selvagem (*e.g.*, 1b WT ou 1a WT) bem como replicões contendo mutações em NS5A específicas (*e.g.*, 1b L28T, 1b Y93H, 1a L31V, 1a Y93C, 1a M28V ou 1a Q30E) na ausência de FBS. Em comparação com o composto de referência que contém benzimidazole não substituído, compostos contendo

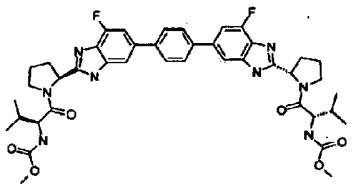
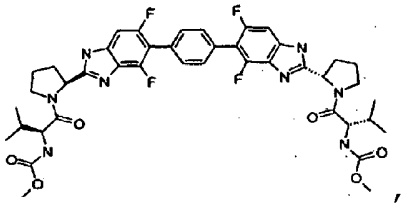
benzimidazole substituído exibiram em geral atividades comparáveis ou piores contra muitos destes vírus de HCV.

Tabela 2. Benzimidazole não substituído *versus* benzimidazole halo-substituído

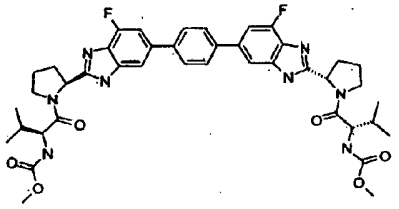
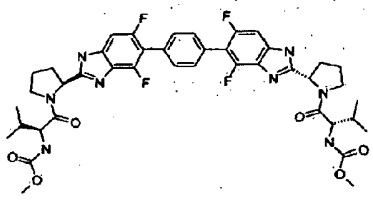
	EC_{50} (nM)							
	1b WT	**1b L28T**	**1b Y93H**	**1a WT**	**1a L31V**	**1a Y93C**	**1a M28V**	**1a Q30E**
 (composto de referência)	0,01	2,7	0,9	0,09	36	40	1,0	40
	0,003	1,8	0,5	0,14	109	26	2,4	119
	0,004	4,3	2,4	0,26	5,5	34	1,8	59
	0,005	>10	5,7	0,28	33	103	11,6	306
	0,007	>10	3,6	0,1	80	141	5,8	52

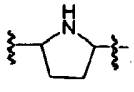
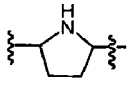
Constatou-se surpreendentemente que compostos com benzimidazole halo-substituído (*e.g.*, )

podem ter melhor atividade contra certas variantes de HCV contendo mutações na NS5A (*e.g.*, 1a L31V). Ensaios similares mostraram também que

 e  ,

em comparação com o composto de referência na Tabela 2, exibiram atividade significativamente melhorada contra a variante 1a de HCV contendo a mutação M28T na NS5A. Estas melhorias não foram descritas ou sugeridas em qualquer dos pedidos da BMS, Presidio ou Enanta acima mencionados. Por conseguinte, a presente divulgação apresenta compostos contendo benzimidazole halo-substituído (*e.g.*,

 ou ) para utilização no tratamento de variantes de HCV (*e.g.*, 1a M28T ou 1a L31V) por administração de uma quantidade eficaz de um tal composto a um paciente infetado com uma tal variante de HCV (*e.g.*, 1a M28T ou 1a L31V).

Constatou-se também que quando o ligador de fenilo entre as porções benzimidazole foi substituído por um ligador de pirrolidinilo (*e.g.*, ), a química do processo para introduzir substituições de halo nas porções benzimidazole tornou-se extremamente difícil. Os pedidos de patente da BMS, Presidio e Enanta acima mencionados não proporcionam qualquer divulgação capacitante que permita substituições halo nas porções benzimidazole, num composto no qual o ligador fenilo está substituído por  . O Esquema XXIV e vários Exemplos do presente pedido de patente (*e.g.*, Exemples 2.16, 3.35-3.41, 3.46-3.53, 4.26-4.31, 4.37-4.40, 4.42-4.46 e 4.51-4.57) proporcionam uma divulgação capacitante que permite estas substituições em compostos com ligadores de pirrolidinilo substituídos.

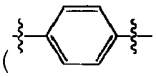
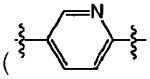
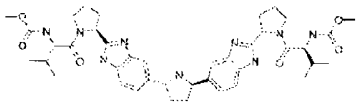
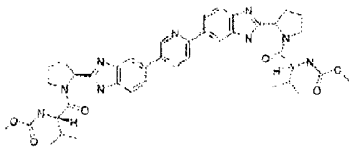
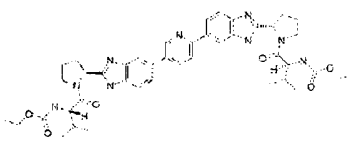
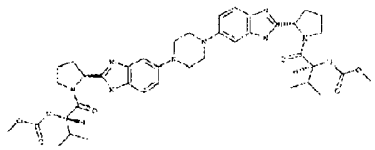
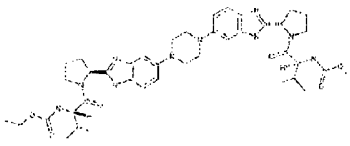
A Tabela 3 compara compostos com diferentes ligadores entre as porções benzimidazole. Determinaram-se as atividades antivirais utilizando ensaios de replicão de 1a e 1b. "HP" refere-se a plasma de humano. O composto contendo o ligador pirrolidinilo mostrou atividades anti-HCV significativamente piores do que aqueles contendo o ligador piridinilo. Em comparação com o ligador fenilo () utilizado na US20100068176 (BMS), é de esperar que o ligador de piridinilo () ou ligadores aromáticos de 6 membros similares proporcionem atividades anti-HCV similares ou comparáveis.

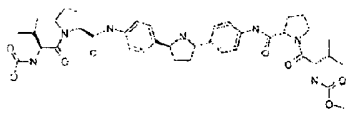
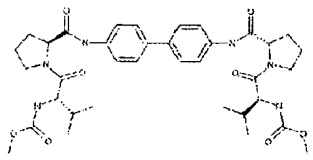
Tabela 3. Ligador heterocíclico não aromático *versus* ligador heterocíclico aromático

	EC_{50} (nM, na presença de FBS a 5%)		**EC_{50} (nM, na presença de FBS a 5% e HP a 40%)**	
	1a	**1b**	**1a**	**1b**
	>250	>250	2500-8000	>4500
	<0,32	<0,32	<3,2	<3,2
	6,8	2,9	83	190
	1,7	1,7	<3,2	6

	EC_{50} (nM, na presença de FBS a 5%)		**EC_{50} (nM, na presença de FBS a 5% e HP a 40%)**	
	1a	**1b**	**1a**	**1b**
	82	73	166	548

A Tabela 4 mostra ainda que quando o ligador fenilo é substituído por um ligador pirrolidinilo, a atividade do composto contra HCV pode ser significativamente reduzida. O composto na Tabela 4 contém um ligador pirrolidinilo e tem valores de EC_{50} superiores a 200 nM. Em comparação, BMS-790052, que contém um ligador de bifenilo, tem valores de EC_{50} não superiores a 0,2 nM. Ver Nettles *et al.*, *supra*. Por conseguinte, a Tabelas 3 e 4 demonstram claramente que a utilização de um ligador pirrolidinilo não substituído num inibidor de NS5A dimérico ou do tipo dímero pode conduzir a atividades anti-HCV fracas.

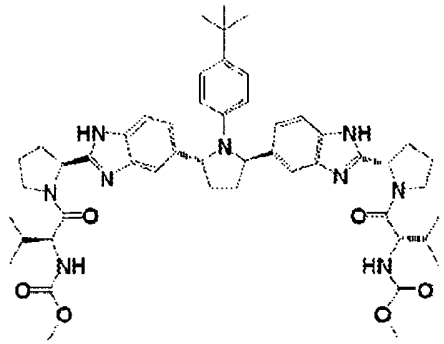
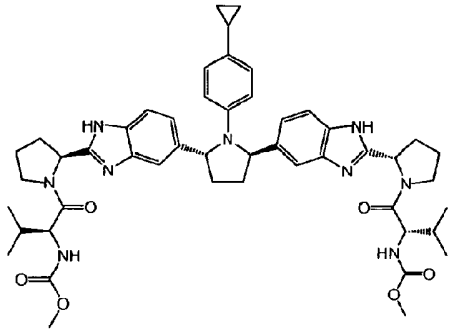
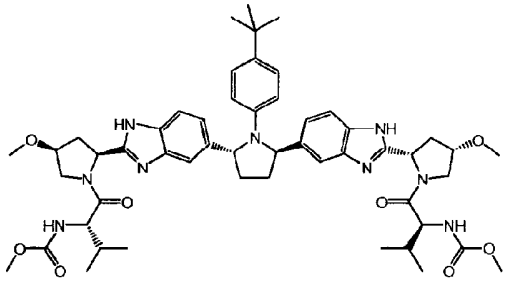
Tabela 4. Ligador heterocíclico não aromático *versus* ligador heterocíclico aromático

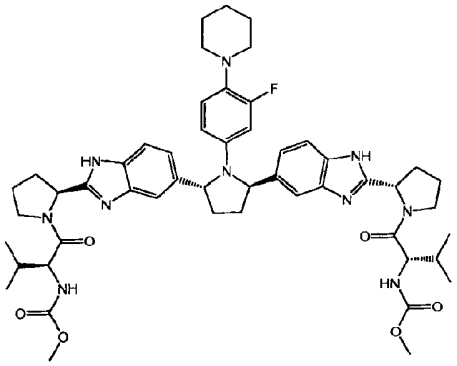
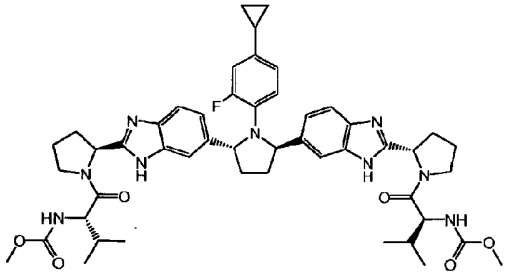
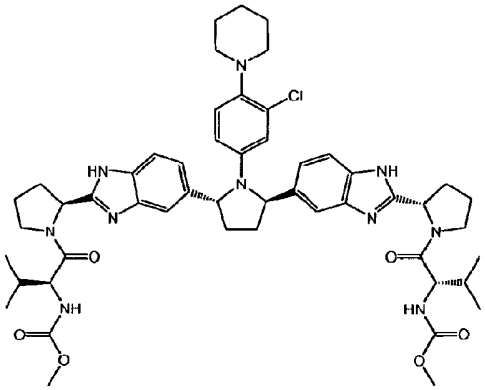
	EC_{50} (nM, na presença de FBS a 5%)		**EC_{50} (nM, na presença de FBS a 5% e HP a 40%)**	
	1a	**1b**	**1a**	**1b**
	290	320	1200	2400
	> 1000	10	> 10000	60

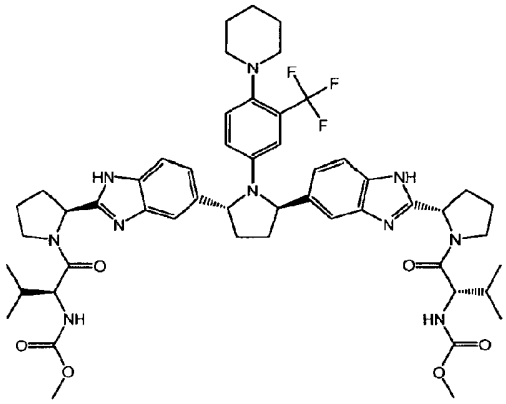
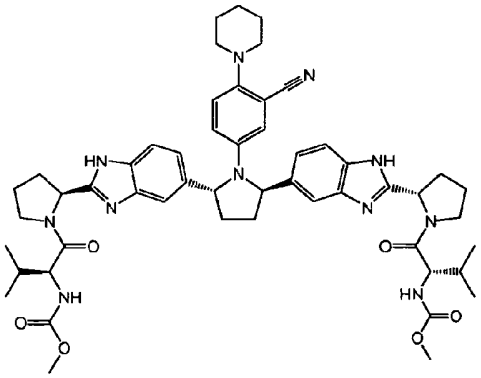
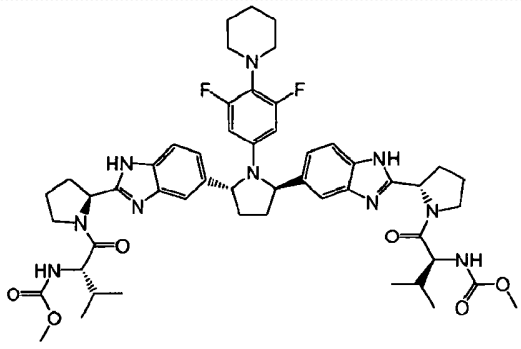
Inesperadamente constatou-se que, quando o átomo de azoto no ligador pirrolidinilo está substituído com carbociclo ou heterociclo, as atividades antivirais do composto podem ser

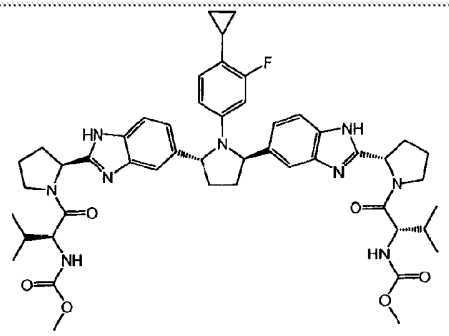
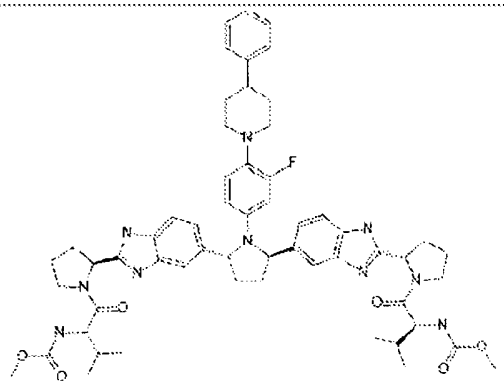
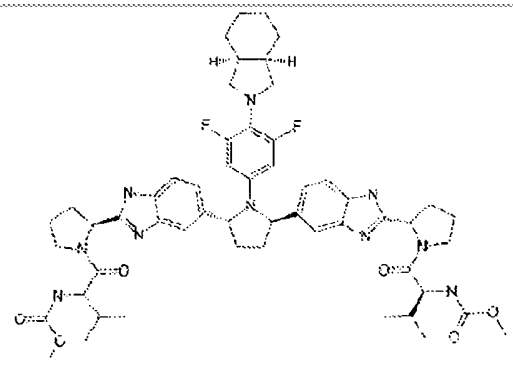
drasticamente melhoradas. A Tabela 5 mostra as atividades anti-HCV de compostos nos quais o ligador pirrolidinilo está substituído com carbociclo ou heterociclo substituídos.

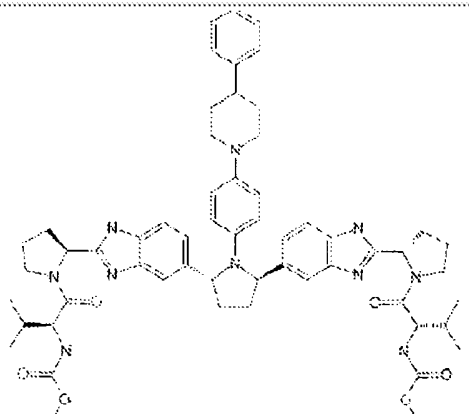
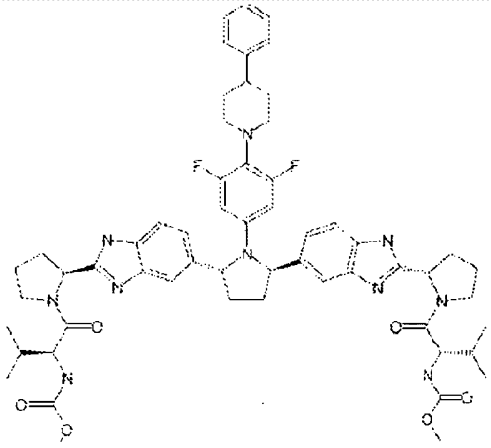
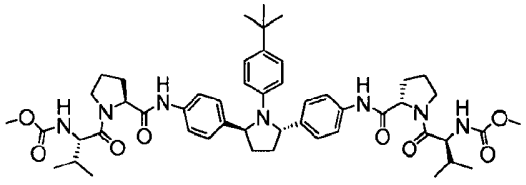
Tabela 5. Ligador de pirrolidinilo substituído

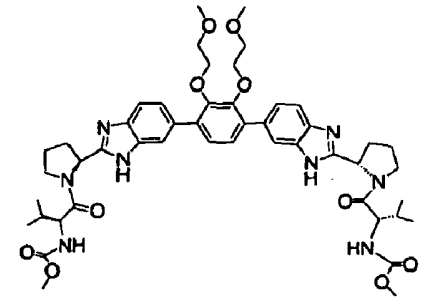
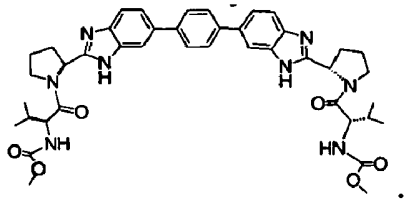
	EC_{50} (nM, na presença de HP a 40%)			**EC_{50} (nM, na ausência de HP)**		
	1a	**1b**	**2a**	**2b**	**3a**	**4a**
 (Exemplo 109 da Publicação do Pedido de Patente dos E.U.A. N.° 2010/0317568)	0,1	0,3	0,2	≤0,05	≤0,05	≤0,05
 (Exemplo 163 da Publicação do Pedido de Patente dos E.U.A. N.° 2010/0317568)	0,1	0,3	0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05
 (Exemplo 236 da Publicação do Pedido de Patente dos E.U.A. N.° 2010/0317568)	0,3	0,8				

	EC_{50} (nM, na presença de HP a 40%)			**EC_{50} (nM, na ausência de HP)**		
	1a	**1b**	**2a**	**2b**	**3a**	**4a**
 (Exemplo 245 da Publicação do Pedido de Patente dos E.U.A. N.° 2010/0317568)	0,2	0,4	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05
 (Exemplo 251 da Publicação do Pedido de Patente dos E.U.A. N.° 2010/0317568)	0,1	0,2	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05
 (Exemplo 256 da Publicação do Pedido de Patente dos E.U.A. N.° 2010/0317568)	0,2	0,2	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05

	EC_{50} (nM, na presença de HP a 40%)			**EC_{50} (nM, na ausência de HP)**		
	1a	**1b**	**2a**	**2b**	**3a**	**4a**
 (Exemplo 257 da Publicação do Pedido de Patente dos E.U.A. N.° 2010/0317568)	0,6	0,3	0,5	≤0,05	≤0,05	≤0,05
 (Exemplo 258 da Publicação do Pedido de Patente dos E.U.A. N.° 2010/0317568)	0,4	0,5	0,07	≤0,05	≤0,05	≤0,05
 (Exemplo 271 da Publicação do Pedido de Patente dos E.U.A. N.° 2010/0317568)	0,1	0,2	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05

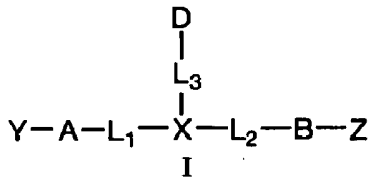
	EC_{50} (nM, na presença de HP a 40%)			**EC_{50} (nM, na ausência de HP)**		
	1a	**1b**	**2a**	**2b**	**3a**	**4a**
 (Exemplo 302 da Publicação do Pedido de Patente dos E.U.A. N.°2010/0317568)	0,1	0,1	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05
 (Exemplo 3.20 descrito abaixo)	0,5	0,6	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05
 (Exemplo 4.3 descrito abaixo)	0,1	0,2				

	EC_{50} (nM, na presença de HP a 40%)			**EC_{50} (nM, na ausência de HP)**		
	1a	**1b**	**2a**	**2b**	**3a**	**4a**
 (Exemplo 4.25 descrito abaixo)	1,5	1,5	0,5	0,5	0,5	0,2
 (Exemplo 5.1 descrito abaixo)	0,1	0,2	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05
 (Exemplo 37 da Publicação do Pedido de Patente dos E.U.A. N.° 2010/0317568)	0,2	0,1	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05

É de notar que não foi mostrado que a atividade anti-HCV de  fosse melhor do que a de  .

A Tabela 5 demonstra também que uma ou mais substituições halo adicionais nos substituintes carbociclo/heterociclo no ligador pirrolidinilo podem melhorar significativamente as atividades anti-HCV dos compostos (*e.g.*, comparar Exemplo 4.25 com o Exemplo 3.20 ou o Exemplo 5.1).

São aqui divulgados compostos possuindo Fórmula I, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis,



I

onde:

X é C_3-C_{12}carbociclo ou heterociclo de 3 a 12 membros, e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A ou R_F;

L_1 e L_2 são selecionados cada um independentemente entre uma ligação; ou C_1-C_6alquileno, C_2-C_6alcenileno ou C_2-C_6alcinileno, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais R_L;

L_3 é uma ligação ou -L_S-K-L_S'-, onde K é selecionado entre uma ligação, -O-, -S-, -N(R_B)-, -C(O)-, - S(O)$_2$-, -S(O)-,

-OS(O)- -OS(O)$_2$-, -S(O)$_2$O, -S(O)O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -C(O)N(R_B)-, -N(R_B)C(O)-, -N(R_B)C(O)O-, -OC(O)N(R_B)-, -N(R_B)S(O)-, -N(R_B)S(O)$_2$-, -S(O)N(R_B)-, -S(O)$_2$N(R_B)-, -C(O)N(R_B)C(O)-, -N(R_B)C(O)N(R_B')-, -N(R_B)SO$_2$N(R_B')- ou -N($_R$)S(O)N(R_B')-;

A e B cada um independentemente são C_3-C_{12}carbociclo ou heterociclo de 3 a 12 membros, e cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_A;

D é C_3-C_{12}carbociclo ou heterociclo de 3 a 12 membros, e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; ou D é C_3-C_{12}carbociclo ou heterociclo de 3 a 12 membros que está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, onde J é C_3-C_{12}carbociclo ou heterociclo de 3 a 12 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, ou J é -SF_5; ou D é hidrogénio ou R_A;

Y é selecionado entre -T'-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D, -T'-(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D, -L_K-T-R_D ou -L_K-E;

R_1 e R_2 cada um independentemente são R_C, e R_5 é R_B; ou R_1 é R_C, e R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um heterociclo de 3 a 12 membros que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A;

R_3, R_4, R_6 e R_7 cada um independentemente são R_C; ou R_3 e R_6 cada um independentemente são R_C, e R_4 e R_7, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um carbociclo ou heterociclo de 3 a 12 membros que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A;

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

R_8 e R_9 cada um independentemente são R_C, e R_{12} é R_B; ou R_8 é R_C, e R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um heterociclo de 3 a 12 membros que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A;

R_{10}, R_{11}, R_{13} e R_{14} cada um independentemente são R_C; ou R_{10} e R_{13} cada um independentemente são R_C, e R_{11} e R_{14}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um carbociclo ou heterociclo de 3 a 12 membros que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A;

T e T' são selecionados cada um independentemente em cada ocorrência entre uma ligação, $-L_S-$, $-L_S-M-L_S'-$ ou $-L_S-M-L_S'-M'-L_S"-$, onde M e M' são selecionados cada um independentemente em cada ocorrência entre uma ligação, $-O-$, $-S-$, $-N(R_B)-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-OS(O)-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-S(O)O-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-C(O)N(R_B)-$,$-N(R_B)C(O)-$, $-N(R_B)C(O)O-$, $-OC(O)N(R_B)-$, $-N(R_B)S(O)-$, $-N(R_B)S(O)_2-$,$-S(O)N(R_B)-$, $-S(O)_2N(R_B)-$, $-C(O)N(R_B)C(O)-$, $-N(R_B)C(O)N(R_B')-$, $-N(R_B)SO_2N(R_B')-$, $-N(R_B)S(O)N(R_B')-$, C_3-C_{12}carbociclo ou heterociclo de 3 a 12 membros, e onde os referidos C_3-C_{12}carbociclo e heterociclo de 3 a 12 membros cada um independentemente estão opcionalmente substituídos em cada ocorrência com um ou mais R_A;

L_K é selecionado independentemente em cada ocorrência entre uma ligação, $-L_S-N(R_B)C(O)-L_S'-$ ou $-L_S-C(O)N(R_B)-L_S'-$; ou C_1-C_6alquileno, C_2-C_6alcenileno ou C_2-C_6alcinileno, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais R_L; ou C_3-C_{12}carbociclo ou heterociclo de 3 a 12 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais R_A;

E é selecionado independentemente em cada ocorrência entre C_3-C_{12}carbociclo ou heterociclo de 3 a 12 membros, e independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais R_A;

R_D é selecionado cada um independentemente em cada ocorrência entre hidrogénio ou R_A:

R_A é selecionado independentemente em cada ocorrência entre halogéneo, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano ou $-L_S-R_E$, onde dois R_A adjacentes, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados e quaisquer átomos entre os átomos aos quais estão ligados, podem formar opcionalmente carbociclo ou heterociclo;

R_B e R_B' são selecionados cada um independentemente em cada ocorrência entre hidrogénio; ou C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano ou carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros; ou carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros; onde cada carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros em R_B ou R_B' independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo;

R_C é selecionado independentemente em cada ocorrência entre hidrogénio, halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano; ou C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano ou carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros; ou carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros; onde cada carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros em R_C independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo;

R_E é selecionado independentemente em cada ocorrência entre -O-R_S, -S-R_S, -O(O)R_S, -OC(O)R_S, -C(O)OR_S, -N($R_S$$R_S$'), -S(O)$R_S$, -$SO_2R_S$, -C(O)N($R_S$$R_S$'), -N($R_S$)C(O)$R_S$', -N($R_S$)C(O)N($R_S$'$R_S$"), -N($R_S$)$SO_2R_S$', -$SO_2$N($R_S$$R_S$'), -N($R_S$)$SO_2$N($R_S$'$R_S$"), -N($R_S$)S(O)N($R_S$'$R_S$"), -OS(O)-$R_S$, -OS$(O)_2$-$R_S$, -S$(O)_2OR_S$, -S(O)O$R_S$, -OC(O)O$R_S$, -N($R_S$)C(O)O$R_S$', -OC(O)N($R_S$$R_S$'), -N($R_S$)S(O)-$R_S$', -S(O)N($R_S$$R_S$'), -P(O)($OR_S$)$_2$, ou -C(O)N($R_S$)C(O)-$R_S$'; ou C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano; ou C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N($R_S$$R_S$');

R_F é selecionado independentemente em cada ocorrência entre C_1-C_{10}alquilo, C_2-C_{10}alcenilo ou C_2-C_{10}alcinilo, cada um dos quais contém 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 heteroátomos selecionados entre O, S ou N e independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais R_L; ou -(R_X-R_Y)$_Q$-(R_X-R_Y'), onde Q é 0, 1, 2, 3 ou 4, e cada R_X é independentemente O, S ou N(R_B), onde cada R_Y é independentemente C_1-C_6alquileno, C_2-C_6alcenileno ou C_2-C_6alcinileno cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano, e onde cada R_Y' é independentemente C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano;

R_L é selecionado independentemente em cada ocorrência entre halogéneo, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, -O-R_S, -S-R_S, -C(O)R_S, -OC(O)R_S, -C(O)OR_S, -N($R_S$$R_S$'),-S(O)$R_S$, -$SO_2$$R_S$, -C(O)N($R_S$$R_S$') ou -N($R_S$)C(O)$R_S$'; ou C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo; onde dois R_L adjacentes, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados e quaisquer átomos entre os átomos aos quais estão ligados, podem formar opcionalmente carbociclo ou heterociclo;

L_S, L_S' e L_S" são selecionados cada um independentemente em cada ocorrência entre uma ligação; ou C_1-C_6alquileno, C_2-C_6alcenileno ou C_2-C_6alcinileno, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais R_L; e

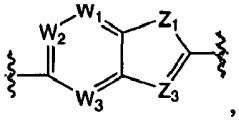
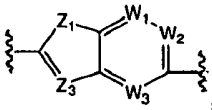
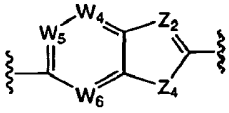
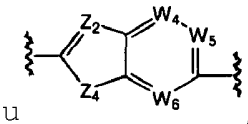
R_S, R_S' e R_S" são selecionados cada um independentemente em cada ocorrência entre hidrogénio; C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, -O-C_1-C_6alquilo, -O-C_1-C_6alquileno-O-C_1-C_6alquilo ou carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros; ou carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros; onde cada carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros em R_S, R_S' ou R_S' independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo.

O único composto de Fórmula I que é parte do presente invento é o {(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-

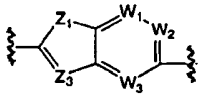
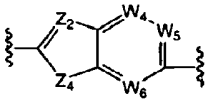
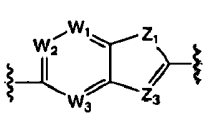
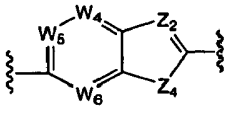
[4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]fenil}-5-(6-fluoro-2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-*O*-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

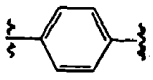
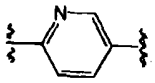
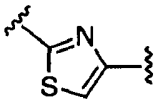
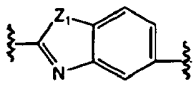
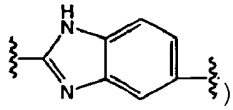
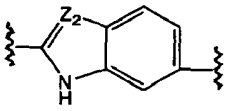
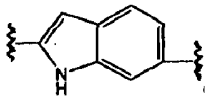
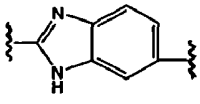
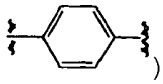
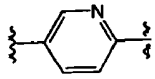
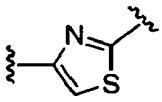
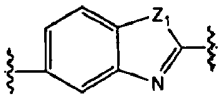
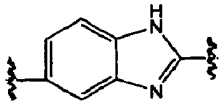
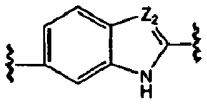
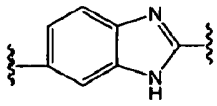
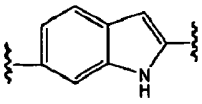
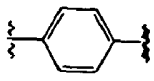
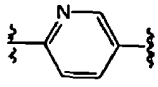
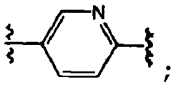
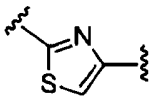
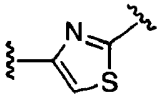
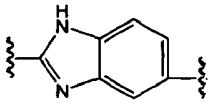
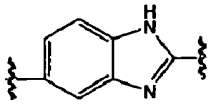
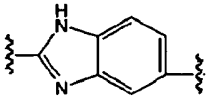
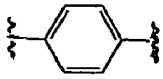
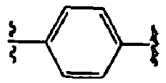
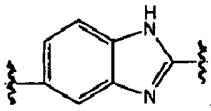
Por conseguinte, apenas composições farmacêuticas compreendendo este composto ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e este composto ou um seu sal farmaceuticamente aceitável para utilização no tratamento de um paciente infetado com HCV são uma parte deste invento.

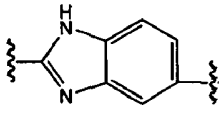
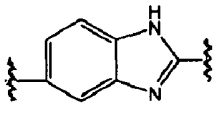
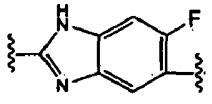
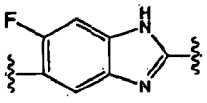
A e B são preferivelmente selecionados independentemente entre C_5-C_6carbociclo (*e.g.*, fenilo), heterociclo de 5 a 6 membros (*e.g.*, piridinilo ou tiazolilo), ou biciclos de 8 a 12 membros tais como

 ,  ,  ou  ,

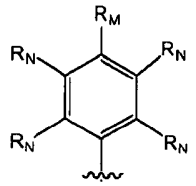
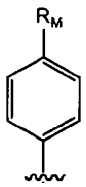
onde Z_1 é selecionado independentemente em cada ocorrência entre O, S, NH ou CH_2, Z_2 é selecionado independentemente em cada ocorrência entre N ou CH, Z_3 é selecionado independentemente em cada ocorrência entre N ou CH, Z_4 é selecionado independentemente em cada ocorrência entre O, S, NH ou CH_2, e W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 e W_6 são selecionados cada um independentemente em cada ocorrência entre CH ou N. A e B cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_A.

Mais preferivelmente, A é selecionado entre C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 membros,  ou  , e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; B é selecionado entre C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 membros,  ou  , e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; onde Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, W_1, W_2, W_3, W_4, W_5, W_6 são como definidos acima. Preferivelmente, Z_3 é N e

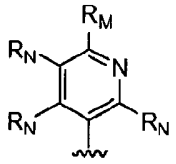
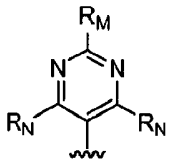
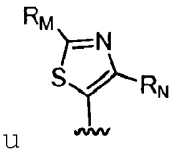
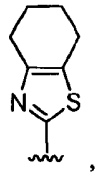
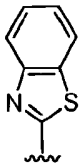
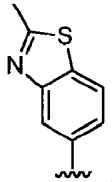
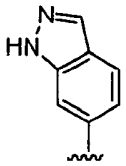
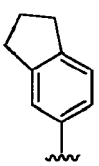
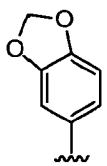
Z_4 é NH. Por exemplo, A pode ser selecionado entre fenilo (*e.g.*, ), piridinilo (*e.g.* ), tiazolilo (*e.g.*, ),  (*e.g.*, ) ou  (*e.g.*,  ou ) e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; e B pode ser selecionado entre fenilo (*e.g.*, ), piridinilo (*e.g.*, ), tiazolilo (*e.g.*, ),  (*e.g.*, ) ou  (*e.g.*,  ou ), e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Altamente preferivelmente, A e B são ambos fenilo (*e.g.*, A e B são ambos ). Também altamente preferivelmente, A é  e B é  ; ou A é  e B é  ; ou A é  e B é  ; ou A é  e B é  ; ou A é  e B é  ; onde cada A e B independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais R_A.

Também preferivelmente, A é  , B é  e A e B estão substituídos com um ou mais halogéneos, tais como F ou Cl. Constatou-se surpreendentemente que quando A e/ou B eram benzimidazole halo-substituído (*e.g.*, A é  e B é ), os compostos de Formula I (bem como os compostos de Fórmula I_A, I_B, I_C, I_D, I_E, I_F ou I_G

descritos abaixo, e compostos de cada concretização descritos no seu âmbito) exibiam inesperadamente propriedades farmacocinéticas significativamente melhoradas, em comparação com compostos com benzimidazole não substituído. As melhorias em farmacocinética podem ser observadas, por exemplo, como um nível de exposição total no plasma mais elevado, medido como a área sob a curva (AUC) durante um período de 24 horas após dosagem oral em ratinho (para exemplos ver *infra*). Constatou-se também surpreendentemente que estes compostos com benzimidazole halo-substituído exibiam inesperadamente atividade inibidora melhorada contra certas variantes do genótipo 1a de HCV (*e.g.*, variantes contendo as mutações de NS5A, L31M, Y93H ou Y93N). Por conseguinte, são aqui divulgados estes compostos para utilização no tratamento de uma infeção por uma variante do genótipo 1a de HCV (*e.g.*, infeção pela variante 1a L31M, Y93H ou Y93N) por administração de um tal composto a um paciente possuindo uma variante do genótipo 1a de HCV (*e.g.*, variante 1a L31M, Y93H ou Y93N).

D é preferivelmente selecionado entre C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclos de 6 a 12 membros, e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. D pode também ser preferivelmente selecionado entre C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, e está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre R_L. Mais preferivelmente, D é C_5-C_6carbociclo (*e.g.*, fenilo), heterociclo de 5 a 6 membros (*e.g.*, piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo) ou biciclos de 6 a 12 membros (*e.g.*, indanilo, 4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, indazolilo, benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo), e está substituído com um ou mais R_M, onde R_M é halogéneo, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano ou -L_S-R_E. Também preferivelmente, D é fenilo, e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Mais preferivelmente, D é fenilo e está substituído com um ou mais R_M, onde R_M é como definido acima. Altamente preferivelmente, D é  ou  onde R_M é como definido acima, e cada R_N é selecionado independentemente entre R_D e é

preferivelmente hidrogénio. Um ou mais R_N podem também preferivelmente ser halo tal como F.

D é também preferivelmente piridinilo, pirimidinilo ou tiazolilo, opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Mais preferivelmente D é piridinilo, pirimidinilo ou tiazolilo, e está substituído com um ou mais R_M. Altamente preferivelmente, D é  ,  ou  , onde R_M é como definido acima, e cada R_N é selecionado independentemente entre R_D e é preferivelmente hidrogénio. Um ou mais R_N podem também preferivelmente ser halo tal como F. D é também preferivelmente indanilo, 4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo ou indazolilo, e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Mais preferivelmente D é indanilo, 4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, indazolilo ou benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, e está substituído com um ou mais R_M. Altamente preferivelmente, D é  ,  ,  ,  ,  ou  , e está opcionalmente substituído com um ou mais R_M.

Preferivelmente, R_M é halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; ou C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano; ou C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo. Mais preferivelmente, R_M é halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi; ou

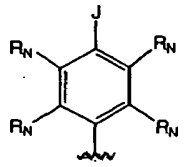
C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino ou carboxi. Altamente preferivelmente, R_M é C_1-C_6alquilo que está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino ou carboxi.

Também preferivelmente, R_M é halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo ou ciano; ou R_M é $-L_S-R_E$, onde L_S é uma ligação ou C_1-C_6alquileno, e R_E é $-N(R_SR_S')$, $-O-R_S$, $-O(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, $-O(O)N(R_SR_S')$, $-N(R_S)C(O)R_S'$, $-N(R_S)C(O)OR_S'$, $-N(R_S)SO_2R_S'$, $-SO_2R_S$, $-SR_S$ ou $-P(O)(OR_S)_2$, onde R_S e R_S' podem ser, por exemplo, selecionados cada um independentemente em cada ocorrência entre (1) hidrogénio ou (2) C_1-C_6alquilo opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais halogéneo, hidroxi, $-S-C_1$-C_6alquilo ou heterociclo de 3 a 6 membros; ou R_M é C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano; ou R_M é C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, $-C(O)OR_S$ ou $-N(R_SR_S')$. Mais preferivelmente, R_M é halogéneo (*e.g.*, fluoro, cloro, bromo, iodo), hidroxi, mercapto, amino, carboxi, ou C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metilo, isopropilo, *terc*-butilo), C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, ciano ou carboxi. Por exemplo R_M é $-CF_3$, $-C(CF_3)_2-OH$, $-C(CH_3)_2-CN$, $-C(CH_3)_2-CH_2OH$ ou $-C(CH_3)_2-CH_2NH_2$. Também preferivelmente R_M é $-L_S-R_E$ onde L_S é uma ligação e R_E é $-N(R_SR_S')$, $-O-R_S$, $-N(R_S)C(O)OR_S'$, $-N(R_S)SO_2R_S'$, $-SO_2R_S$ ou $-SR_S$. Por exemplo onde L_S é uma ligação, R_E é $-N(C_1$-C_6alquil$)_2$ (*e.g.*, $-NMe_2$); $-N(C_1$-C_6alquileno-O-

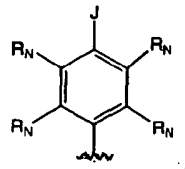
C_1-C_6alquilo)$_2$ (*e.g.* -N(CH_2CH_2OMe)$_2$); -N(C_1-C_6alquil)(C_1-C_6alquileno-O-C_1-C_6alquilo) (*e.g.* -N(CH_3)(CH_2CH_2OMe)); -O-C_1-C_6alquilo (*e.g.*, -O-Me, -O-Et, -O-isopropilo, -O-*terc*-butilo, -O-n-hexilo); -O-C_1-C_6haloalquilo (*e.g.*, -OCF_3, -OCH_2CF_3); -O-C_1-C_6alquileno-piperidina (*e.g.*, -O-CH_2CH_2-1-piperidilo); -N(C_1-C_6alquil)C(O)OC_1-C_6alquilo (*e.g.*, -N(CH_3)C(O)O-$CH_2CH(CH_3)_2$), -N(C_1-C_6alquil)SO_2C_1-C_6alquilo (*e.g.*, -N(CH_3)SO_2CH_3); -SO_2C_1-C_6alquilo (*e.g.*, -SO_2Me); -SO_2C_1-C_6haloalquilo (*e.g.*, -SO_2CF_3); ou -S-C_1-C_6haloalquilo (*e.g.*, -SCF_3). Também preferivelmente R_M é -L_S-R_E onde L_S é C_1-C_6alquileno (*e.g.*, -CH_2-, -$C(CH_3)_2$-, -$(CH_3)_2$-CH_2-) e R_E é -O-R_S, -C(O)OR_S, -N(R_S)C(O)OR_S' ou -P(O)(OR_S)$_2$. Por exemplo R_M é -C_1-C_6alquileno-O-R_S (*e.g.*, -$C(CH_3)_2$-CH_2-OMe); -C_1-C_6alquileno-C(O)OR_S (*e.g.*, -$C(CH_3)_2$-C(O)OMe); -C_1-C_6alquileno-N(R_S)C(O)OR_S' (*e.g.*, -$C(CH_3)_2$-CH_2-NHC(O)OCH_3); ou -C_1-C_6alquileno-P(O)(OR_S)$_2$ (*e.g.*, -CH_2-P(O)(OEt)$_2$). Também mais preferivelmente R_M é C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N($R_S R_S$'). Por exemplo R_M é cicloalquilo (*e.g.*, ciclopropilo, 2,2-dicloro-1-metilciclopro-1-ilo, ciclo-hexilo), fenilo, heterociclilo (*e.g.*, morfolin-4-ilo, 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metoxicarbonilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, tetra-hidropiran-4-ilo, piridinilo, piridin-3-ilo, 6-(dimetilamino)piridin-3-ilo). Altamente preferivelmente, R_M é C_1-C_6alquilo que está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino ou carboxi (*e.g.*, *terc*-butilo, CF_3).

Mais preferivelmente, D é C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros e está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, onde J é C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, J está substituído com um C_3-C_6carbociclo

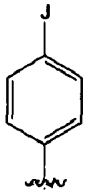
ou heterociclo de 3 a 6 membros, onde os referidos C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros estão independentemente opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N(R_SR_S'), e J pode também estar opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Também preferivelmente, D é C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros e está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e J é C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e preferivelmente, J está pelo menos substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N(R_SR_S'). Também preferivelmente, D é C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros e está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e J é biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*, um biciclo fundido, com ponte ou espiro de 7 a 12 membros compreendendo um átomo de azoto de anel através do qual J está ligado covalentemente a D) e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Mais preferivelmente, D é fenilo e está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e J é C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e preferivelmente J está pelo menos substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N(R_SR_S'). Altamente



preferivelmente, D é , onde cada R_N é selecionado independentemente entre R_D e é preferivelmente hidrogénio ou halogéneo, e J é C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e preferivelmente J está pelo menos substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N(R_SR_S'). Também



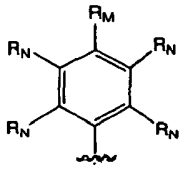
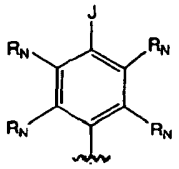
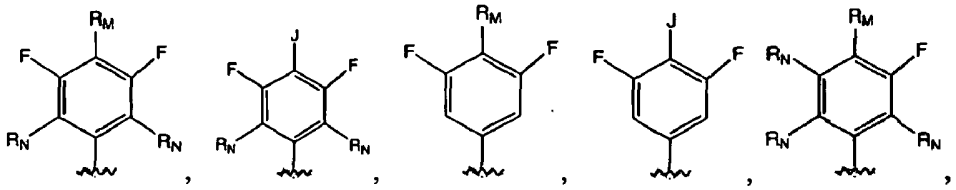
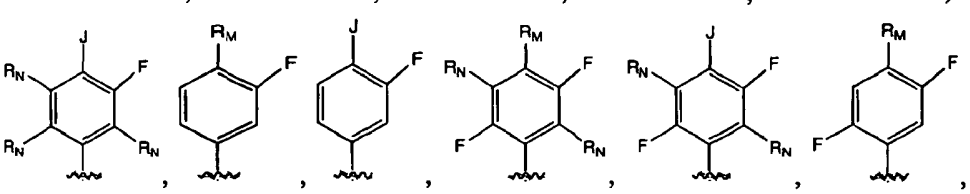
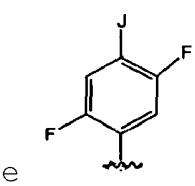
preferivelmente, D é , onde cada R_N é selecionado independentemente entre R_D e é preferivelmente hidrogénio ou halogéneo, e J é C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros e está substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N(R_SR_S'), e J pode também estar opcionalmente substituído com um ou mais R_A.



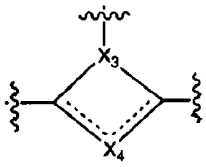
Também preferivelmente, D é e J é C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e preferivelmente J está pelo menos substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo,

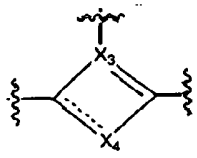
C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N(R_SR_S').

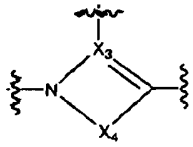
Constatou-se surpreendentemente que quando D contém um carbociclo ou heterociclo halo-substituído (*e.g.*, um carbociclo ou heterociclo de 5-6 membros halo-substituído ligado diretamente a X), o composto de Fórmula I (bem como compostos de Fórmula I_A, I_B, I_C, I_D, I_E, I_F ou I_G descritos abaixo, e compostos de cada concretização descritos no seu âmbito) podem exibir atividade inibidora significativamente melhorada contra os genótipos 2a, 2b, 3a ou 4a de HCV e/ou propriedades farmacocinéticas melhoradas. Deste modo, são aqui divulgados estes compostos para utilização no tratamento de uma infeção por genótipos 2a, 2b, 3a ou 4a de HCV por administração de um tal composto a um paciente possuindo genótipos 2a, 2b, 3a ou 4a de HCV.

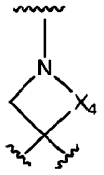
Um D adequado para este propósito pode ser, por exemplo,  ou  como descritos acima, onde pelo menos um R_N é halo tal como flúor. Exemplos específicos de D adequado incluem, mas não estão limitados a,  ,  ,  e , onde R_N, R_M e J são como descritos acima.

Preferivelmente X é C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclos de 6 a 12 membros, e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A ou R_F. X pode também ser

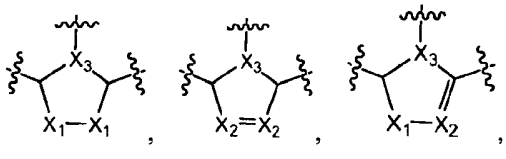
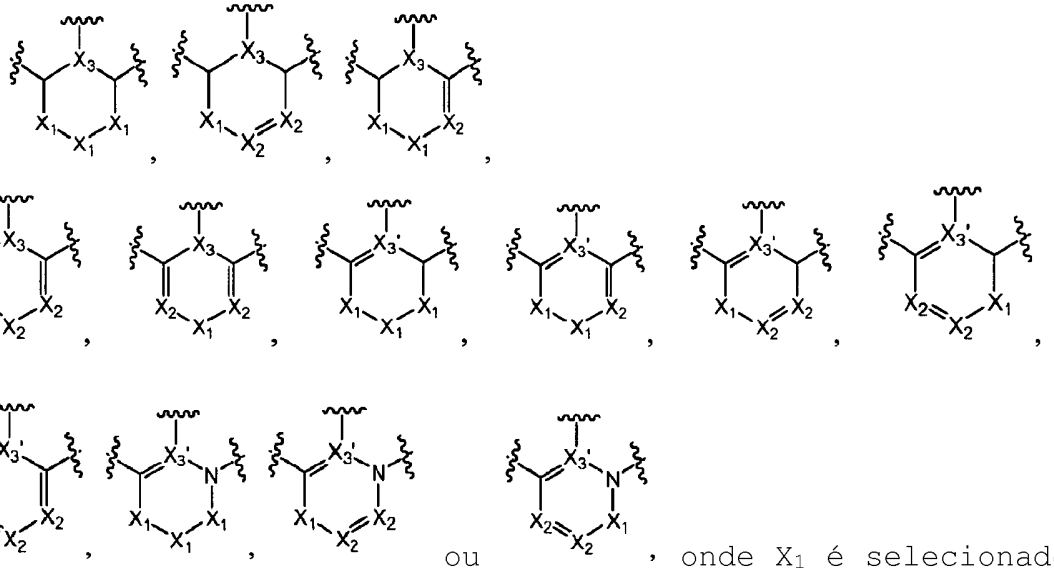
C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A ou R_F, onde dois R_A adjacentes em X, considerados em conjunto com os átomos de anel aos quais estão ligados, formam opcionalmente um carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros. Também preferivelmente, X é 

, onde X_3 é C(H) ou preferivelmente N e está diretamente apenso a -L_3-D; X_4 é C_2-C_4alquileno, C_2-C_4alcenileno ou C_2-C_4alcinileno, cada um dos quais contém opcionalmente um ou dois heteroátomos selecionados entre O, S ou N; e X está opcionalmente substituído com um ou mais R_A ou R_F, e dois R_A adjacentes em X, considerados em conjunto com os átomos de anel aos quais estão ligados, podem formar opcionalmente um carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros. Adicionalmente, X pode ser 

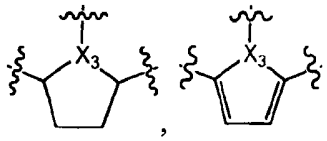
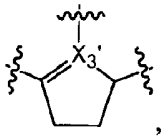
ou 

, onde X_3 é C e está ligado diretamente a -L_3-D, X_4 é C_2-C_4alquileno, C_2-C_4alcenileno ou C_2-C_4alcinileno cada um dos quais contém opcionalmente um ou dois heteroátomos selecionados entre O, S ou N, e X está opcionalmente substituído com um ou mais R_A ou R_F, e dois R_A adjacentes em X, considerados em conjunto com os átomos de anel aos quais estão ligados, formam opcionalmente um carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros. Além disso, X pode ser 

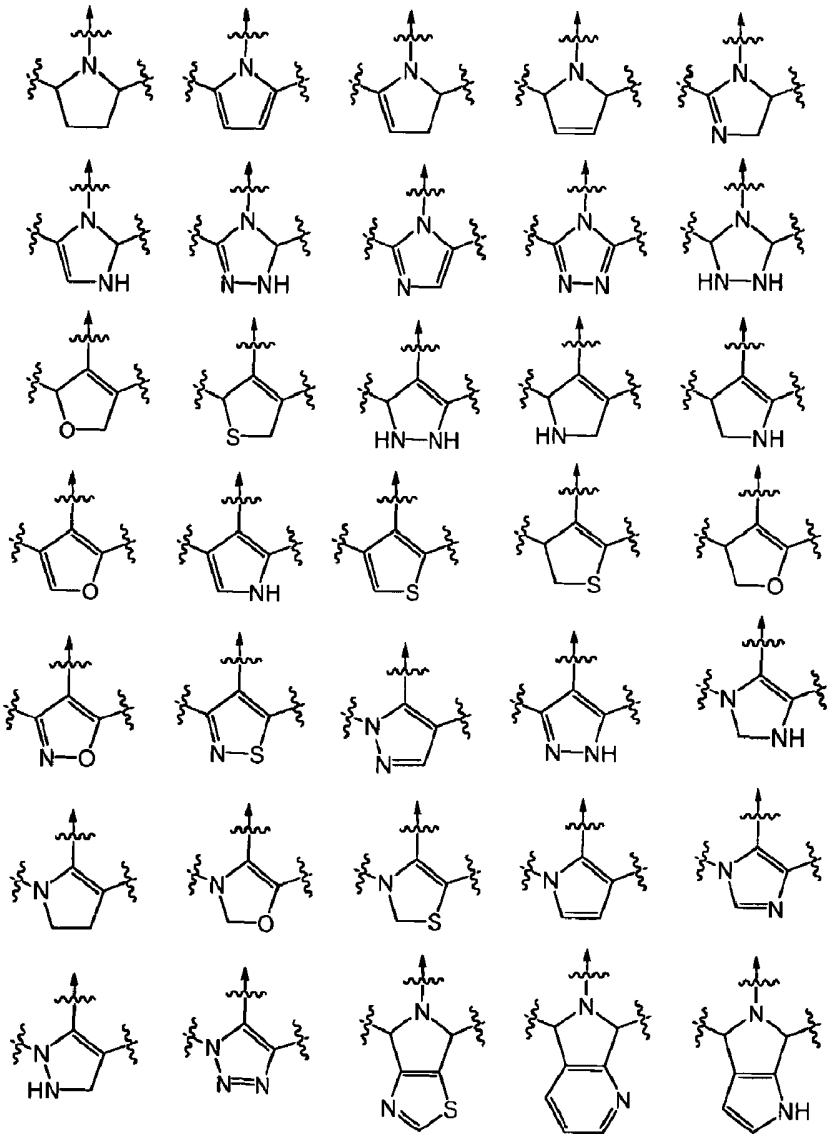
onde N está ligado diretamente a -L_3-D, X_4 é C_2-C_4alquileno, C_2-C_4alcenileno ou C_2-C_4alcinileno cada um dos quais contém opcionalmente um ou dois heteroátomos selecionados entre O, S ou N, e X está opcionalmente substituído com um ou mais R_A ou R_F, e dois R_A adjacentes em X, considerados em conjunto com os átomos de anel aos quais estão ligados, formam opcionalmente um carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros.

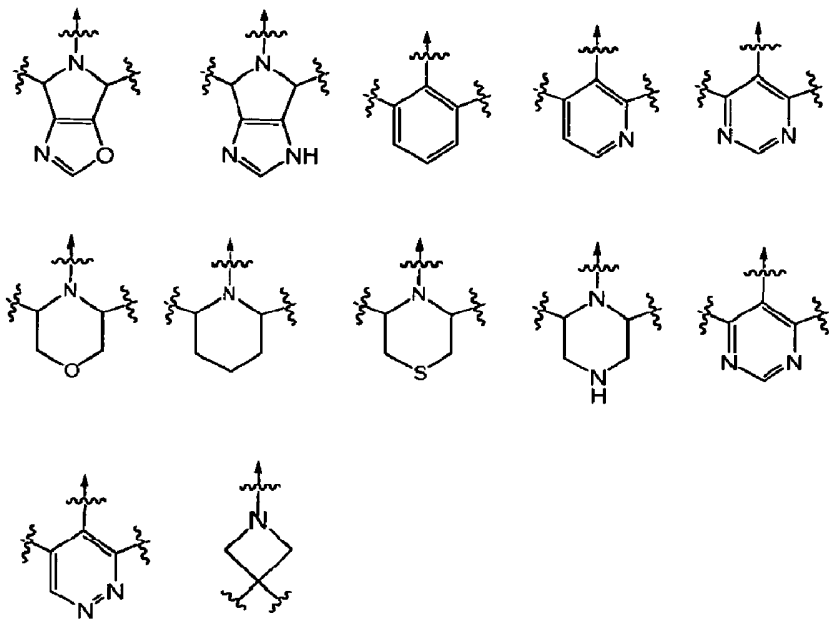
Por exemplo, X pode ser  , onde X_1 é selecionado independentemente em cada ocorrência entre CH_2, O, S ou NH, X_2 é selecionado independentemente em cada ocorrência entre CH ou N, X_3 é N e está ligado diretamente a $-L_3$-D, e X_3' é C e está ligado diretamente a $-L_3$-D; e X está opcionalmente substituído com um ou mais R_A ou R_F, e dois R_A adjacentes em X, considerados em conjunto com os átomos de anel aos quais estão ligados, formam opcionalmente um carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros. Para outro exemplo, X é  , onde X_1 é selecionado independentemente em cada ocorrência entre CH_2, O, S ou NH, X_2 é selecionado independentemente em cada ocorrência entre CH ou N, X_3 é N e está ligado diretamente a $-L_3$-D, e X_3' é C e está ligado diretamente a $-L_3$-D; e onde X está opcionalmente substituído com um ou mais R_A ou R_F, e dois R_A adjacentes em X, considerados em conjunto com os átomos de anel aos quais estão ligados, formam opcionalmente um carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros.

Altamente preferivelmente, X é


,
ou 
, onde X_3 é C(H) ou N e está ligado diretamente a $-L_3-D$, X_3' é C e está ligado diretamente a $-L_3-D$, e onde X está opcionalmente substituído com um ou mais R_A ou R_F, e dois R_A adjacentes em X, considerados em conjunto com os átomos de anel aos quais estão ligados, formam opcionalmente um carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros. Mais preferivelmente, X_3 é N.

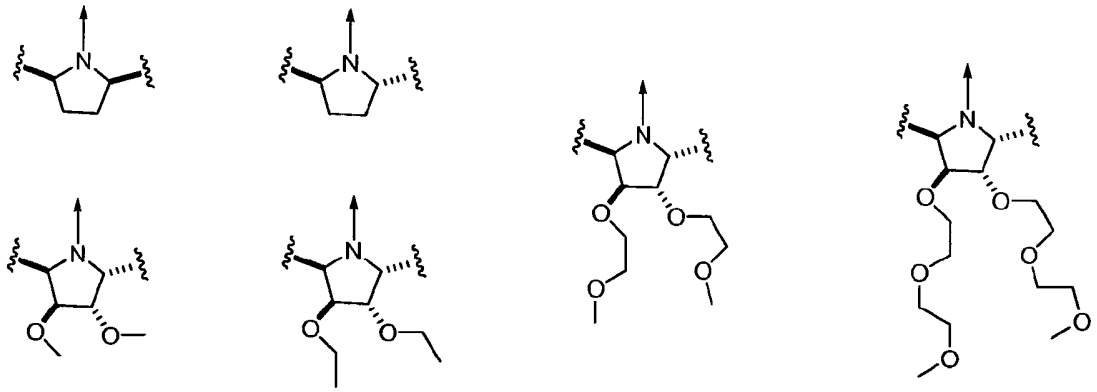
Exemplos não limitantes de X incluem:





onde "→" indica a ligação covalente a -L_3-D. Cada X pode estar opcionalmente substituído com um ou mais R_A ou R_F, e dois R_A adjacentes em X, considerados em conjunto com os átomos de anel aos quais estão ligados, formam opcionalmente um carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros.

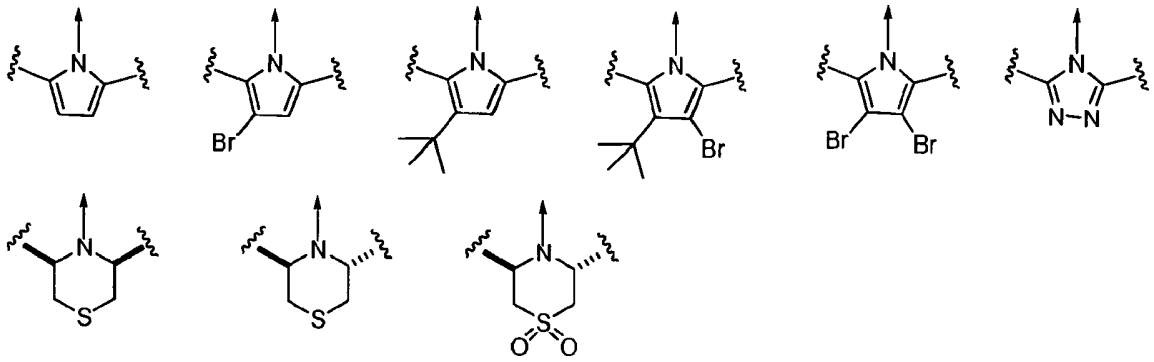
Exemplos não limitantes de X preferidos incluem os anéis de pirrolidina seguintes, cada um dos quais está opcionalmente substituído com um ou mais R_A ou R_F:



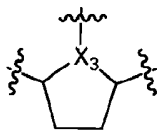
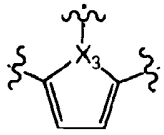
Como se mostra, a estereoquímica relativa nas posições 2 e 5 do anel de pirrolidina acima podem ser quer cis quer trans. As estereoquímicas de substituintes opcionais R_A nas posições 3 ou 4 da pirrolidina podem variar em relação a qualquer substituinte em qualquer outra posição no anel de pirrolidina. Dependendo dos substituintes particulares ligados à

pirrolidina, a estereoquímica em qualquer carbono pode ser quer (R) quer (S).

Exemplos não limitantes de X preferidos incluem também os anéis pirrole, triazole ou tiomorfolina seguintes, cada um dos quais está opcionalmente substituído com um ou mais R_A ou R_F:



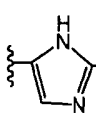
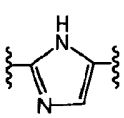
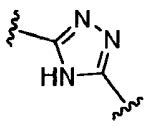
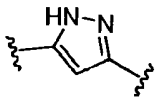
Como se mostra, a estereoquímica relativa nas posições 3 e 5 do anel tiomorfolina podem ser quer cis quer trans. Dependendo dos substituintes particulares ligados à tiomorfolina, a estereoquímica em qualquer carbono pode ser quer (R) quer (S).

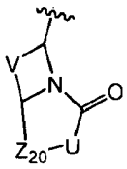
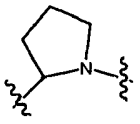
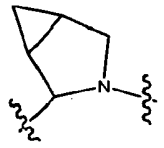
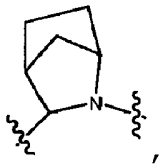
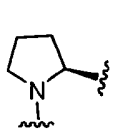
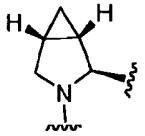
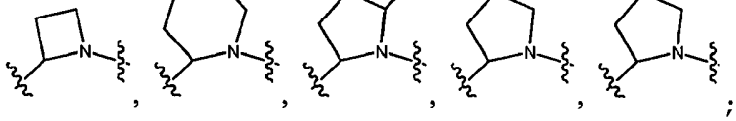
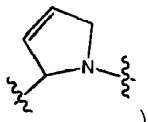
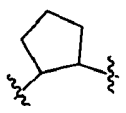
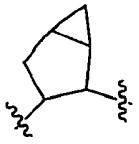
Também preferivelmente, X é  ou  onde X_3 é N e está ligado diretamente a $-L_3-D$, e X está opcionalmente substituído com um ou mais R_A ou R_F. Preferivelmente, R_F é C_1-C_{10}alquilo, C_2-C_{10}alcenilo ou C_2-C_{10}alcinilo, cada um dos quais contém 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 heteroátomos selecionados entre O, S ou N e independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano. Também preferivelmente, R_F é C_1-C_{10}alquilo, C_2-C_{10}alcenilo ou C_2-C_{10}alcinilo, cada um dos quais contém 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 O e independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais R_L. Também preferivelmente, R_F é $-(R_X-R_Y)_Q-(R_X-R_Y')$, onde Q é 0, 1, 2, 3 ou 4; cada R_X é independentemente O, S ou $N(R_B)$; cada R_Y é independentemente C_1-C_6alquileno, C_2-C_6alcenileno ou C_2-C_6alcinileno cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino,

carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano; e cada R_Y' é independentemente C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano. Preferivelmente, cada R_X é O. Mais preferivelmente, X está opcionalmente substituído com um ou mais R_A ou R_F, cada R_F é selecionado independentemente entre C_1-C_{10}alquilo, C_2-C_{10}alcenilo ou C_2-C_{10}alcinilo, cada um dos quais contém 0, 1, 2 ou 3 O e independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano. Também preferivelmente, X está opcionalmente substituído com um ou mais R_A ou R_F, cada R_F é selecionado independentemente entre -(O-C_1-C_6alquileno)$_Q$-(O-C_1-C_6alquilo), onde Q é preferivelmente 0, 1, 2 ou 3.

Preferivelmente L_1 e L_2 são independentemente uma ligação ou C_1-C_6alquileno, L_3 é preferivelmente selecionado entre uma ligação, C_1-C_6alquileno ou -C(O)-, e L_1, L_2 e L_3 cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_L. Mais preferivelmente, L_1, L_2 e L_3 cada um independentemente são uma ligação ou C_1-C_6alquileno (*e.g.*, -CH_2- ou -CH_2CH_2-), e cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_L. Altamente preferivelmente, L_1, L_2 e L_3 são uma ligação.

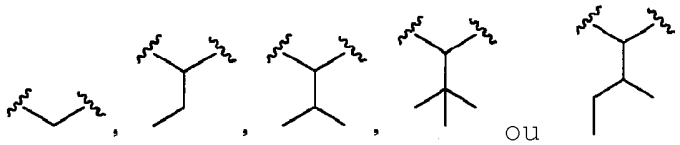
Preferivelmente Y é selecionado entre -L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D, -L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D, -G-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D, -G-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D, -N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D, -N(R_B)C(O)C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D, -C(O)N(R_B)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D, -C(O)N(R_B)C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D, -N(R_B)C(O)-L_S-E ou -C(O)N(R_B)-L_S-E. G é C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros, tal como


, 
, 
ou 
, e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A (*e.g.*, um ou mais cloro ou bromo). E é preferivelmente um biciclo de 7 a 12 membros (tal como

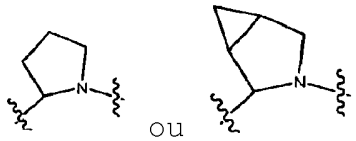

, onde U é selecionado independentemente em cada ocorrência entre -(CH_2)- ou -(NH)-; V e Z_{20} são selecionados cada um independentemente entre C_1-C_4alquileno, C_2-C_4alcenileno ou C_2-C_4alcinileno, nos quais pelo menos um átomo de carbono independentemente pode estar opcionalmente substituído por O, S ou N), e independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Mais preferivelmente, R_1 é R_C, e R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um heterociclo de 5 a 6 membros ou um biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*,  ou  ; ou  ,   ; ou  ; ou ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A (tais como mas não limitados a hidroxi, halo (*e.g.*, fluoro), C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metilo) ou C_2-C_6alcenilo (*e.g.*, alilo)); e R_3 e R_6 cada um independentemente são R_C, e R_4 e R_7, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um carbociclo/heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*,  ou ), que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A (tais como mas não limitados a hidroxi, halo (*e.g.*, fluoro), C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metilo) ou C_2-C_6alcenilo (*e.g.*, alilo)).

Y pode também ser selecionado entre -M-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-M'-R_D, -M-C(R_1R_2)N(R_5)-L_Y'-M'-R_D, -L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-M'-R_D, -L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-L_Y'-M'-R_D, -M-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-M'-R_D, -M-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-L_Y'-M'-R_D, -L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-M'-R_D ou -L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-L_Y'-M'-R_D,

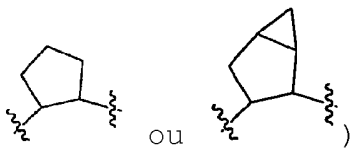
onde M é preferivelmente uma ligação, $-C(O)N(R_B)-$ ou $-N(R_B)C(O)-$, M' é preferivelmente uma ligação, $-C(O)N(R_B)-$, $-N(R_B)C(O)-$, $-N(R_A)C(O)O-$, $N(R_B)C(O)N(R_B')-$, $-N(R_B)S(O)-$ ou $-N(R_B)S(O)_2-$, e L_Y' é preferivelmente C_1-C_6alquileno que está opcionalmente substituído com um ou mais R_L. L_Y', por exemplo, é um C_1-C_6alquileno tal como, mas não limitado a,



; e o R_L opcional é um substituinte tal como mas não limitado a fenilo, -SMe ou metoxi. Qualquer estereoquímica num carbono dentro do grupo L_Y' pode ser quer (R) quer (S). Mais preferivelmente, R_1 é R_C, e R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um heterociclo de 5 a 6 membros ou um biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*,

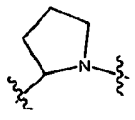
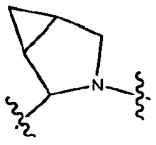
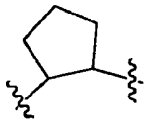
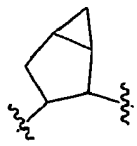


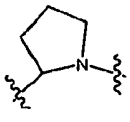
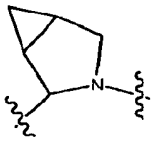
) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A (*e.g.*, um ou mais hidroxi); e R_3 e R_6 cada um independentemente são R_C, e R_4 e R_7, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um carbociclo/heterociclo de 5 a 6 membros ou um biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*,

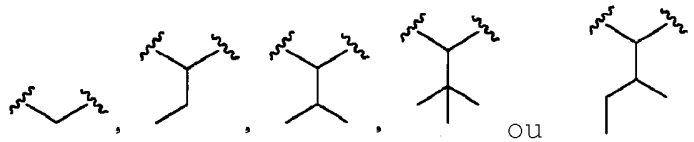
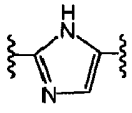
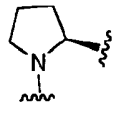


) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A.

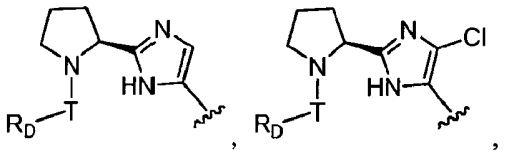
Também preferivelmente, Y é selecionado entre $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-O-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-R_D$, $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$, $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$, $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$, $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$, $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O-L_Y'-O-R_D$, $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-R_D$, $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(RB)S(O)_2-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$, $-N(R_B)CO-(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-O-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-R_D$,

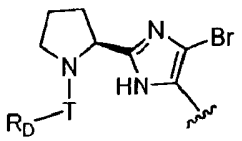
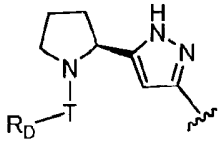
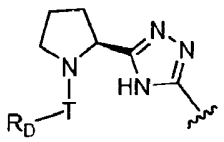
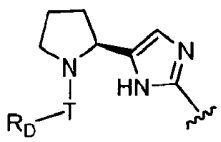
$-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$, $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$, $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$, $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$, $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-O-R_D$, $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)L_Y'-R_D$ ou $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-R_D$, onde L_Y' é preferivelmente C_1-C_6alquileno que está opcionalmente substituído com um ou mais R_L. R_1 pode ser R_C, e R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, podem formar um heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*,  ou ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; e R_3 e R_6 podem ser cada um independentemente R_C, e R_4 e R_7, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, podem formar um carbociclo/heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*,  ou ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A.

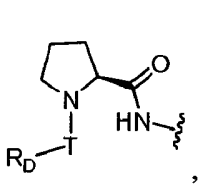
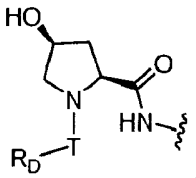
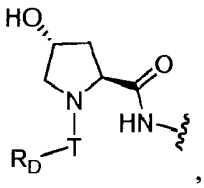
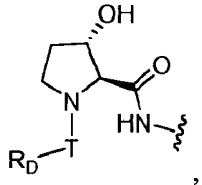
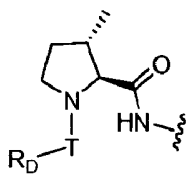
Altamente preferivelmente, Y é selecionado entre $-N(R_B")CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y-N(R_B")C(O)-L_S-R_E$ ou $-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y-N(R_B")C(O)-L_S-R_E$, ou Y é $-G-(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y-N(R_B")C(O)-L_S-R_E$, onde L_Y é C_1-C_6alquileno opcionalmente substituído com um ou mais R_L, e $R_B"$ é cada um independentemente R_B. $R_B"$ e R_1 são cada um preferivelmente hidrogénio ou C_1-C_6alquilo, e R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, preferivelmente formam um heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*,  ou ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A (tal como mas não limitado a hidroxi, halo (*e.g.*, fluoro), C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metilo) ou C_2-C_6alcenilo (*e.g.*, alilo)). Preferivelmente, L_Y é C_1-C_6alquileno substituído com um ou mais R_L tal como C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo,

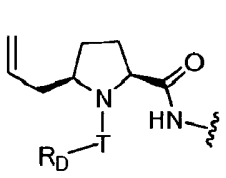
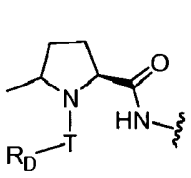
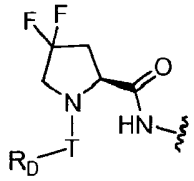
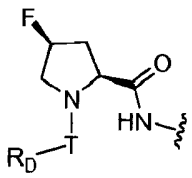
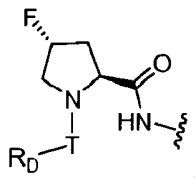
ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo. Altamente preferivelmente, L_Y é um C_1-C_6alquileno tal como, mas não limitado a,  ; (a estereoquímica num carbono dentro do grupo L_Y pode ser quer (R) quer (S)), L_Y independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais R_L (*e.g.*, um ou mais fenilo ou metoxi), G é preferivelmente  , R_B" é hidrogénio; -$C(R_1R_2)N(R_5)$- é  ; L_S é uma ligação; e R_E é metoxi.

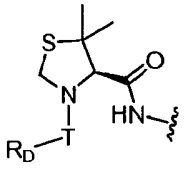
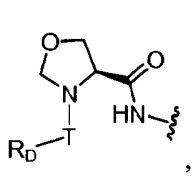
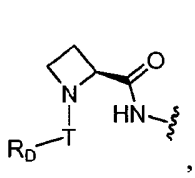
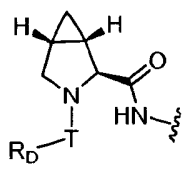
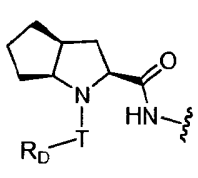
Exemplos não limitantes de Y preferidos incluem:

 , ,

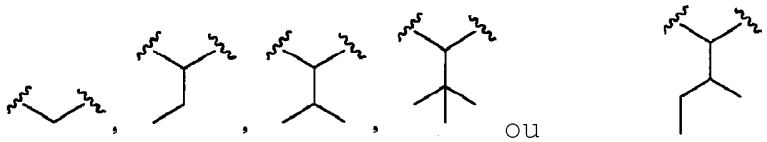
 ,  ,  ,  ,

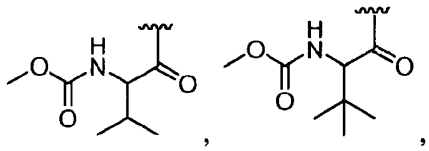
 ,  ,  ,  ,  ,

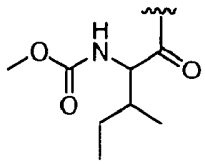
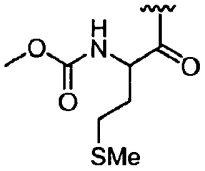
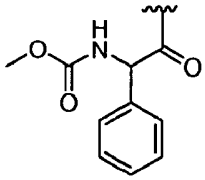
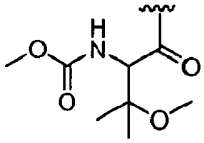
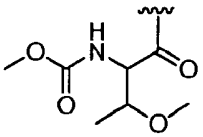
 ,  ,  ,  ,  ,

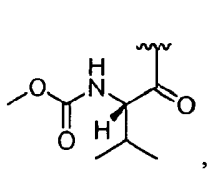
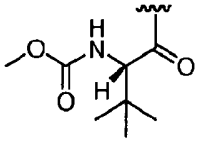
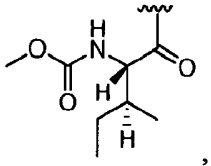
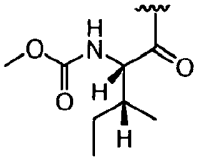
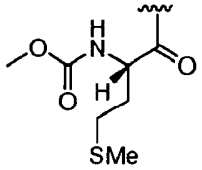
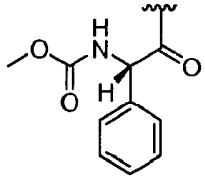
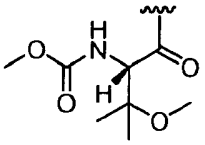
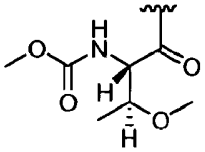
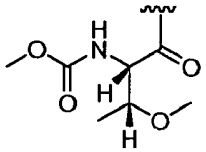
 ,  ,  ,  , ou  ,

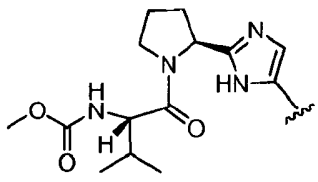
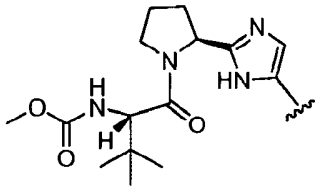
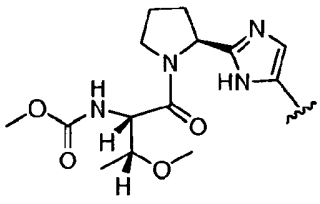
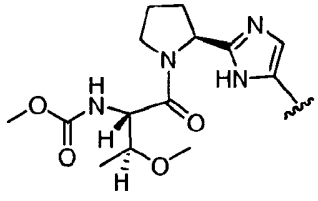
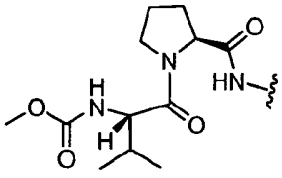
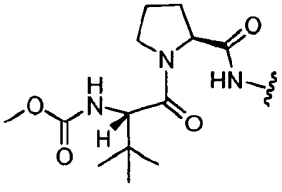
onde T e R_D são como aqui definido. T, por exemplo, pode ser -L_S-M-L_S'-M'-L_S"- onde L_S é uma ligação; M é C(O); L_S' é C_1-C_6alquileno tal como, mas não limitado a,

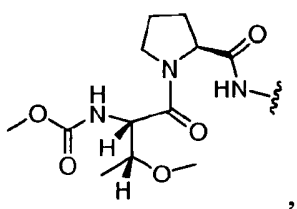
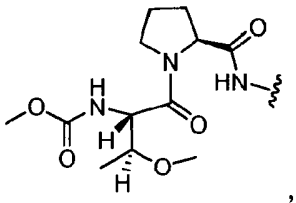
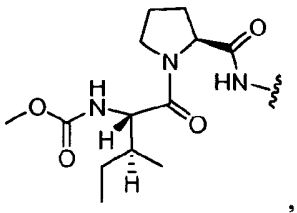
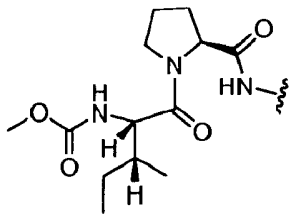
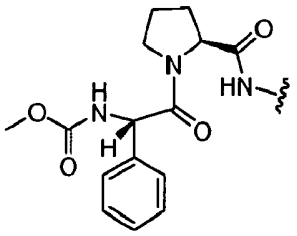
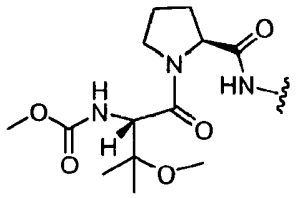

ou

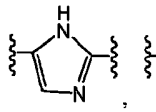
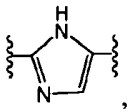
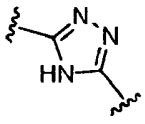
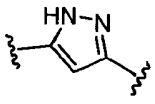
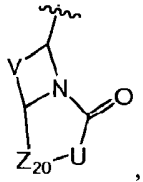
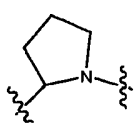
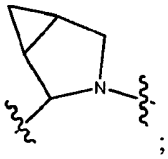
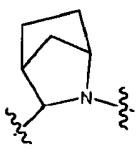
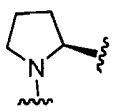
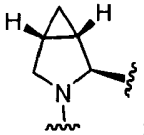
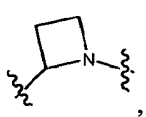
; onde L_S' independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais R_L; R_L é um substituinte tal como mas não limitado a fenilo ou metoxi; M' é -NHC(O)- ou -NMeC(O)-; e L_S" é uma ligação. Qualquer estereoquímica num carbono dentro do grupo L_S' pode ser quer (R) quer (S). R_D, por exemplo, é metoxi. T-R_D inclui, mas não está limitado a:

,

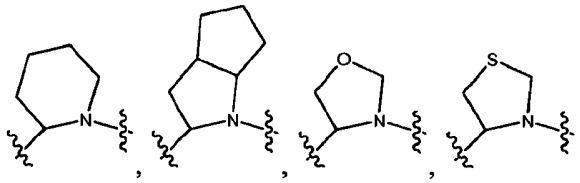
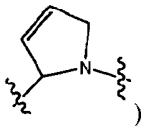
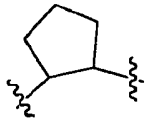
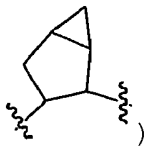
,

,

,

,

ou

.

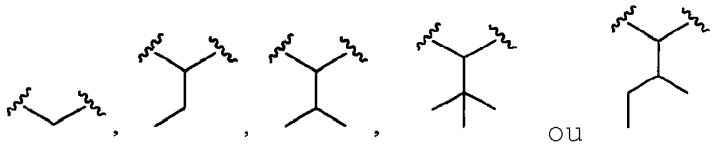
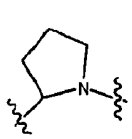
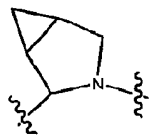
T-R_D pode também incluir certas configurações estereoquímicas; assim T-R_D inclui, mas não está limitado a:

,

,

,

,

,

,

,

e

.

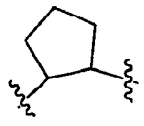
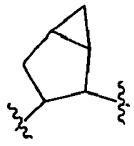
Exemplos não limitantes de Y preferidos incluem também:

,

,

, ou

,

,

,

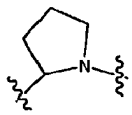
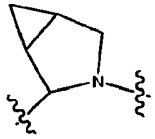
 ,  ,  ,  ,  ou  .

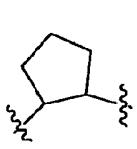
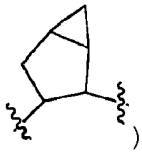
Z é selecionado preferivelmente entre $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$, $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$, $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$, $-G-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$, $-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$, $-N(R_B)C(O)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$, $-C(O)N(R_B)C(R_8R_9)N(R_{12})T-R_D$, $-C(O)N(R_B)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$, $-N(R_B)C(O)-L_S-E$ ou $-C(O)N(R_B)-L_S-E$. G é C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros, tal como  ,  ,  ou  , e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A (*e.g.*, um ou mais cloro ou bromo). E é preferivelmente um biciclo de 8 a 12 membros (tal como  , onde U é selecionado independentemente em cada ocorrência entre $-(CH_2)-$ ou $-(NH)-$; e V e Z_{20} são selecionados cada um independentemente entre C_1-C_4alquileno, C_2-C_4alcenileno ou C_2-C_4alcinileno, nos quais pelo menos um átomo de carbono independentemente está opcionalmente substituído por O, S ou N), e independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Mais preferivelmente, R_8 é R_C, e R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*,  ou  ; ou  ,  ,  ; ou  ,

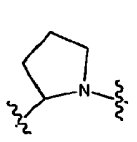
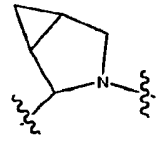
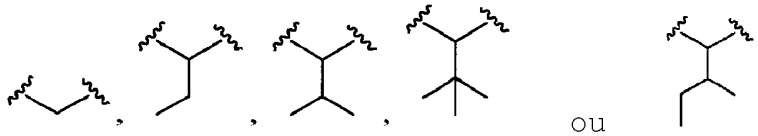
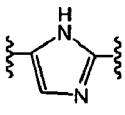
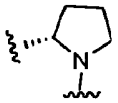

ou )) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A (tal como mas não limitado a hidroxi, halo (*e.g.*, fluoro), C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metilo) ou C_2-C_6alcenilo (*e.g.*, alilo)); e R_{10} e R_{13} cada um independentemente são R_C, e R_{11} e R_{14}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um carbociclo/heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*,  ou ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A (tal como mas não limitado a hidroxi, halo (*e.g.*, fluoro), C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metilo) ou C_2-C_6alcenilo (*e.g.*, alilo)).

Z pode também ser selecionado entre -M-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-M'-R_D, -M-C(R_8R_9)N(R_{12})L_Y'-M'-R_D, -L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-M'-R_D, -L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-L_Y'-M'-R_D, -M-C($R_{10}R_{11}$)C($R_{13}R_{14}$)-C(O)-L_Y'-M'-R_D, -M-C($R_{10}R_{11}$)C($R_{13}R_{14}$)-L_Y'-M'-R_D, -L_S-C($R_{10}R_{11}$)C($R_{13}R_{14}$)-C(O)-L_Y'-M'-R_D ou -L_S-C($R_{10}R_{11}$)C($R_{13}R_{14}$)-L_Y'-M'-R_D, onde M é preferivelmente uma ligação, -C(O)N(R_B)- ou -N(R_B)C(O)-, M' é preferivelmente uma ligação, -C(O)N(R_B)-, -N(R_B)C(O)-, -N(R_B)C(O)O-, N(R_B)C(O)N(R_B')-, -N(R_B)S(O)- ou -N(R_B)S(O)$_2$-, e L_Y' é preferivelmente C_1-C_6alquileno que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais R_L. L_Y', por exemplo, é um C_1-C_6alquileno tal como, mas não limitado a,  ou ; e o R_L opcional é um substituinte tal como mas não limitado a fenilo, -SMe ou metoxi. Qualquer estereoquímica num carbono dentro do grupo L_Y' pode ser quer (R) quer (S). Mais preferivelmente, R_8 é R_C, e R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*,  ou ) que está

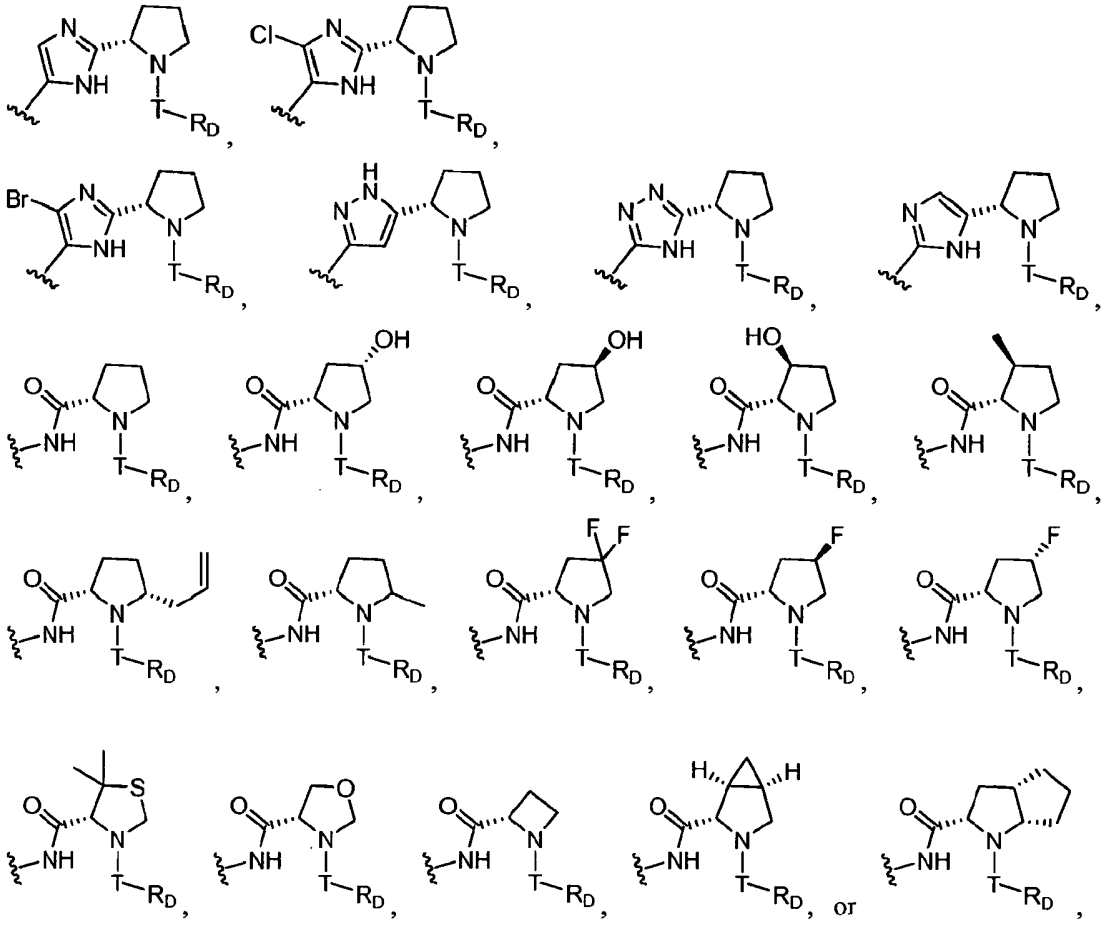
opcionalmente substituído com um ou mais R_A (*e.g.*, um ou mais hidroxi); e R_{10} e R_{13} cada um independentemente são R_C, e R_{11} e R_{14}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um carbociclo/heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*,  ou  que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A.

Também preferivelmente, Z é selecionado entre $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$, $N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-O-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-R_D$, $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$, $-L_S-(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$, $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$, $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$, $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-O-R_D$, $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-R_D$, $-L_S-(R_8R_9)N(R_{12})-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-O-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-R_D$, $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$, $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$, $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$, $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$, $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-O-R_D$, $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-R_D$ ou $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-R_D$, onde L_Y' é preferivelmente C_1-C_6alquileno que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais R_L. R_8 pode ser R_C, e R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, podem formar um heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*,  ou ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; e R_{10} e R_{13} podem ser cada um independentemente R_C, e R_{11} e R_{14}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, podem formar um carbociclo/heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*,

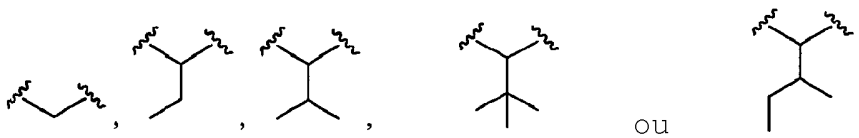
 ou ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A.

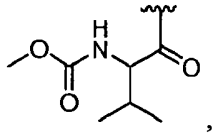
Altamente preferivelmente, Z é selecionado entre $-N(R_B")CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y-N(R_B")C(O)-L_S-R_E$ ou $-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)L_Y-N(R_B")C(O)-L_S-R_E$, ou Z é $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y-N(R_B")C(O)-L_S-R_E$, onde L_Y é C_1-C_6alquileno opcionalmente substituído com um ou mais R_L, e $R_B"$ é cada um independentemente R_B. $R_B"$ e R_8 são cada um preferivelmente hidrogénio ou C_1-C_6alquilo, e R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, preferivelmente formam um heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*,  ou ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A (tal como mas não limitado a hidroxi, halo (*e.g.*, fluoro), C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metilo) ou C_2-C_6alcenilo (*e.g.*, alilo)). Preferivelmente, L_Y é C_1-C_6alquileno substituído com um ou mais R_L tal como um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo. Altamente preferivelmente, L_Y é um C_1-C_6alquileno tal como, mas não limitado a,  , ou (a estereoquímica num carbono dentro do grupo L_Y pode ser quer (R) quer (S)); L_Y independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais R_L (*e.g.*, um ou mais fenilo ou metoxi); G é preferivelmente  ; $R_B"$ é hidrogénio; $-C(R_8R_9)N(R_{12})-$ é  ; L_S é uma ligação; e R_E é metoxi.

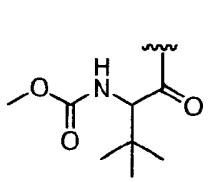
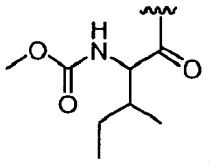
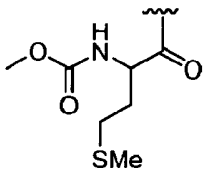
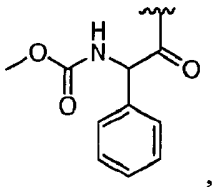
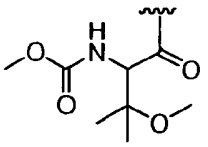
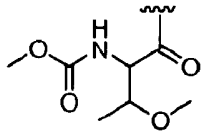
Exemplos não limitantes de Z preferidos incluem:



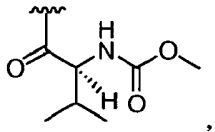
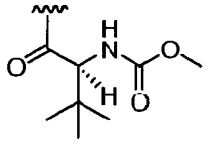
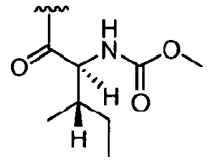
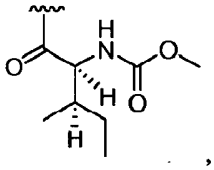
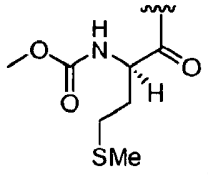
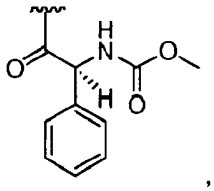
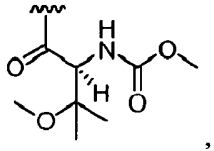
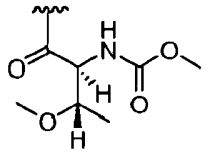
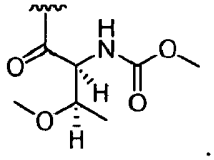
onde T e R_D são como aqui definido. T, por exemplo, pode ser $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''-$ onde L_S é uma ligação; M é C(O); L_S' é C_1-C_6alquileno tal como, mas não limitado a,

 ou onde L_S' independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais R_L; o R_L opcional é um substituinte tal como mas não limitado a fenilo ou metoxi; M' é -NHC(O)- ou -NMeC(O)-; e L_S'' é uma ligação. Qualquer estereoquímica num carbono dentro do grupo L_S' pode ser quer (R) quer (S). R_D, por exemplo, é metoxi.

T-R_D inclui, mas não está limitado a:  ,

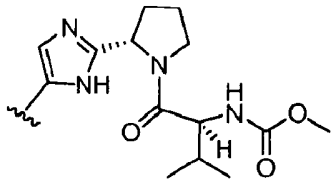
ou . T-R_D pode também incluir certas configurações estereoquímicas; assim T-R_D inclui, mas não está limitado a:

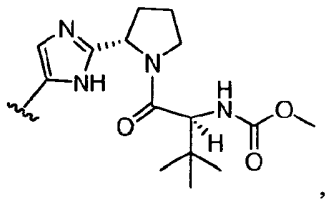
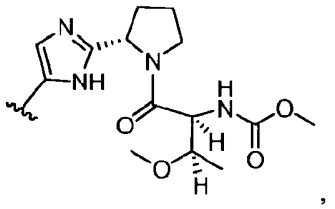
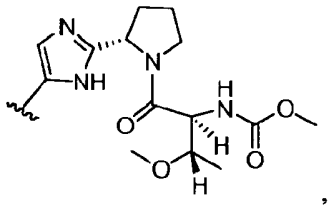
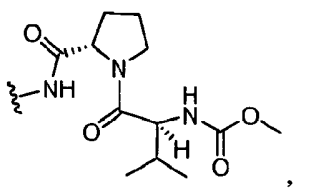
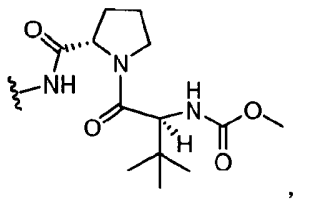
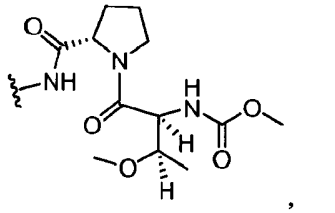










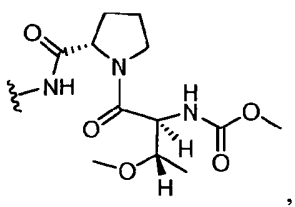
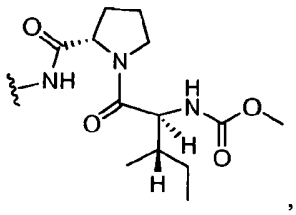
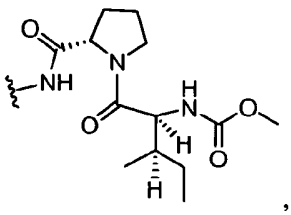
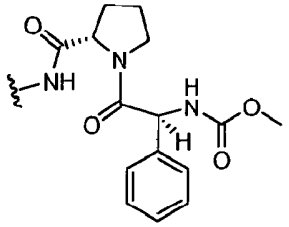
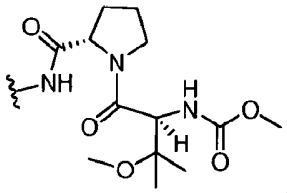
e

.

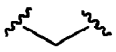
Exemplos não limitantes de Z preferido incluem também:



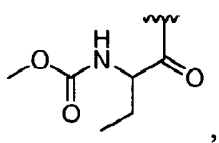
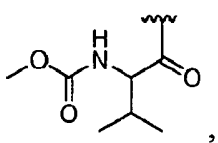
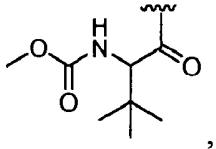







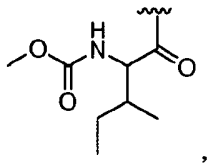
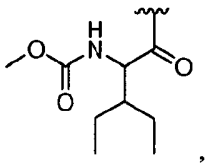
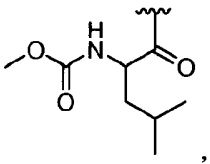
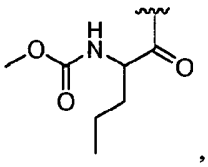
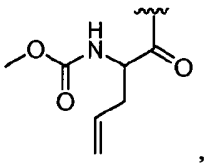
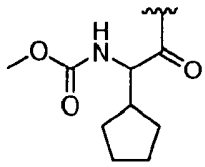
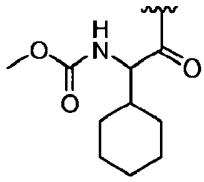
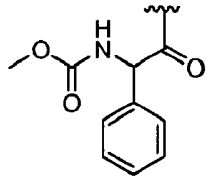
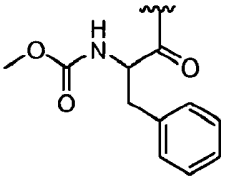
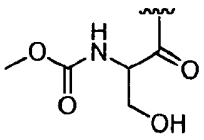
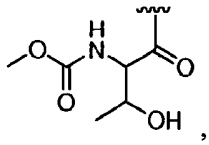
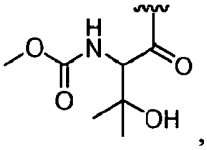
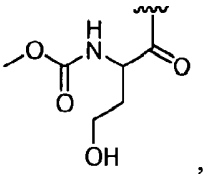
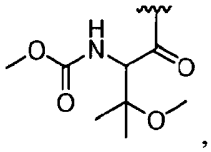
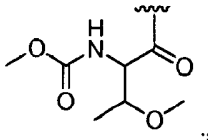
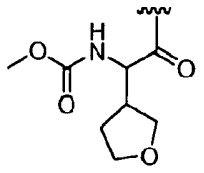
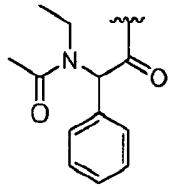
 ,  ,  ,  ou  .

T pode ser, sem limitação, selecionado independentemente em cada ocorrência entre -C(O)-L_S'-, -C(O)O-L_S'-, -C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S"-, -C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)OL_S"-, -N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S"-, -N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S"- ou -N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)-L_S"-. Preferivelmente, T é selecionado independentemente em cada ocorrência entre -C(O)-L_S'-M'-L_S"- ou -N(R_B)C(O)-L_S'-M'-L_S"-. Mais preferivelmente, T é selecionado independentemente em cada ocorrência entre -C(O)-L_S-N(R_B)C(O)-L_S"- ou -C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S"-.

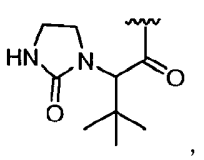
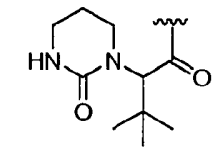
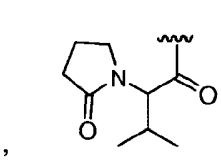
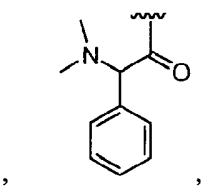
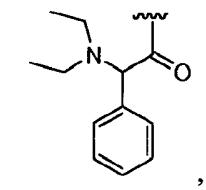
T pode também ser, por exemplo, -L_S-M-L_S'-M'-L_S"- onde L_S é uma ligação; M é C(O); L_S' é C_1-C_6alquileno (*e.g.*,  onde L_S' independentemente está opcionalmente substituído com R_T; o R_T opcional é um substituinte selecionado entre -C_1-C_6alquilo, -C_2-C_6alcenilo, -C_1-C_6alquil-OH, -C_1-C_6alquil-O-C_1-C_6alquilo, heterociclo de 3 a 6 membros (*e.g.*, tetra-hidrofuranilo) ou C_3-C_6carbociclilo (*e.g.*, fenilo, ciclo-hexilo); M' é -NHC(O)-, -N(Et)C(O)- ou -N(Me)C(O)-; e L_S" é uma ligação. R_D é preferivelmente hidrogénio, -C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metilo), -O-C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metoxi, *terc*-butoxi), metoximetilo ou -N(C_1-C_6alquilo)$_2$ (*e.g.*, -NMe_2).

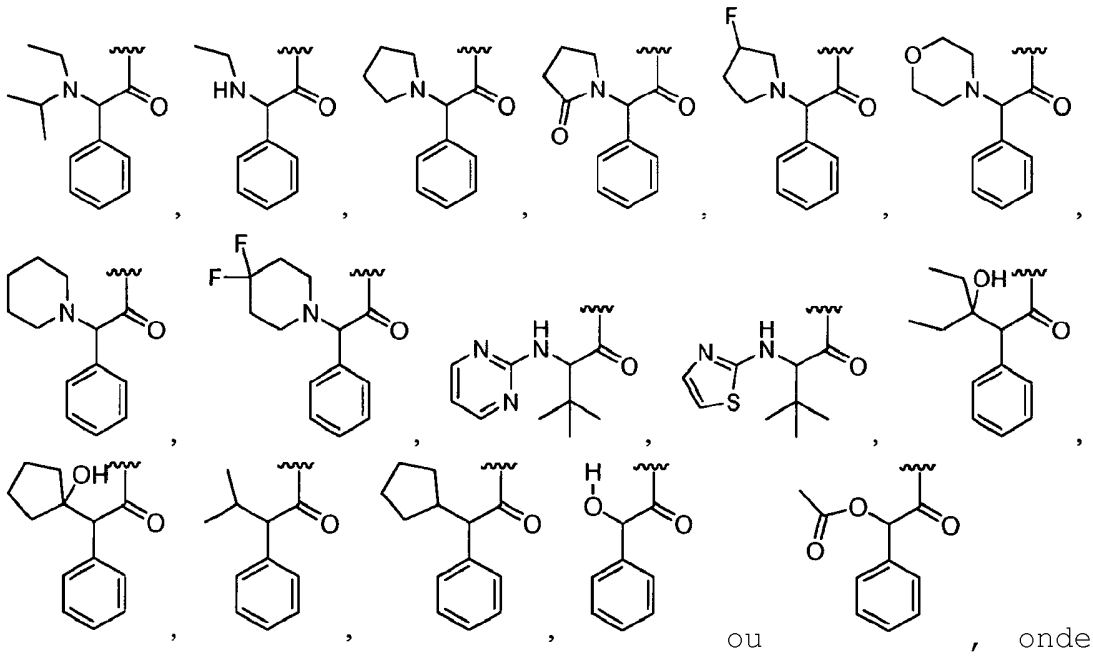
T-R_D pode ser, sem limitação,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ou  , onde a estereoquímica num carbono dentro do grupo T-R_D pode ser quer (R) quer (S).

T pode também ser, sem limitação, -L_S-M-L_S'- onde L_S é uma ligação; M é C(O); L_S' é C_1-C_6alquileno (*e.g.*, ) onde L_S' independentemente está opcionalmente substituído com R_T; o R_T opcional é um substituinte selecionado entre -C_1-C_6alquilo, -C_1-C_6alquil-OH, -C_1-C_6alquil-O-C_1-C_6alquilo ou um C_3-C_6carbociclilo (*e.g.*, fenilo, ciclo-hexilo). R_D, por exemplo, é -OH; -OC(O)Me; -NH(C_1-C_6alquilo) (*e.g.*, -NHMe, -NHEt); -N(C_1-C_6alquilo)$_2$ (*e.g.*, -NMe_2, -NEt_2); um heterociclilo de 3 a 10 membros (*e.g.*, pirrolidinilo, imidazolidinilo, hexa-hidropirimidinilo, morfolinilo, piperidinilo) opcionalmente substituído com um ou mais halogéneo, oxo; -C_3-C_{10}carbociclilo (*e.g.*, ciclopentilo) opcionalmente substituído com -OH; -C_1-C_6alquilo (*e.g.*, isopropilo, 3-pentilo) opcionalmente substituído com -OH; ou NHR_T onde R_T é um heterociclilo de 3 a 6 membros (*e.g.*, tiazolilo, pirimidinilo). T-R_D inclui, mas não está limitado a:

 ,  ,  ,  ,  ,



, onde a estereoquímica num carbono dentro do grupo T-R_D pode ser quer (R) quer (S).

Para cada composto de Fórmula I, L_K pode também ser selecionado independentemente em cada ocorrência entre uma ligação; -L_S'-N(R_B)C(O)-L_S-; -L_S'-C(O)N(R_B)-L_S-; ou C_1-C_6alquileno, C_2-C_6alcenileno, C_2-C_6alcinileno, C_3-C_{10}carbociclo ou heterociclo de 3 a 10 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, R_T, -O-R_S, -S-R_S, -N($R_S R_S$'), -OC(O)R_S, -C(O)OR_S, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano, onde R_T, R_B, R_S, R_S', L_S e L_S' são como definidos acima.

Para a Fórmula I bem como para as Fórmulas I_A, I_B, I_C, I_D, I_E, I_F ou I_G descritas abaixo, incluindo toda e qualquer concretização descrita no seu âmbito, R_A é preferivelmente halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; ou C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano; ou C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre

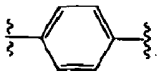
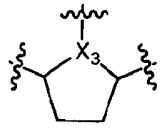
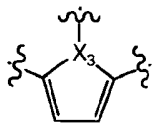
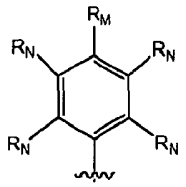
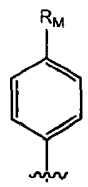
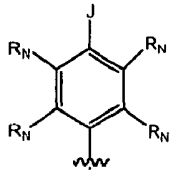
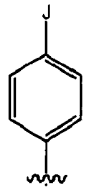
halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo; ou $-L_A-O-R_S$, $-L_A-S-R_S$, $-L_A-(O)R_S$, $-L_A-OC(O)R_S$, $-L_A-C(O)OR_S$, $-L_A-N(R_SR_S')$, $-L_A-S(O)R_S$, $-L_A-SO_2R_S$, $-L_A-C(O)N(R_SR_S')$, $-L_A-N(R_S)C(O)R_S'$, $-L_A-N(R_S)C(O)N(R_S'R_S")$, $-L_A-N(R_S)SO_2R_S'$, $-L_A-SO_2N(R_SR_S')$, $-L_A-N(R_S)SO_2N(R_S'R_S")$, $-L_A-N(R_S)S(O)N(R_S'R_S")$, $-L_A-OS(O)-R_S$, $-L_A-OS(O)_2-R_S$, $-L_A-S(O)_2OR_S$, $-L_A-S(O)OR_S$, $-L_A-OC(O)OR_S$, $-L_A-N(R_S)C(O)OR_S'$, $-L_A-OC(O)N(R_SR_S')$, $-L_A-N(R_S)S(O)-R_S'$, $-L_A-S(O)N(R_SR_S')$ ou $-L_A-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$, onde L_A é uma ligação, C_1-C_6alquileno, C_2-C_6alcenileno ou C_2-C_6alcinileno.

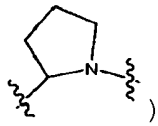
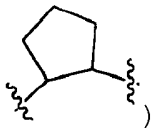
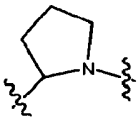
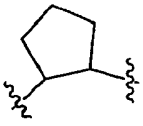
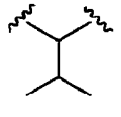
Mais preferivelmente, R_A é halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; ou C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano; ou C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo.

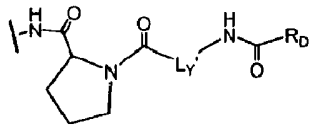
Altamente preferivelmente, R_A é halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; ou C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano.

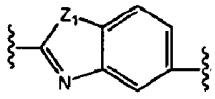
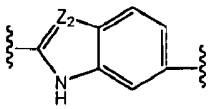
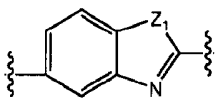
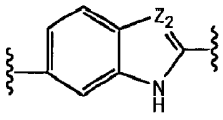
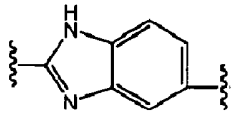
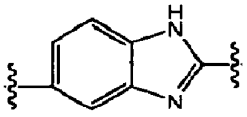
L_S, L_S' e $L_S"$ preferivelmente são selecionados cada um independentemente em cada ocorrência entre uma ligação; ou C_1-C_6alquileno. C_2-C_6alcenileno ou C_2-C_6alcinileno.

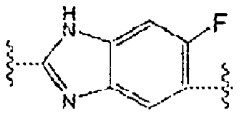
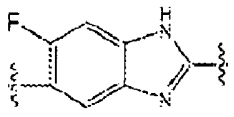
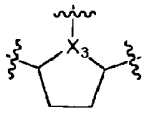
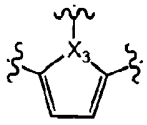
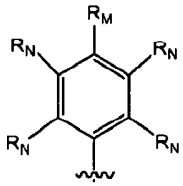
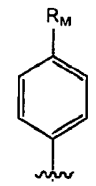
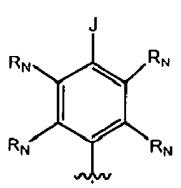
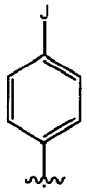
A e B podem ser iguais ou diferentes. Do mesmo modo, L_1 e L_2, ou Y e Z, ou Y-A- e Z-B-, ou -A-L_1- e -B-L_2-, podem ser iguais ou diferentes. Em alguns casos, Y-A-L_1- é idêntico a Z-B-L_2-. Em alguns outros casos, Y-A-L_1- é diferente de Z-B-L_2-.

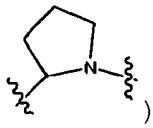
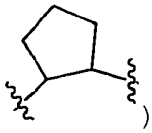
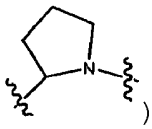
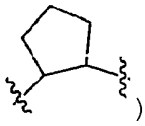
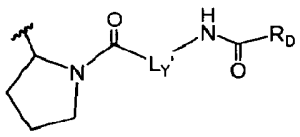
Numa concretização, A e B cada um independentemente são carbociclo ou heterociclo de 5 ou 6 membros (*e.g.*, fenilo tal como ), e cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_A. X é carbociclo ou heterociclo de 5 ou 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*,  ou  , onde X_3 é N e está ligado diretamente a -L_3-D) e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Exemplos específicos de X são aqui descritos acima. D é C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros (*e.g.*, fenilo), e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, ou está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, onde J é C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, J está substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N(R_SR_S'), e J pode também estar opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, D é  ou  , onde R_M e R_N são como definidos acima. Também preferivelmente, D é  ou  onde J e R_N são como definidos acima. L_1 e L_2 cada um independentemente são uma ligação ou C_1-C_6alquileno, e L_3 é uma ligação, C_1-C_6alquileno

ou -C(O)-, e L_1, L_2 e L_3 cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_L. Preferivelmente, L_1, L_2 e L_3 são uma ligação, Y é $-N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ ou $-N(R_B)C(O)C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$, e Z é $-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ ou $-N(R_B)C(O)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$. R_1 é R_C, e R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; R_3 e R_6 cada um independentemente são R_C, e R_4 e R_7, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel carbocíclico ou heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. R_8 é R_C, e R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; e R_{10} e R_{13} cada um independentemente são R_C, e R_{11} e R_{14}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel carbocíclico ou heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. T é preferivelmente selecionado independentemente em cada ocorrência entre $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"-$ ou $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-$. L_Y' é cada um independentemente L_S' e preferivelmente é, cada um independentemente, C_1-C_6alquileno (*e.g.*, $-CH_2-$ ou ) e está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre R_L. T pode também ser selecionado, sem limitação, entre $-C(O)-L_Y'-L_S"-$, $-C(O)-L_Y'-O-L_S"-$, $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S"-$ ou $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S"-$. Em alguns casos, pelo menos um de Y e Z é, ou Y e Z são ambos

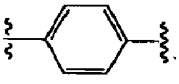
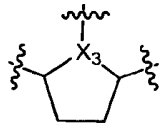
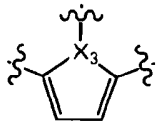
independentemente,  , onde exemplos não limitantes de R_D incluem (1) -O-C_1-C_6alquilo, -O-C_2-C_6alcenilo, -O-C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros; ou (2) C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo; e exemplos não limitantes de L_Y' incluem C_1-C_6alquileno opcionalmente substituído com halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, fosfonoxi, -O-C_1-C_6alquilo, -O-C_2-C_6alcenilo, -O-C_2-C_6alcinilo, ou carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, o referido carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros estando opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo.

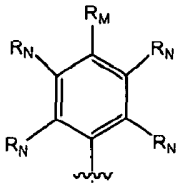
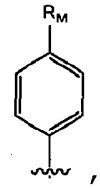
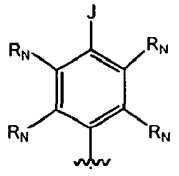
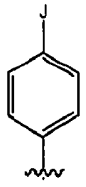
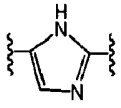
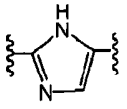
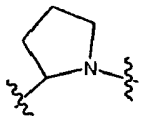
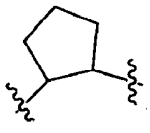
Noutra concretização, A é  ou  , e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; B é  ou  , e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Z_1 é selecionado independentemente em cada ocorrência entre O, S, NH ou CH_2; e Z_2 é selecionado independentemente em cada ocorrência entre N ou CH. Preferivelmente, A é  , B é  , e A e B estão substituídos com um ou mais halogéneos, tais como F ou

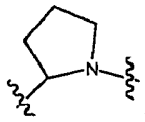
Cl. Quando A e/ou B são benzimidazole halo-substituído (*e.g.*, A é  e B é ), os compostos desta concretização podem ter propriedades farmacocinéticas significativamente melhoradas bem como atividade inibidora melhorada contra certos mutantes do genótipo 1a de HCV, em comparação com os mesmos compostos mas com benzimidazole não substituído. X é carbociclo ou heterociclo de 5 ou 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*,  ou  onde X_3 é N e está ligado diretamente a $-L_3-D$) e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Exemplos específicos de X são aqui descritos acima. D é C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros (*e.g.*, fenilo), e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, ou está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, onde J é C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, J está substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, $-C(O)OR_S$ ou $-N(R_SR_S')$, e J pode também estar opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, D é  ou  , onde R_M e R_N são como definidos acima. Também preferivelmente, D é  ou  , onde J e R_N são como definidos acima. L_1 e L_2 cada um independentemente são uma ligação ou C_1-C_6alquileno, e L_3 é uma ligação, C_1-C_6alquileno ou $-C(O)-$, e L_1, L_2 e L_3 cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_L. Preferivelmente, L_1, L_2 e L_3

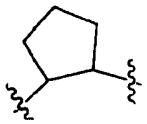
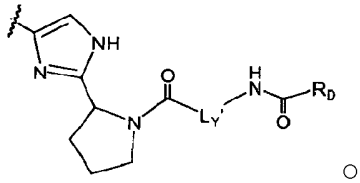
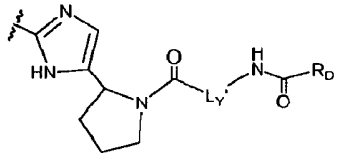
são uma ligação, Y é $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ ou $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$, e Z é $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ ou $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$. R_1 é R_C, e R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; R_3 e R_6 cada um independentemente são R_C, e R_4 e R_7, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel carbocíclico ou heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. R_8 é R_C, e R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ), que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; e R_{10} e R_{13} cada um independentemente são R_C, e R_{11} e R_{14}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel carbocíclico ou heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente T é selecionado independentemente em cada ocorrência entre $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"-$ ou $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-$. L_Y' é cada um independentemente L_S' e, preferivelmente, é independentemente C_1-C_6alquileno (*e.g.*, $-CH_2-$) e está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre R_L. T pode também ser, sem limitação, selecionado entre $-C(O)-L_Y'-L_S"-$, $-C(O)-L_Y'-O-L_S"-$, $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S"-$ ou $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S"-$. Em alguns casos, pelo menos um de Y e Z é, ou Y e Z são ambos independentemente,  , onde exemplos não limitantes de R_D incluem (1) $-O-C_1$-C_6alquilo, $-O-C_2$-C_6alcenilo, $-O-C_2$-C_6alcinilo, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes

selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros; ou (2) C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo; e exemplos não limitantes de L_Y' incluem C_1-C_6alquileno opcionalmente substituído com halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, fosfonoxi, -O-C_1-C_6alquilo, -O-C_2-C_6alcenilo, -O-C_2-C_6alcinilo, ou carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, o referido carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros estando opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo.

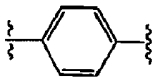
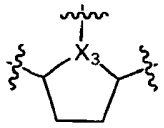
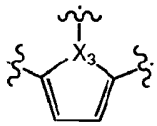
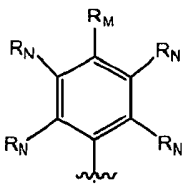
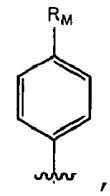
Ainda numa outra concretização, A e B cada um independentemente são carbociclo ou heterociclo de 5 ou 6 membros (*e.g.*, A e B cada um independentemente são fenilo, tal como ), e cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_A. X é carbociclo ou heterociclo de 5 ou 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*,  ou  , onde X_3 é N e está ligado diretamente a -L_3-D) e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Exemplos específicos de X são aqui descritos acima. D pode ser, por exemplo, C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros (*e.g.*, fenilo), e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, ou está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, onde J é C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, J está substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes

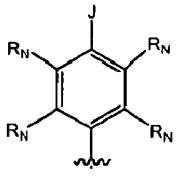
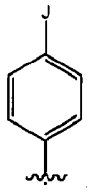
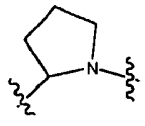
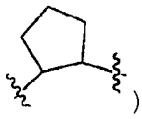
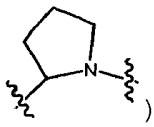
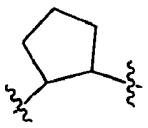
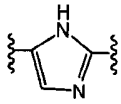
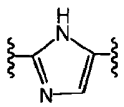
selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N($R_S$$R_S$'), e J pode também estar opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, D é  ou  , onde R_M e R_N são como definidos acima. Também preferivelmente, D é  ou  , onde J e R_N são como definidos acima. L_1 e L_2 cada um independentemente são uma ligação ou C_1-C_6alquileno, e L_3 é uma ligação, C_1-C_6alquileno ou -C(O)-, e L_1, L_2 e L_3 cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_L. Preferivelmente, L_1, L_2 e L_3 são uma ligação, Y é -G-C($R_1$$R_2$)N($R_5$)-T-$R_D$ ou -G-C($R_3$$R_4$)C($R_6$$R_7$)-T-$R_D$, e Z é -G-C($R_8$$R_9$)N($R_{12}$)-T-$R_D$ ou -G-C($R_{10}$$R_{11}$)C($R_{13}$$R_{14}$)-T-$R_D$. G é independentemente C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros, tal como  ou  , e independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. R_1 é R_C, e R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; R_3 e R_6 cada um independentemente são R_C, e R_4 e R_7, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel carbocíclico ou heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. R_8 é R_C, e R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*,

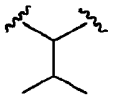
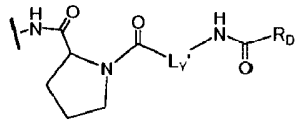
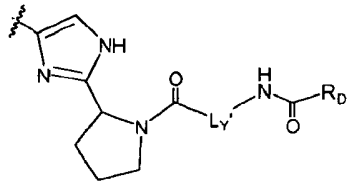
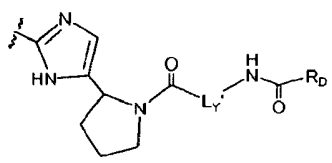
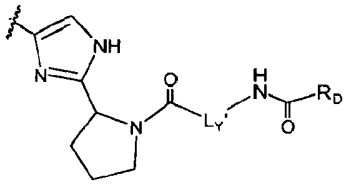
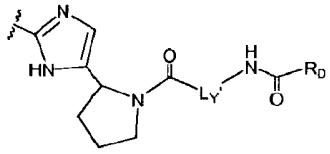
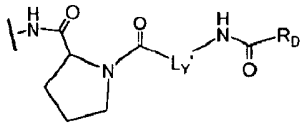


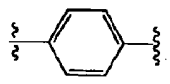
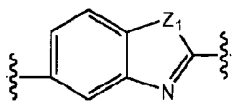
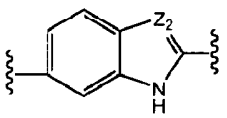
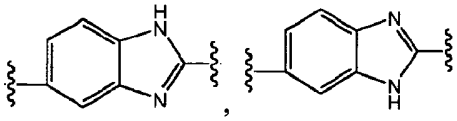
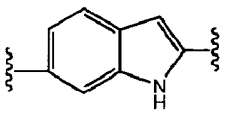
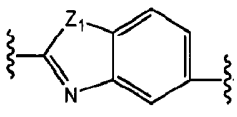
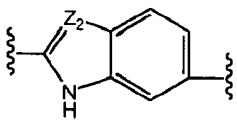
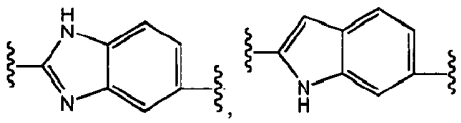
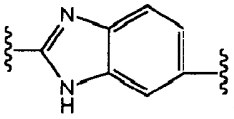
) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; e R_{10} e R_{13} cada um independentemente são R_C, e R_{11} e R_{14}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel carbocíclico ou heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente T é selecionado independentemente em cada ocorrência entre -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"- ou -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-. L_Y' é cada um independentemente L_S' e, preferivelmente, cada um independentemente é C_1-C_6alquileno (*e.g.*, -CH_2- ou ) e está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre R_L. T pode também ser selecionado, sem limitação, entre -C(O)-L_Y'-L_S"-, -C(O)-L_Y'-O-L_S"-, -C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S"- ou -C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)$_2$-L_S"-. Em alguns casos, pelo menos um de Y e Z é, ou Y e Z são ambos independentemente,  ou  , onde exemplos não limitantes de R_D incluem (1) -O-C_1-C_6alquilo, -O-C_2-C_6alcenilo, -O-C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros; ou (2) C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo; e exemplos não limitantes de L_Y' incluem C_1-C_6alquileno opcionalmente substituído com halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, fosfonoxi, -O-C_1-C_6alquilo, -O-C_2-C_6alcenilo,

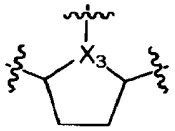
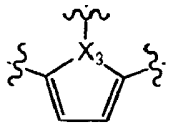
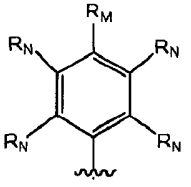
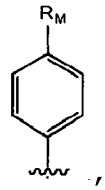
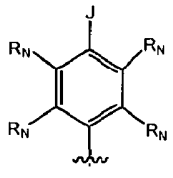
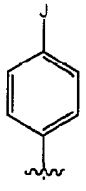
-O-C_2-C_6alcinilo ou carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, o referido carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_8alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo.

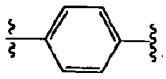
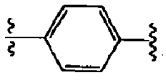
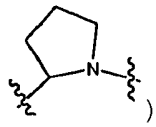
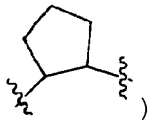
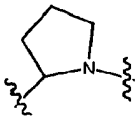
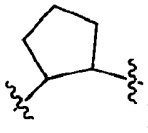
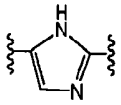
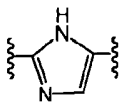
Ainda noutra concretização, A e B cada um independentemente são carbociclo ou heterociclo de 5 ou 6 membros (*e.g.*, A e B cada um independentemente são fenilo, tal como ), e cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_A. X é carbociclo ou heterociclo de 5 ou 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*,  ou  , onde X_3 é N e está ligado diretamente a -L_3-D) e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Exemplos específicos de X são aqui descritos acima. D pode ser, por exemplo, C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros (*e.g.*, fenilo), e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, ou está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, onde J é C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, J está substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N($R_S R_S$'), e J pode também estar opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, D é  ou  , onde R_M e R_N são como definidos acima. Também preferivelmente,

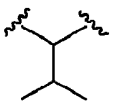
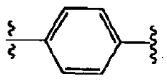
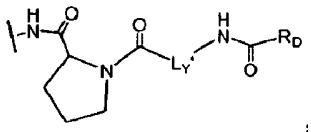
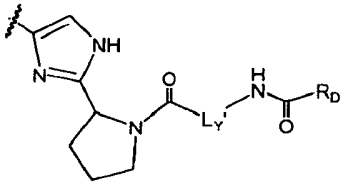
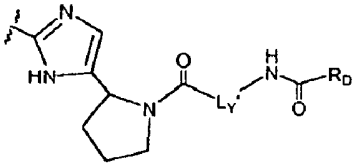
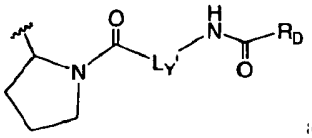
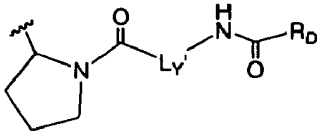
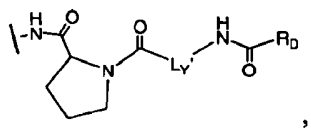
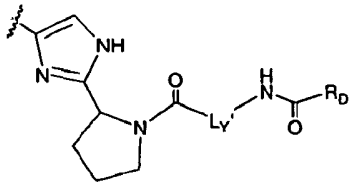
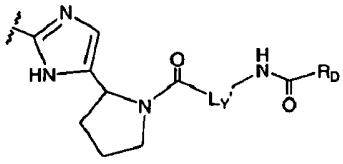
D é  ou  , onde J e R_N são como definidos acima. L_1 e L_2 cada um independentemente são uma ligação ou C_1-C_6alquileno, e L_3 é uma ligação, C_1-C_6alquileno ou -C(O)-, e L_1, L_2 e L_3 cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_L. Preferivelmente, L_1, L_2 e L_3 são uma ligação, Y é $-N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ ou $-N(R_B)C(O)C(R_3R_4)C(R_6R_7)T-R_D$, e Z é $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ ou $-G-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$; ou Y é $-G-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ ou $-G-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$, e Z é $-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ ou $-N(R_B)C(O)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$. R_1 é R_C, e R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; R_3 e R_6 cada um independentemente são R_C, e R_4 e R_7, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel carbocíclico ou heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. R_8 é R_C, e R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; e R_{10} e R_{13} cada um independentemente são R_C, e R_{11} e R_{14}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel carbocíclico ou heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. G é independentemente C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros, tal como  ou  , e independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente T é selecionado independentemente em

cada ocorrência entre -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"- ou -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-. L_Y' é cada um independentemente L_S' e, preferivelmente, cada um independentemente é C_1-C_6alquileno (*e.g.*, -CH_2- ou ) e está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre R_L. T pode também ser selecionado, sem limitação, entre -C(O)-L_Y'-L_S"-, -C(O)-L_Y'-O-L_S"-, -C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S"- ou -C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)$_2$-L_S"-. Em alguns casos, Y é  como descrito acima, e Z é  ou  como descrito acima. Em alguns outros casos, Y é  ou  como descrito acima, e Z é  como descrito acima.

Ainda noutra concretização, A é carbociclo ou heterociclo de 5 ou 6 membros (*e.g.*, fenilo tal como ), e B é  ou  (*e.g.*,  ,  ou  ou  (*e.g.*,  ou ), e B é carbociclo ou heterociclo de 5 ou 6 membros (*e.g.*, fenilo tal como

). A e B cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_A. Z_1 é selecionado independentemente em cada ocorrência entre O, S, NH ou CH_2; e Z_2 é selecionado independentemente em cada ocorrência entre N ou CH. X é carbociclo ou heterociclo de 5 ou 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*,  ou  , onde X_3 é N e está ligado diretamente a $-L_3-D$) e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Exemplos específicos de X são aqui descritos acima. D é C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros (*e.g.*, fenilo), e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, ou está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, onde J é C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, J está substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, $-C(O)OR_S$ ou $-N(R_SR_S')$, e J pode também estar opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, D é  ou  , onde R_M e R_N são como definidos acima. Também preferivelmente, D é  ou  , onde J e R_N são como definidos acima. L_1 e L_2 cada um independentemente são uma ligação ou C_1-C_6alquileno, e L_3 é uma ligação, C_1-C_6alquileno ou $-C(O)-$, e L_1, L_2 e L_3 cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_L. Preferivelmente, L_1, L_2 e L_3 são uma ligação. Quando A é carbociclo ou heterociclo de 5 ou

6 membros (*e.g.*, fenilo tal como ), Y é $-N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$, $-N(R_B)C(O)C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$, $-G-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ ou $-G-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$, e Z é $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ ou $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$. Quando B é carbociclo ou heterociclo de 5 ou 6 membros (*e.g.*, fenilo tal como ), Y é $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ ou $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$, e Z é $-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$, $-N(R_B)C(O)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$, $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ ou $-G-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$. R_1 é R_C, e R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; R_3 e R_6 cada um independentemente são R_C, e R_4 e R_7, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel carbocíclico ou heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. R_8 é R_C, e R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; e R_{10} e R_{13} cada um independentemente são R_C, e R_{11} e R_{14}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel carbocíclico ou heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. G é independentemente C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros, tal como  ou  , e independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente T é selecionado independentemente em cada ocorrência entre $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"-$ ou $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-$. L_Y' é cada um independentemente L_S' e,

preferivelmente, cada um independentemente é C_1-C_6alquileno (*e.g.*, $-CH_2-$ ou ) e está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre R_L. T pode também ser selecionado, sem limitação, entre $-C(O)-L_Y'-L_S"-$, $-C(O)-L_Y'-O-L_S"-$, $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S"-$ ou $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S"-$. Em alguns casos quando A é carbociclo ou heterociclo de 5 ou 6 membros (*e.g.*, fenilo tal como ), Y é  ,  ou  como descrito acima, e Z é  como descrito acima. Em alguns outros casos, quando B é carbociclo ou heterociclo de 5 ou 6 membros (*e.g.*, fenilo tal como ), Y é  como descrito acima, e Z é  ,  ou  como descrito acima.

São também aqui divulgados compostos de Fórmulas I, I_A, I_B, I_C e I_D como aqui descrito (incluindo cada uma das concretizações aqui descritas abaixo) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, onde:

D é C_3-C_{12}carbociclo ou heterociclo de 3 a 12 membros, e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; ou D é C_3-C_{12}carbociclo ou heterociclo de 3 a 12 membros que está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, onde J é C_3-C_{15}carbociclo ou heterociclo de 3 a 15 membros (*e.g.*, um monociclo de 3 a 6 membros, um

biciclo fundido, com ponte ou espiro de 6 a 12 membros, um triciclo de 10 a 15 membros contendo anéis fundidos, com ponte ou espiro, ou um carbociclo ou heterociclo de 13 a 15 membros) e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, ou J é SF_5; ou D é hidrogénio ou R_A;

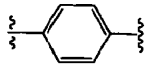
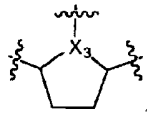
R_A é selecionado independentemente em cada ocorrência entre halogéneo, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano ou $-L_B-R_E$; onde dois R_A adjacentes, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados e quaisquer átomos entre os átomos aos quais estão ligados, podem formar opcionalmente carbociclo ou heterociclo;

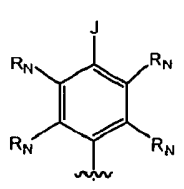
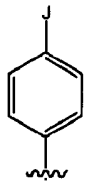
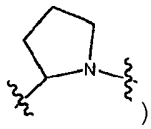
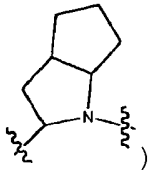
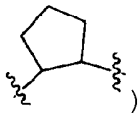
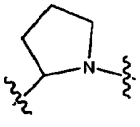
L_B é selecionado independentemente em cada ocorrência entre L_S; ou C_1-C_{10}alquileno, C_2-C_{10}alcenileno ou C_2-C_{10}alcinileno, cada um dos quais tem opcionalmente 1, 2, 3, 4 ou 5 átomos de carbono substituídos independentemente por O, S ou N(R_B), e cada um dos referidos C_1-C_{10}alquileno, C_2-C_{10}alcenileno ou C_2-C_{10}alcinileno estando independentemente opcionalmente substituído com um ou mais R_L;

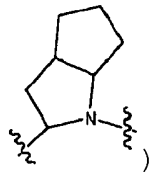
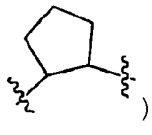
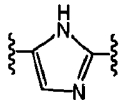
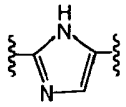
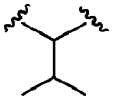
R_E é selecionado independentemente em cada ocorrência entre $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-C(O)R_S$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, $-N(R_SR_S')$, $-S(O)R_S$, $-SO_2R_S$, $-C(O)N(R_SR_S')$, $-N(R_S)C(O)R_S'$, $-N(R_S)C(O)N(R_S'R_S")$, $-N(R_S)SO_2R_S'$, $-SO_2N(R_SR_S')$, $-N(R_S)SO_2N(R_S'R_S")$, $-N(R_S)S(O)N(R_S'R_S")$, $-OS(O)-R_S$, $-OS(O)_2-R_S$, $-S(O)_2OR_S$, $-S(O)OR_S$, $-OC(O)OR_S$, $-N(R_S)C(O)OR_S'$, $-OC(O)N(R_SR_S')$, $-N(R_S)S(O)-R_S'$, $-S(O)N(R_SR_S')$, $-P(O)(OR_S)_2$, $-C(R_SR_S')$ ou $-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$; ou C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_3-C_{12}carbociclo ou heterociclo de 3 a 12 membros; ou C_3-C_{12}carbociclo ou heterociclo de 3 a 12 membros (*e.g.*, 7 a 12 membros carbociclo ou heterociclo), cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano,

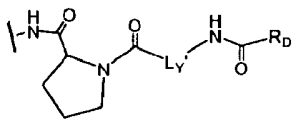
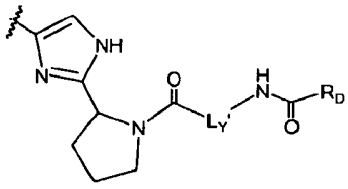
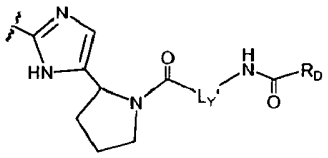
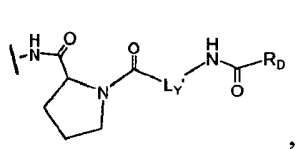
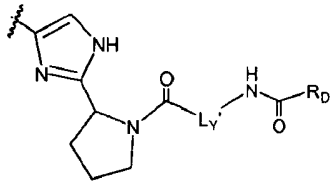
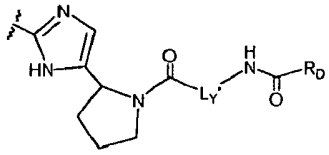
trimetilsililo, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -O-R_S, -S-R_S, -C(O)R_S, -C(O)OR_S ou -N($R_S$$R_S$').

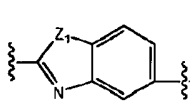
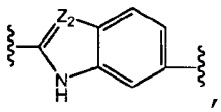
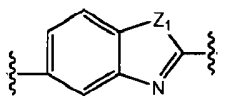
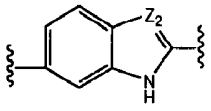
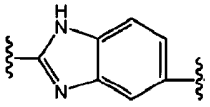
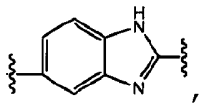
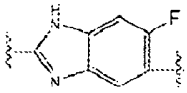
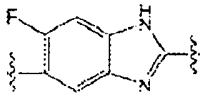
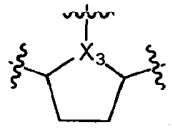
R_L é selecionado independentemente em cada ocorrência entre halogéneo, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, -O-R_S, -S-R_S, -C(O)R_S, -OC(O)R_S, -C(O)OR_S, -N($R_S$$R_S$'),-S(O)$R_S$, -$SO_2R_S$, -C(O)N($R_S$$R_S$') ou -N($R_S$)C(O)$R_S$'; ou C_3-C_{12}carbociclo ou heterociclo de 3 a 12 membros (*e.g.*, C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros), cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo; onde dois R_L adjacentes, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados e quaisquer átomos entre os átomos aos quais estão ligados, podem formar opcionalmente carbociclo ou heterociclo.

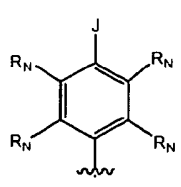
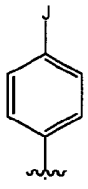
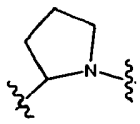
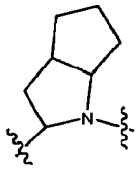
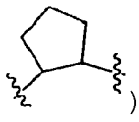
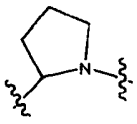
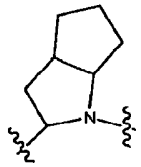
Numa concretização, A e B cada um independentemente são carbociclo ou heterociclo de 5 ou 6 membros (preferivelmente, A e B cada um independentemente são fenilo tal como ), e cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_A (preferivelmente, A e B estão cada um independentemente substituídos com pelo menos um halo tal como F). X é carbociclo ou heterociclo de 5 ou 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros (preferivelmente, X é  , onde X_3 é N e está ligado diretamente a -L_3-D), e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. D é um C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros (*e.g.*, fenilo), e está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A. J é C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros, biciclo de 6 a 12 membros, triciclo de 10 a 15 membros, ou carbociclo/heterociclo de 13 a 15 membros, e J está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, J está substituído com um C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a

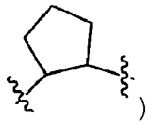
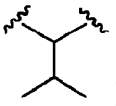
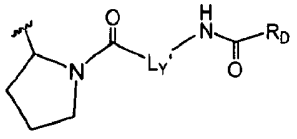
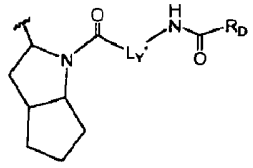
6 membros, biciclo de 6 a 12 membros ou carbociclo/heterociclo de 7 a 12 membros, que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre (1) halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N($R_S$$R_S$'), ou (2) trimetilsililo, -O-R_S, -S-R_S, -C(O)R_S; e J pode também estar opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, D é  ou  , onde J é como definido acima, e cada R_N é selecionado independentemente entre R_D e é preferivelmente hidrogénio ou halo tal como F. L_1 e L_2 cada um independentemente são uma ligação ou C_1-C_6alquileno, e L_3 é uma ligação, C_1-C_6alquileno ou -C(O)-, e L_1, L_2 e L_3 cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_L. Preferivelmente, L_1, L_2 e L_3 são uma ligação, Y é -N(R_B)C(O)C($R_1$$R_2$)N($R_5$)-T-$R_D$, -N($R_B$)C(O)C($R_3$$R_4$)C($R_6$$R_7$)-T-$R_D$, -G-C($R_1$$R_2$)N($R_5$)-T-$R_D$ ou -G-C($R_3$$R_4$)C($R_6$$R_7$)-T-$R_D$. Z é -N($R_B$)C(O)C($R_8$$R_9$)N($R_{12}$)-T-$R_D$, -N($R_B$)C(O)C($R_{10}$$R_{11}$)C($R_{13}$$R_{14}$)-T-$R_D$, -G-C($R_8$$R_9$)N($R_{12}$)-T-$R_D$ ou -G-C($R_{10}$$R_{11}$)C($R_{13}$$R_{14}$)-T-$R_D$. R_1 é R_C; e R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*, ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; R_3 e R_6 cada um independentemente são R_C, e R_4 e R_7, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel carbocíclico ou heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) ou biciclo de 6 a 12 membros que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. R_8 é R_C; e R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) ou biciclo de

6 a 12 membros (*e.g.*, ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; e R_{10} e R_{13} cada um independentemente são R_C, e R_{11} e R_{14}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel carbocíclico ou heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) ou biciclo de 6 a 12 membros que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. G é independentemente C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros, tal como  ou  e independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente T é selecionado independentemente em cada ocorrência entre -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"- ou -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-. L_Y' é cada um independentemente L_S' e, preferivelmente, é cada um independentemente C_1-C_6alquileno (*e.g.*, -CH_2- ou ) e está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre R_L. T pode também ser selecionado, sem limitação, entre -C(O)-L_Y'-L_S"-, -C(O)-L_Y'-O-L_S"-, -C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S"- ou -C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)$_2$-L_S"-. Em alguns casos, Y é

 ,  ou  como descrito acima, e Z é  ,  ou  como descrito acima.

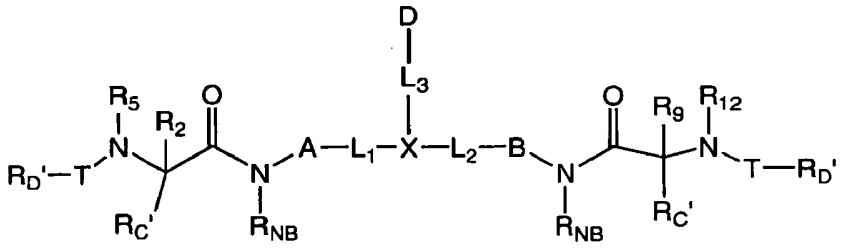
Noutra concretização, A é  ou  , e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; B é  ou  , e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Z_1 é selecionado independentemente em cada ocorrência entre O, S, NH ou CH_2; e Z_2 é selecionado independentemente em cada ocorrência entre N ou CH. Preferivelmente, A e B cada um independentemente estão substituídos com pelo menos um halo tal como F. Também preferivelmente, A é  , B é  , e A e B estão substituídos com um ou mais halogéneo, tais como F ou Cl. Quando A e/ou B são benzimidazole halo-substituído (*e.g.*, A é  e B é ), os compostos desta concretização podem ter propriedades farmacocinéticas significativamente melhoradas bem como atividade inibidora melhorada contra certos mutantes do genótipo 1a de HCV, em comparação com os mesmos compostos mas com benzimidazole não substituído. X é carbociclo ou heterociclo de 5 ou 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros (preferivelmente, X é  , onde X_3 é N e está ligado diretamente a $-L_3$-D), e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. D é um C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros (*e.g.*, fenilo), e está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A. J é C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros, biciclo de 6 a 12 membros, triciclo de 10 a 15 membros ou carbociclo/heterociclo de 13 a 15 membros, e J está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, J está substituído com um C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros, biciclo de 6 a 12 membros ou carbociclo/heterociclo de 7 a 12 membros, que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre (1) halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo,

C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N(R_SR_S'), ou (2) trimetilsililo, -O-R_S, -S-R_S ou -C(O)R_S; e J pode também estar opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, D é  ou  onde J é como definido acima, e cada R_N é selecionado independentemente entre R_D e é preferivelmente hidrogénio ou halo tal como F. L_1 e L_2 cada um independentemente são uma ligação ou C_1-C_6alquileno, e L_3 é uma ligação, C_1-C_6alquileno ou -C(O)-, e L_1, L_2 e L_3 cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_L. Preferivelmente, L_1, L_2 e L_3 são uma ligação, Y é -L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D ou -L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D. Z é -L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D ou -L_S-C($R_{10}R_{11}$)C($R_{13}R_{14}$)-T-R_D. R_1 é R_C; e R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*, ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; R_3 e R_6 cada um independentemente são R_C, e R_4 e R_7, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel carbocíclico ou heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) ou biciclo de 6 a 12 membros que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. R_8 é R_C; e R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*, ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; e R_{10} e R_{13} cada um independentemente são R_C, e R_{11} e R_{14}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel

carbocíclico ou heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) ou biciclo de 6 a 12 membros que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente T é selecionado independentemente em cada ocorrência entre $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"-$ ou $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-$. L_Y' é cada um independentemente L_S' e, preferivelmente, é cada um independentemente C_1-C_6alquileno (*e.g.*, $-CH_2-$ ou ) e está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre R_L. T pode também ser selecionado, sem limitação, entre $-C(O)-L_Y'-L_S"-$, $-C(O)-L_Y'-O-L_S"-$, $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S"-$ ou $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S"-$. Em alguns casos, Y e Z são independentemente  ou  , onde exemplos não limitantes de R_D incluem (1) -O-C_1-C_6alquilo, -O-C_2-C_6alcenilo, -O-C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros; ou (2) C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo; e exemplos não limitantes de L_Y' incluem C_1-C_6alquileno opcionalmente substituído com halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, fosfonoxi, -O-C_1-C_6alquilo, -O-C_2-C_6alcenilo, -O-C_2-C_6alcinilo, ou carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, o referido carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros estando opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo,

ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo.

Noutro aspeto, são aqui divulgados compostos de Fórmula I_A e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.



I_A

onde:

R_{NB} é selecionado cada um independentemente entre R_B;

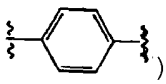
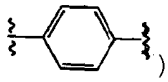
R_C' é selecionado cada um independentemente entre R_C;

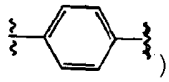
R_D' é selecionado cada um independentemente entre R_D;

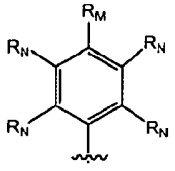
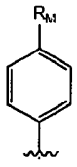
R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um heterociclo de 3 a 12 membros que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A;

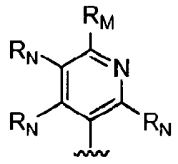
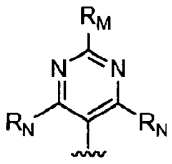
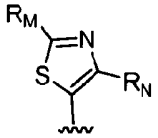
R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um heterociclo de 3 a 12 membros que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A;

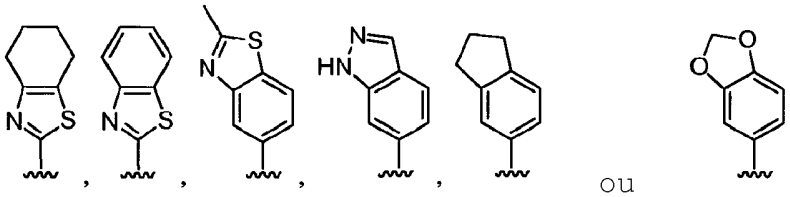
A, B, D, X, L_1, L_2, L_3, T, R_A, R_B, R_C e R_D são como descritos acima na Fórmula I.

Neste aspeto, A e B são preferivelmente selecionados independentemente entre C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros, e cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_A. Mais preferivelmente, pelo menos um de A e B é fenilo (*e.g.*, ) e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Altamente preferivelmente, A e B cada um independentemente são ambos fenilo (*e.g.*, ) e cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_A. Altamente

preferivelmente, A e B cada um independentemente são ambos fenilo (*e.g.*, ) e cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_A.

Preferivelmente D é selecionado entre C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclo de 8 a 12 membros, e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. D pode também ser selecionado preferivelmente entre C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, e está opcionalmente substituído com um ou mais R_L. Mais preferivelmente, D é C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros, e está substituído com um ou mais R_M, onde R_M é halogéneo, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano ou -L_S-R_E. Também preferivelmente, D é fenilo, e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Mais preferivelmente, D é fenilo, e está substituído com um ou mais R_M, onde R_M é como definido acima. Altamente preferivelmente, D é  ou  onde R_M é como definido acima, e cada R_N é selecionado independentemente entre R_D e é preferivelmente hidrogénio. Um ou mais R_N podem também ser preferivelmente halo tal como F.

D é também preferivelmente piridinilo, pirimidinilo ou tiazolilo, opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Mais preferivelmente D é piridinilo, pirimidinilo ou tiazolilo, e está substituído com um ou mais R_M. Altamente preferivelmente, D é   ou  , onde R_M é como definido acima, e cada R_N é selecionado independentemente entre R_D e é preferivelmente hidrogénio. Um ou mais R_N podem também ser preferivelmente halo tal como F. D é também preferivelmente indanilo, 4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo ou indazolilo, e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Mais preferivelmente D é indanilo, 4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, indazolilo ou benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, e

está substituído com um ou mais R_M. Altamente preferivelmente, D é  , e está opcionalmente substituído com um ou mais R_M.

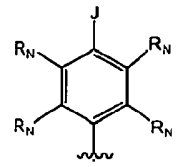
Preferivelmente, R_M é halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; ou C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano; ou C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo. Mais preferivelmente, R_M é halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi; ou C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino ou carboxi. Altamente preferivelmente, R_M é C_1-C_6alquilo que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino ou carboxi.

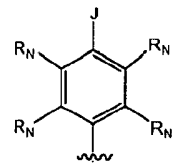
Também preferivelmente, R_M é halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo ou ciano; ou R_M é $-L_S-R_E$, onde L_S é uma ligação ou C_1-C_6alquileno, e R_E é $-N(R_SR_S')$, $-O-R_S$, $-C(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, $-C(O)N(R_SR_S')$, $-N(R_S)C(O)R_S'$, $-N(R_S)C(O)OR_S'$, $-N(R_S)SO_2R_S'$, $-SO_2R_S$, $-SR_S$ ou $-P(O)(OR_S)_2$, onde R_S e R_S' podem ser, por exemplo, selecionados cada um independentemente em cada ocorrência entre (1) hidrogénio ou (2) C_1-C_6alquilo opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais halogéneo, hidroxi, $-O-C_1$-C_6alquilo ou heterociclo de 3 a 6 membros; ou

R_M é C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano; ou R_M é C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N($R_S$$R_S$'). Mais preferivelmente, R_M é halogéneo (*e.g.*, fluoro, cloro, bromo, iodo), hidroxi, mercapto, amino, carboxi ou C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metilo, isopropilo, *terc*-butilo), C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, ciano ou carboxi. Por exemplo R_M é -CF_3, -C(CF_3)$_2$-OH, -C(CH_3)$_2$-CN, -C(CH_3)$_2$-CH_2OH ou -C(CH_3)$_2$-CH_2NH_2. Também preferivelmente R_M é -L_S-R_E onde L_S é uma ligação e R_E é -N($R_S$$R_S$'), -O-$R_S$, -N($R_S$)C(O)$OR_S$', -N($R_S$)$SO_2R_S$', -$SO_2R_S$ ou -SR_S. Por exemplo onde L_S é uma ligação, R_E é -N(C_1-C_6alquilo)$_2$ (*e.g.*, -NMe_2); -N(C_1-C_6alquileno-O-C_1-C_6alquilo)$_2$ (*e.g.* -N(CH_2CH_2OMe)$_2$); -N(C_1-C_6alquilo)(C_1-C_6alquileno-O-C_1-C_6alquilo) (*e.g.* -N(CH_3)(CH_2CH_2OMe)); -O-C_1-C_6alquilo (*e.g.*, -O-Me, -O-Et, -O-isopropilo, -O-*terc*-butilo, -O-n-hexilo); -O-C_1-C_6haloalquilo (*e.g.*, -OCF_3, -OCH_2CF_3); -O-C_1-C_6alquileno-piperidina (*e.g.*, -O-CH_2CH_2-1-piperidilo); -N(C_1-C_6alquilo)C(O)OC_1-C_6alquilo (*e.g.*, -N(CH_3)C(O)O-$OH_2CH(CH_3)_2$), -N(C_1-C_6alquil)SO_2C_1-C_6alquilo (*e.g.*, -N(CH_3)SO_2CH_3); -SO_2C_1-C_6alquilo (*e.g.*, -SO_2Me); -SO_2C_1-C_6haloalquilo (*e.g.*, -SO_2CF_3); ou -S-C_1-C_6haloalquilo (*e.g.*, -SCF_3). Também preferivelmente R_M é -L_S-R_E onde L_S é C_1-C_6alquileno (*e.g.*, -CH_2-, -C(CH_3)$_2$-, -O(CH_3)$_2$-H_2-) e R_E é -O-R_S, -C(O)OR_S, -N(R_S)C(O)OR_S' ou -P(O)(OR_S)$_2$. Por exemplo R_M é -C_1-C_6alquileno-O-R_S (*e.g.*, -C(CH_3)$_2$-CH_2-OMe); -C_1-C_6alquileno-C(O)OR_S (*e.g.*, -C(CH_3)$_2$-C(O)OMe); -C_1-C_6alquileno-N(R_S)C(O)OR_S' (*e.g.*, -C(CH_3)$_2$-CH_2-NHC(O)OCH_3); ou -C_1-C_6alquileno-P(O)(OR_S)$_2$ (*e.g.*, -CH_2-P(O)(OEt)$_2$). Também mais preferivelmente R_M é C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada

ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N(R_SR_S'). Por exemplo R_M é cicloalquilo (*e.g.*, ciclopropilo, 2,2-dicloro-1-metilciclopropilo, ciclo-hexilo), fenilo, heterociclilo (*e.g.*, morfolin-4-ilo, 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metoxicarbonilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, tetra-hidropiran-4-ilo, piridinilo, piridin-3-ilo, 6-(dimetilamino)piridin-3-ilo). Altamente preferivelmente, R_M é C_1-C_6alquilo que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino ou carboxi (*e.g.*, *terc*-butilo, CF_3).

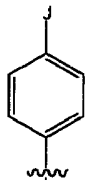
Mais preferivelmente, D é C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros e está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, onde J é C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, J está substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, onde o referido C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N(R_SR_S'), e J pode também estar opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Também preferivelmente, D é C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros e está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e J é C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e preferivelmente J está pelo menos substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo,

ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N(R_SR_S'). Também preferivelmente, D é C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros e está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e J é biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*, um biciclo fundido, com ponte ou espiro de 7 a 12 membros compreendendo um átomo de azoto de anel através do qual J está ligado covalentemente a D) e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Mais preferivelmente, D é fenilo e está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e J é C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e preferivelmente J está pelo menos substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N(R_SR_S'). Altamente preferivelmente, D é 

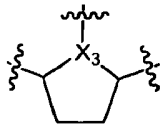
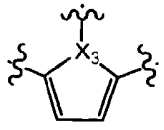
, onde cada R_N é selecionado independentemente entre R_D e é preferivelmente hidrogénio ou halogéneo, e J é C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e preferivelmente J está pelo menos substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-$C_b$alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N(R_SR_S'). Também preferivelmente, D é 

, onde cada R_N é selecionado independentemente entre R_D e é preferivelmente hidrogénio ou halogéneo, e J é C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros

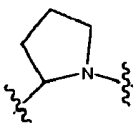
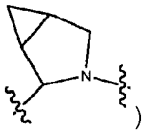
e está substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N(R_SR_S'), e J pode também estar opcionalmente substituído com um ou mais R_A.

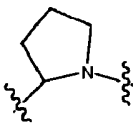
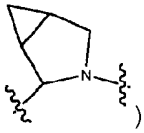
Também preferivelmente, D é  , e J é C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e preferivelmente J está pelo menos substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N(R_SR_S').

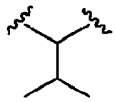
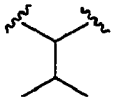
Preferivelmente X é C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclos de 6 a 12 membros (*e.g.*,

 ou  , onde X_3 é N e está ligado diretamente a -L_3-D), e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A ou R_F. Exemplos não limitantes de X são aqui descritos acima.

Preferivelmente L_1 e L_2 são independentemente uma ligação ou C_1-C_6alquileno, L_3 é preferivelmente selecionado entre uma ligação, C_1-C_6alquileno ou -C(O)-, e L_1, L_2 e L_3 cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_L. Mais preferivelmente, L_1, L_2 e L_3 cada um independentemente são uma ligação ou C_1-C_6alquileno (*e.g.*,-CH_2- ou -CH_2CH_2-), e cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_L. Altamente preferivelmente, L_1, L_2 e L_3 são uma ligação.

R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, preferivelmente formam um heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*,  ou ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A.

R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, preferivelmente formam um heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*,  ou ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A.

-T-R_D' pode ser selecionado, sem limitação, independentemente em cada ocorrência entre -C(O)-L_Y'-, -C(O)O-L_Y'-R_D', -C-(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"-R_D', -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-R_D', -N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"-R_D', -N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-R_D' ou -N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S"-R_D" onde L_Y' é cada um independentemente L_S' e, preferivelmente, é cada um independentemente C_1-C_6alquileno (*e.g.*, -CH_2- ou ) e está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre R_L. Preferivelmente, -T-R_D' é selecionado independentemente em cada ocorrência entre -C(O)-L_Y'-M'-L_S"-R_D' ou -N(R_B)C(O)-L_Y'-M'-L_S"-R_D'. Mais preferivelmente, -T-R_D' é selecionado independentemente em cada ocorrência entre -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"-R_D' ou -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-R_D'. Altamente preferivelmente, -T-R_D' é selecionado independentemente em cada ocorrência entre -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D' ou -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D', onde L_Y' é preferivelmente cada um independentemente C_1-C_6alquileno (*e.g.*, -CH_2- ou ) e está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre R_L.

R_{NB} e R_C' são preferivelmente hidrogénio, e R_D' é preferivelmente selecionado independentemente em cada ocorrência entre R_E. Mais preferivelmente, R_D' é selecionado independentemente em cada ocorrência entre C_1-C_6alquilo,

C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros; ou C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo.

R_A é preferivelmente halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; ou C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano; ou C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo; ou $-L_A$-O-R_S, $-L_A$-S-R_S, $-L_A$-C(O)R_S, $-L_A$-OC(O)R_S, $-L_A$-C(O)OR_S, $-L_A$-N($R_S R_S$'), $-L_A$-S(O)R_S, $-L_A$-SO_2R_S, $-L_A$-C(O)N($R_S R_S$'), $-L_A$-N(R_S)C(O)R_S', $-L_A$-N(R_S)C(O)N(R_S'R_S"), $-L_A$-N(R_S)SO_2R_S', $-L_A$-SO_2N($R_S R_S$'), $-L_A$-N(R_S)SO_2N(R_S'R_S"), $-L_A$-N(R_S)S(O)N(R_S'R_S"), $-L_A$-OS(O)-R_S, $-L_A$-$OS(O)_2$-R_S, $-L_A$-$S(O)_2OR_S$, $-L_A$-S(O)OR_S, $-L_A$-OC(O)OR_S, $-L_A$-N(R_S)C(O)OR_S', $-L_A$-OC(O)N($R_S R_S$'), $-L_A$-N(R_S)S(O)-R_S', $-L_A$-S(O)N($R_S R_S$') ou $-L_A$-C(O)N(R_S)C(O)-R_S', onde L_A é uma ligação, C_1-C_6alquileno, C_2-C_6alcenileno ou C_2-C_6alcinileno.

Mais preferivelmente, R_A é halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; ou C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo,

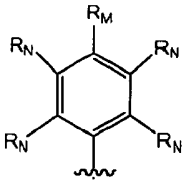
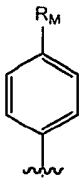
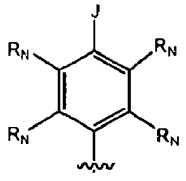
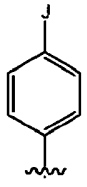
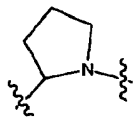
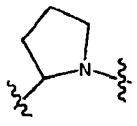
fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano; ou C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo.

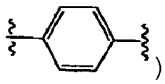
Altamente preferivelmente, R_A é halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; ou C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano.

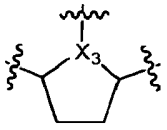
Preferivelmente L_S, L_S' e L_S" são selecionados cada um independentemente em cada ocorrência entre uma ligação; ou C_1-C_6alquileno, C_2-C_6alcenileno ou C_2-C_6alcinileno.

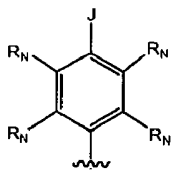
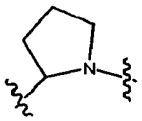
A e B podem ser iguais ou diferentes. Do mesmo modo, L_1 e L_2 podem ser iguais ou diferentes.

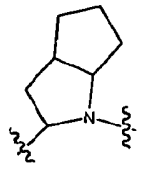
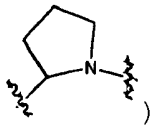
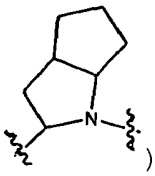
Numa concretização deste aspeto, A e R cada um independentemente são fenilo, e cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_A; D é fenilo, e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, ou está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, onde J é C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, J está substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N($R_S R_S$'), e J pode também estar opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente,

D é  ou  , onde R_M e R_N são como definidos acima. Também preferivelmente, D é  ou  , onde J e R_N são como definidos acima. L_1 e L_2 cada um independentemente são uma ligação ou C_1-C_6alquileno, e L_3 é uma ligação, C_1-C_6alquileno ou -C(O)-, e L_1, L_2 e L_3 cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_L. Preferivelmente, L_1, L_2 e L_3 são uma ligação, -T-R_D' é selecionado independentemente em cada ocorrência entre -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"-R_D' ou -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-R_D', onde L_Y' é C_1-C_6alquileno (*e.g.*, -CH_2-) e está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre R_L, e L_S" é preferivelmente uma ligação. -T-R_D' pode também ser selecionado, sem limitação, entre -C(O)-L_Y'-L_S"-R_D', -C(O)-L_Y'-O-L_S"-R_D', -C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S"-R_D' ou -C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)$_2$-L_S"-R_D'-. Preferivelmente, R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam  que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam  que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A.

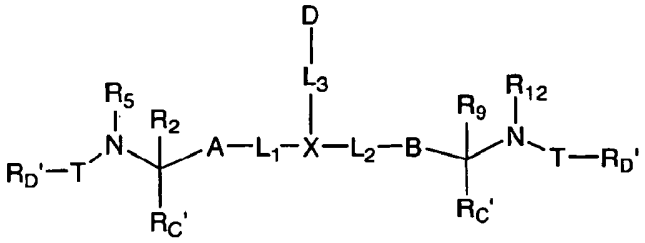
Noutra concretização deste aspeto, A e B cada um independentemente são fenilo (*e.g.*, ) e cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_A (preferivelmente, A e B estão cada um independentemente substituídos com pelo menos um halo tal como F). X é



, onde X_3 é N e está ligado diretamente a $-L_3-D$, e X está opcionalmente substituído com um ou mais R_A ou R_F. D é fenilo, e está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A. J é C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros, biciclo de 6 a 12 membros, triciclo de 10 a 15 membros ou carbociclo/heterociclo de 13 a 15 membros, e J está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, J está substituído com um C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros, biciclo de 6 a 12 membros ou carbociclo/heterociclo de 7 a 12 membros, que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre (1) halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, $-C(O)OR_S$ ou $-N(R_SR_S')$, ou (2) trimetilsililo, $-O-R_S$, $-S-R_S$ ou $-C(O)R_S$; e J pode também estar opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, D é  ou  , onde J é como definido acima, e cada R_N é selecionado independentemente entre R_D e é preferivelmente hidrogénio ou halo tal como F. L_1 e L_2 cada um independentemente são uma ligação ou C_1-C_6alquileno, e L_3 é uma ligação, C_1-C_6alquileno ou -C(O)-, e L_1, L_2 e L_3 cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_L. Preferivelmente, L_1, L_2 e L_3 são uma ligação. $-T-R_D'$ é selecionado independentemente em cada ocorrência entre $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"-R_D'$ ou $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-R_D'$, onde L_Y' é C_1-C_6alquileno (*e.g.*, $-CH_2-$) e está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre R_L, e $L_S"$ é preferivelmente uma ligação. $-T-R_D'$ pode também ser selecionado, sem limitação, entre $-C(O)-L_Y'-L_S"-R_D'$, $-C(O)-L_Y'-O-L_S"-R_D'$, $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S"-R_D'$ ou $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S"-R_D'$. R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) ou biciclo de

6 a 12 membros (*e.g.*, ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; e R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*, ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A.

Ainda noutro aspeto, são aqui divulgados compostos de Fórmula I_B e seus sais farmaceuticamente aceitáveis:



I_B

onde:

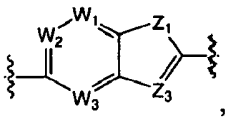
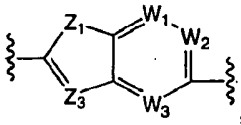
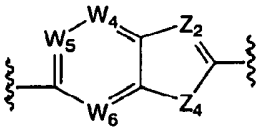
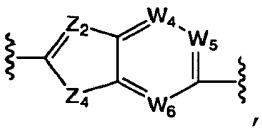
R_C' é selecionado cada um independentemente entre R_C;

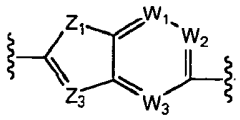
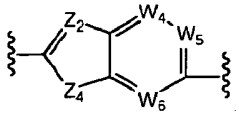
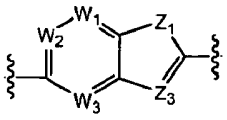
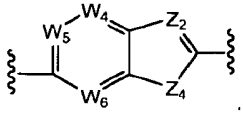
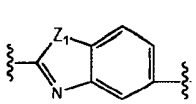
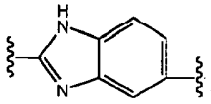
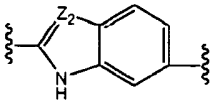
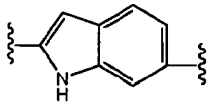
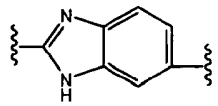
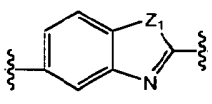
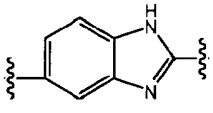
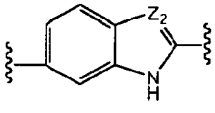
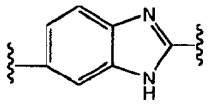
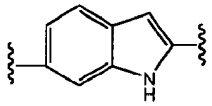
R_D' é selecionado cada um independentemente entre R_D;

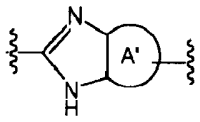
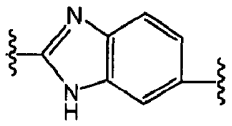
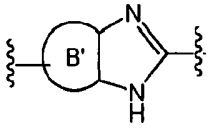
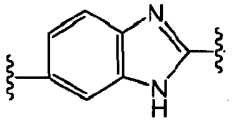
R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um heterociclo de 3 a 12 membros que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A;

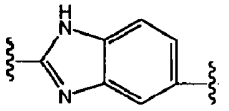
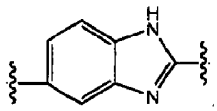
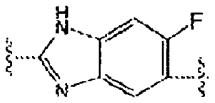
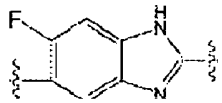
R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um heterociclo de 3 a 12 membros que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A;

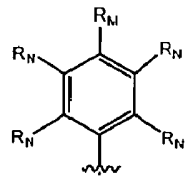
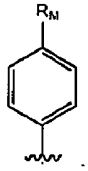
A, B, D, X, L_1, L_2, L_3, T, R_A, R_C e R_D são como descritos acima na Fórmula I.

Neste aspeto, A e B são preferivelmente selecionados independentemente entre biciclos de 8 a 12 membros tais como  ,  ,  ou  , onde Z_1 é selecionado independentemente em cada ocorrência entre O, S, NH ou CH_2, Z_2 é selecionado independentemente em cada ocorrência entre N ou CH, Z_3 é selecionado independentemente em cada ocorrência entre N ou CH, Z_4 é selecionado independentemente em cada ocorrência entre O, S, NH ou CH_2, e W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 e W_6 são selecionados cada um independentemente em cada ocorrência entre CH ou N. A e B cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_A.

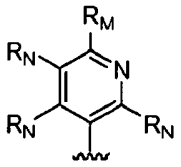
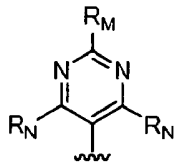
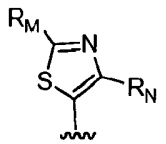
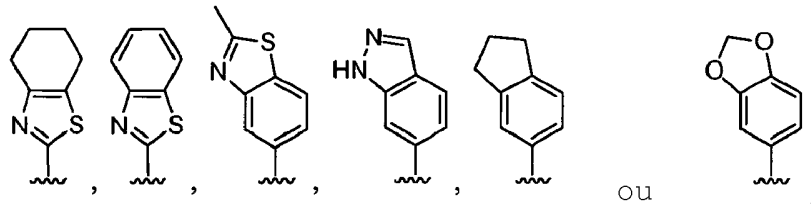
Mais preferivelmente, A é selecionado entre  ou  , e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; B é selecionado entre  ou  . e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, onde Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, W_1, W_2, W_3, W_4, W_5, W_6 são como definidos acima. Preferivelmente, Z_3 é N e Z_4 é NH. Por exemplo, A pode ser selecionado entre  (*e.g.*, ) ou  (*e.g.*,  ou ), e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; e B pode ser selecionado entre  (*e.g.*, ) ou  (*e.g.*,  ou ), e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A.

Também preferivelmente, A é  (*e.g.*, ), e B é  (*e.g.*, ), onde A' e B' são selecionados independentemente entre C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros, e A e B estão independentemente opcionalmente substituídos com um ou mais R_A.

Mais preferivelmente, A é  , B é  , e A e B estão substituídos com um ou mais halogéneos, tais como F ou Cl. Quando A e/ou B são benzimidazole halo-substituído (*e.g.*, A é  e B é ), os compostos de Fórmula I_B podem ter propriedades farmacocinéticas significativamente melhoradas bem como atividade inibidora melhorada contra certos mutantes do genótipo 1a de HCV, em comparação com os mesmos compostos mas com benzimidazole não substituído.

D é preferivelmente selecionado entre C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclos de 6 a 12 membros, e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. D pode também ser preferivelmente selecionado entre C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, e está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre R_L. Mais preferivelmente, D é C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclos de 6 a 12 membros, e está substituído com um ou mais R_M, onde R_M é halogéneo, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano ou $-L_S-R_E$. Também preferivelmente, D é fenilo, e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Mais preferivelmente, D é fenilo, e está substituído com um ou mais R_M, onde R_M é como definido acima. Altamente preferivelmente, D é  ou  ., onde R_M é como

definido acima, e cada R_N é selecionado independentemente entre R_D e é preferivelmente hidrogénio. Um ou mais R_N podem também preferivelmente ser halo tal como F.

D é também preferivelmente piridinilo, pirimidinilo ou tiazolilo, opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Mais preferivelmente D é piridinilo, pirimidinilo ou tiazolilo, e está substituído com um ou mais R_M. Altamente preferivelmente, D é  ,  ou  , onde R_M é como definido acima, e cada R_N é selecionado independentemente entre R_D e é preferivelmente hidrogénio. Um ou mais R_N podem também preferivelmente ser halo tal como F. Também preferivelmente D é indanilo, 4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo ou indazolilo, e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Mais preferivelmente D é indanilo, 4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, indazolilo ou benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, e está substituído com um ou mais R_M. Altamente preferivelmente, D é  , e está opcionalmente substituído com um ou mais R_M.

Preferivelmente, R_M é halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; ou C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano; ou C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo. Mais preferivelmente,

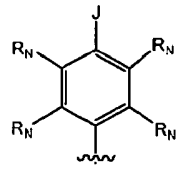
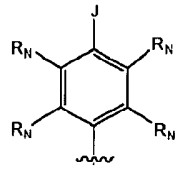
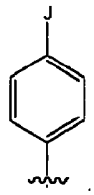
R_M é halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi; ou C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino ou carboxi. Altamente preferivelmente, R_M é C_1-C_6alquilo que está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino ou carboxi.

Também preferivelmente, R_M é halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo ou ciano; ou R_M é $-L_S-R_E$, onde L_S é uma ligação ou C_1-C_6alquileno, e R_E é $-N(R_SR_S')$, $-O-R_S$, $-C(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, $-C(O)N(R_SR_S')$, $-N(R_S)C(O)R_S'$, $-N(R_S)C(O)OR_S'$, $-N(R_S)SO_2R_S'$, $-SO_2R_S$, $-SR_S$ ou $-P(O)(OR_S)_2$, onde R_S e R_S', por exemplo, podem ser selecionados cada um independentemente em cada ocorrência entre (1) hidrogénio ou (2) C_1-C_6alquilo opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais halogéneo, hidroxi, $-O-C_1$-C_6alquilo ou heterociclo de 3 a 6 membros; ou R_M é C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano; ou R_M é C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6hoalcinilo, $-C(O)OR_S$ ou $-N(R_SR_S')$. Mais preferivelmente, R_M é halogéneo (*e.g.*, fluoro, cloro, bromo, iodo), hidroxi, mercapto, amino, carboxi, ou C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metilo, isopropilo, *terc*-butilo), C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, ciano ou carboxi. Por exemplo R_M é $-CF_3$, $-C(CF_3)_2-OH$, $-C(CH_3)_2-CN$, $-C(CH_3)_2-CH_2OH$ ou $-C(CH_3)_2-CH_2NH_2$. Também preferivelmente R_M é $-L_S-R_E$ onde L_S é uma ligação e R_E é $-N(R_SR_S')$, $-O-R_S$, $-N(R_S)C(O)OR_S'$, $-N(R_S)SO_2R_S'$, $-SO_2R_S$ ou $-SR_S$. Por exemplo onde L_S é uma ligação, R_E é $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$ (*e.g.*,

-NMe_2); -N(C_1-C_6alquileno-O-C_1-C_6alquilo)$_2$ (*e.g.* -N(CH_2CH_2OMe)$_2$); N(C_1-C_6alquilo)(C_1-C_6alquileno-O-C_1-C_6alquilo) (*e.g.* -N(CH_3)(CH_2CH_2OMe)); -O-C_1-C_6alquilo (*e.g.*, -O-Me, -O-Et, -O-isopropilo, -O-*terc*-butilo, -O-n-hexilo); -O-C_1-C_6haloalquilo (*e.g.*, - OCF_3, -OCH_2CF_3); -O-C_1-C_6alquileno-piperidina (*e.g.*, -O-CH_2CH_2-1-piperidilo); -N(C_1-C_6alquil)C(O)OC_1-C_6alquilo (*e.g.*, -N(CH_3)C(O)O-$CH_2CH(CH_3)_2$), -N(C_1-C_6alquil)SO_2C_1-C_6alquilo (*e.g.*, -N(CH_3)SO_2CH_3); -SO_2C_1-C_6alquilo (*e.g.*, -SO_2Me); -SO_2C_1-C_6haloalquilo (*e.g.*, -SO_2CF_3); ou -S-C_1-C_6haloalquilo (*e.g.*, -SCF_3). Também preferivelmente R_M é -L_S-R_E onde L_S é C_1-C_6alquileno (*e.g.*, -CH_2-, -$C(CH_3)_2$-, -$C(CH_3)_2$-CH_2-) e R_E é -O-R_S, -C(O)OR_S, -N(R_S)C(O)OR_S' ou -P(O)(OR_S)$_2$. Por exemplo R_M é -C_1-C_6alquileno-O-R_S (*e.g.*, -$C(CH_3)_2$-CH_2-OMe); -C_1-C_6alquileno-C(O)OR_S (*e.g.*, -$C(CH_3)_2$-C(O)OMe); -C_1-C_6alquileno-N(R_S)C(O)OR_S' (*e.g.*, -$C(CH_3)_2$-CH_2-NHC(O)OCH_3); ou -C_1-C_6alquileno-P(O)(OR_S)$_2$, (*e.g.*, -CH_2-P(O)(OEt)$_2$). Também mais preferivelmente R_M é C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N($R_S R_S$'). Por exemplo R_M é cicloalquilo (*e.g.*, ciclopropilo, 2,2-dicloro-1-metilciclopróp-1-ilo, ciclo-hexilo), fenilo, heterociclilo (*e.g.*, morfolin-4-ilo, 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metoxicarbonilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, tetra-hidropiran-4-ilo, piridinilo, piridin-3-ilo, 6-(dimetilamino)piridin-3-ilo). Altamente preferivelmente, R_M é C_1-C_6alquilo que está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino ou carboxi (*e.g.*, *terc*-butilo, CF_3).

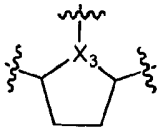
Mais preferivelmente, D é C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros e está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, onde J é C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, J está substituído com um C_3-C_6carbociclo

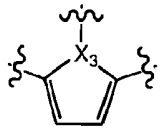
ou heterociclo de 3 a 6 membros, onde o referido C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N(R_SR_S'), e J pode também estar opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Também preferivelmente, D é C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros e está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e J é C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e preferivelmente J está pelo menos substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N(R_SR_S'). Também preferivelmente, D é C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros e está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e J é biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*, um biciclo fundido, com ponte ou espiro de 7 a 12 membros compreendendo um átomo de azoto de anel através do qual J está ligado covalentemente a D) e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Mais preferivelmente, D é fenilo e está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e J é C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e preferivelmente J está pelo menos substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N(R_SR_S'). Altamente

preferivelmente, D é  , onde cada R_N é selecionado independentemente entre R_D e é preferivelmente hidrogénio ou halogéneo, e J é C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e preferivelmente J está pelo menos substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N($R_S R_S$'). Também preferivelmente, D é  , onde cada R_N é selecionado independentemente entre R_D e é preferivelmente hidrogénio ou halogéneo, e J é C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros e está substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N($R_S R_S$'), e J pode também estar opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Também preferivelmente, D é  ., e J é C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e preferivelmente J está pelo menos substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo,

C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N($R_S$$R_S$').

X é preferivelmente C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclos de 6 a 12 membros (*e.g.*,

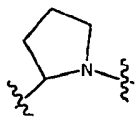


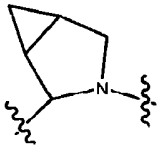
ou


onde X_3 é N e está ligado diretamente a -L_3-D), e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A ou R_F. Exemplos não limitantes de X são aqui descritos acima.

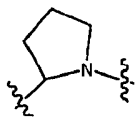
Preferivelmente L_1 e L_2 são independentemente uma ligação ou C_1-C_6alquileno, preferivelmente L_3 é selecionado entre uma ligação, C_1-C_6alquileno ou -C-(O)-, e L_1, L_2 e L_3 cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_L. Mais preferivelmente, L_1, L_2 e L_3 cada um independentemente são uma ligação ou C_1-C_6alquileno (*e.g.*,-CH_2- ou -CH_2CH_2-), e cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_L. Altamente preferivelmente, L_1, L_2 e L_3 são uma ligação.

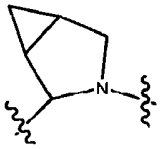
R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, preferivelmente formam um heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*,



ou


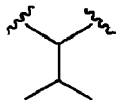
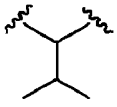
) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, preferivelmente formam um heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*,



ou


) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A.

-T-R_D' pode ser selecionado, sem limitação, independentemente em cada ocorrência, entre -C(O)-L_Y'-R_D', -C(O)O-L_Y'-R_D', -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"-R_D', -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-R_D', -N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"-R_D', -N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-R_D' ou -N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S"-

R_D', onde L_Y' é cada um independentemente L_S' e, preferivelmente, é cada um independentemente C_1-C_6alquileno (*e.g.*, -CH_2- ou ) e está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre R_L. Preferivelmente, -T-R_D' é selecionado independentemente em cada ocorrência entre -C(O)-L_Y'-M'-L_S"-R_D' ou -N(R_B)C(O)-L_Y'-M'-L_S"-R_D'. Mais preferivelmente, -T-R_D' é selecionado independentemente em cada ocorrência entre -C(O)-L_Y'N(R_B)C(O)-L_S"-R_D' ou -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-R_D'. Altamente preferivelmente, -T-R_D' é selecionado independentemente em cada ocorrência entre -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D' ou -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D', onde L_Y' é preferivelmente cada um independentemente C_1-C_6alquileno (*e.g.*, -CH_2- ou ) e está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre R_L.

Preferivelmente R_C' é hidrogénio, e preferivelmente R_D' é selecionado independentemente em cada ocorrência entre R_E. Mais preferivelmente, R_D' é selecionado independentemente em cada ocorrência entre C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros; ou C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo.

Preferivelmente R_A é halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; ou C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre

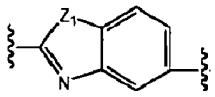
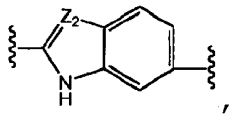
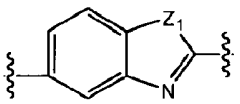
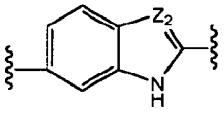
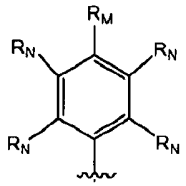
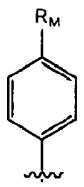
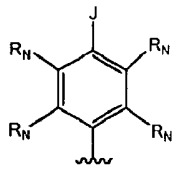
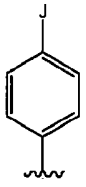
halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano; ou C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo; ou $-L_A-O-R_S$, $-L_A-S-R_S$, $-L_A-C(O)R_S$, $-L_A-OC(O)R_S$, $-L_A-C(O)OR_S$, $-L_A-N(R_SR_S')$, $-L_A-S(O)R_S$, $-L_A-SO_2R_S$, $-L_A-C(O)N(R_SR_S')$, $-L_A-N(R_S)C(O)R_S'$, $-L_A-N(R_S)C(O)N(R_S'R_S")$, $-L_A-N(R_S)SO_2R_S'$, $-L_A-SO_2N(R_SR_S')$, $-L_A-N(R_S)SO_2N(R_S'R_S")$, $-L_A-N(R_S)S(O)N(R_S'R_S")$, $-L_A-OS(O)-R_S$, $-L_A-OS(O)_2-R_S$, $-L_A-S(_S)_2OR_S$, $-L_A-S(O)OR_S$, $-L_A-OC(O)OR_S$, $-L_A-N(R_S)C(O)OR_S'$, $-L_A-OC(O)N(R_SR_S')$, $-L_A-N(R_S)S(O)-R_S'$, $-L_A-S(O)N(R_SR_S')$ ou $-L_A-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$, onde L_A é uma ligação, C_1-C_6alquileno, C_2-C_6alcenileno ou C_2-C_6alcinileno.

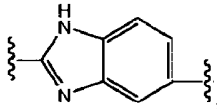
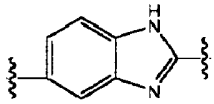
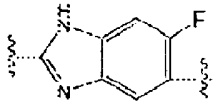
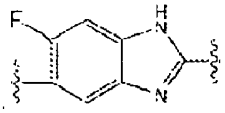
Mais preferivelmente, R_A é halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; ou C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano; ou C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo.

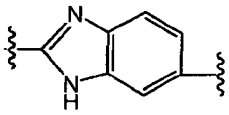
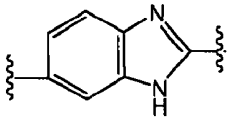
Altamente preferivelmente, R_A é halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; ou C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano.

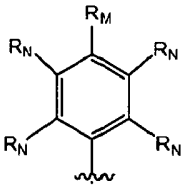
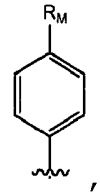
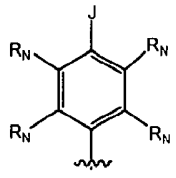
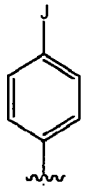
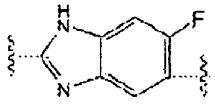
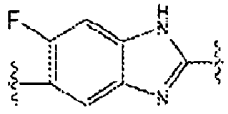
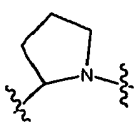
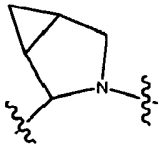
Preferivelmente L_S, L_S' e L_S" são selecionados cada um independentemente em cada ocorrência entre uma ligação; ou C_1-C_6alquileno, C_2-C_6alcenileno ou C_2-C_6alcinileno.

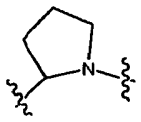
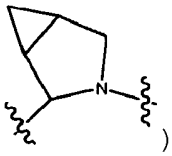
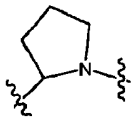
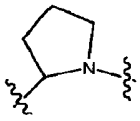
A e B podem ser iguais ou diferentes. Do mesmo modo, L_1 e L_2 podem ser iguais ou diferentes.

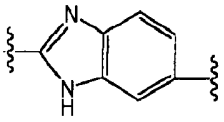
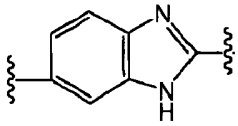
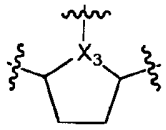
Numa concretização deste aspeto, A é  ou  , e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; B é  ou  , e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; e D é C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros (*e.g.*, fenilo), e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, ou está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, onde J é C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, J está substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N($R_S$$R_S$'), e J pode também estar opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, D é  ou  , onde R_M e R_N são como definidos acima. Também preferivelmente, D é  ou  , onde J e R_N são como definidos acima. Z_1 é selecionado independentemente em cada ocorrência entre O, S, NH ou CH_2; e Z_2 é selecionado independentemente em cada ocorrência entre N ou CH.

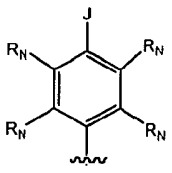
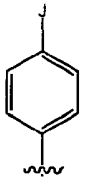
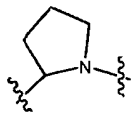
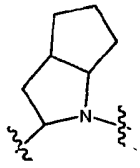
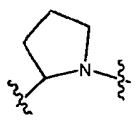
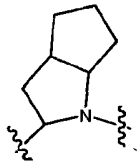
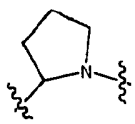
Preferivelmente, A é  , B é  , e A e B estão substituídos com um ou mais halogéneo, tal como F ou Cl. Quando A e/ou B são benzimidazole halo-substituído (*e.g.*, A é  e B é ), os compostos desta concretização podem ter propriedades farmacocinéticas significativamente melhoradas bem como atividade inibidora melhorada contra certos mutantes do genótipo 1a de HCV, em comparação com os mesmos compostos mas com benzimidazole não substituído. L_1 e L_2 cada um independentemente são uma ligação ou C_1-C_6alquileno, e L_3 é uma ligação, C_1-C_6alquileno ou -C(O)-, e L_1, L_2 e L_3 cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_L. Preferivelmente, L_1, L_2 e L_3 são uma ligação, -T-R_D' é selecionado independentemente em cada ocorrência entre -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"-R_D' ou -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-R_D', onde L_Y' é C_1-C_6alquileno (*e.g.*, -CH_2-) e está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre R_L, e preferivelmente L_S" é uma ligação. -T-R_D' pode também ser selecionado, sem limitação, entre -C(O)-L_Y'-L_S"-R_D', -C(O)-L_Y'-O-L_S"-R_D', -C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S"-R_D' ou -C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)$_2$-L_S"-R_D'.

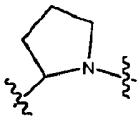
Noutra concretização deste aspeto, A é  e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A (*e.g.*, halogéneo); B é  , e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A (*e.g.*, halogéneo); e D é C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros (*e.g.*, fenilo), e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, ou está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, onde J é C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, J está substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo,

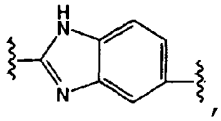
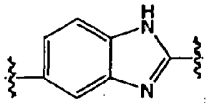
ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N(R_SR_S'), e J pode também estar opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, D é  ou  , onde R_M e R_N são como definidos acima. Também preferivelmente, D é  ou  , onde J e R_N são como definidos acima. Quando A e/ou B são benzimidazole halo-substituído (*e.g.*, A é  e B é ), os compostos desta concretização podem ter propriedades farmacocinéticas significativamente melhoradas bem como atividade inibidora melhorada contra certos mutantes do genótipo 1a de HCV, em comparação com os mesmos compostos mas com benzimidazole não substituído. L_1 e L_2 cada um independentemente são uma ligação ou C_1-C_6alquileno, e L_3 é uma ligação, C_1-C_6alquileno ou -C(O)-, e L_1, L_2 e L_3 cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_L. Preferivelmente, L_1, L_2 e L_3 são uma ligação, -T-R_D' é selecionado independentemente em cada ocorrência entre -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"-R_D' ou -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-R_D', onde L_Y' é C_1-C_6alquileno (*e.g.*, -CH_2-) e está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre R_L, e L_S" é preferivelmente uma ligação. -T-R_D' pode também ser selecionado, sem limitação, entre -C(O)-L_Y'-L_S"-R_D', -C(O)-L_Y'-O-L_S"-R_D', -C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S"-R_D' ou -C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)$_2$-L_S"-R_D'. R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, preferivelmente formam um heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*,  ou ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, preferivelmente formam um heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros

(*e.g.*,  ou ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Mais preferivelmente, R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam  que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam  que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A.

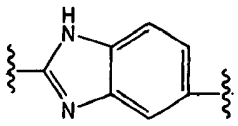
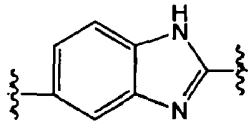
Ainda noutra concretização deste aspeto, A é  e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A (preferivelmente, A está substituído com pelo menos um halogéneo tal como F); B é  , e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A (preferivelmente, B está substituído com pelo menos um halogéneo tal como F). X é  , onde X_3 é N e está ligado diretamente a $-L_3-D$, e X está opcionalmente substituído com um ou mais R_A ou R_F. D é fenilo e está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A. J é C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros, biciclo de 6 a 12 membros, triciclo de 10 a 15 membros ou carbociclo/heterociclo de 13 a 15 membros, e J está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, J está substituído com um C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros, biciclo de 6 a 12 membros ou carbociclo/heterociclo de 7 a 12 membros, que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre (1) halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo,

C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N(R_SR_S'), ou (2) trimetilsililo, -O-R_S, -S-R_S ou - C(O)R_S; e J pode também estar opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, D é  ou  , onde J é como definido acima, e cada R_N é selecionado independentemente entre R_D e é preferivelmente hidrogénio ou halo tal como F. L_1 e L_2 cada um independentemente são uma ligação ou C_1-C_6alquileno, e L_3 é uma ligação, C_1-C_6alquileno ou -C(O)-, e L_1, L_2 e L_3 cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_L. Preferivelmente, L_1, L_2 e L_3 são uma ligação, -T-R_D' é selecionado independentemente em cada ocorrência entre -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"-R_D' ou -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-R_D', onde L_Y' é C_1-C_6alquileno (*e.g.*, -CH_2-) e está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre R_L, e L_S" é preferivelmente uma ligação. -T-R_D' pode também ser selecionado, sem limitação, entre -C(O)-LY'-L_S"-R_D', -C(O)-L_Y'-O-L_S"-R_D', -C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S"-R_D' ou -(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)$_2$-L_S"-R_D'. R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, preferivelmente formam um heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*,  ou ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, preferivelmente formam um heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*,  ou ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Mais preferivelmente, R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam  que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão

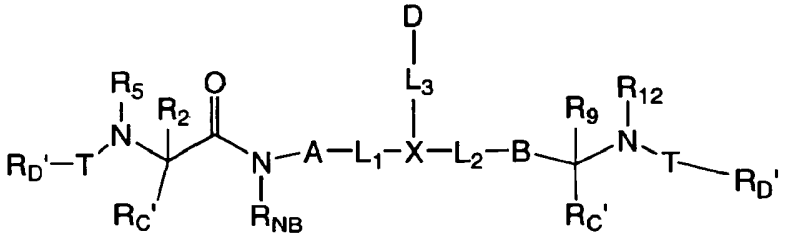
ligados, formam  que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A.

Constatou-se inesperadamente que um composto de acordo com este aspeto (preferivelmente um composto de Fórmula I_B ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, onde A é  , B é  , e A e B estão independentemente opcionalmente substituídos com um ou mais R_A tal como um ou mais halo) mostrou atividades significativamente melhoradas contra diferentes genótipos e variantes de HCV. Por exemplo, quando testados contra replicões de HCV de diferentes genótipos em linhas de células estáveis (na presença de FBS a 5%), e em comparação com o composto do Exemplo 37 da Publicação do Pedido de Patente dos E.U.A. N.° 2010/0317568, os valores de EC_{50} dos compostos dos Exemplos 3.48, 3.52, 4.38 e 5.1 eram pelo menos cerca de 6 vezes inferiores aos do composto do Exemplo 37 contra o genótipo 1a, pelo menos cerca de 3 vezes inferiores contra o genótipo 3a, pelo menos cerca de 50 vezes inferiores contra o genótipo 6a, e significativamente inferiores contra o genótipo 2a. Adicionalmente, quando testados em ensaios de transfeção transiente contra replicões do genótipo 1a de HCV contendo certas mutações NS5A, e em comparação com o Exemplo 37 da Publicação do Pedido de Patente dos E.U.A. N.° 2010/0317568, os valores de EC_{50} dos compostos dos Exemplos 3.48, 3.52, 4.38, e 5.1 eram pelo menos cerca de 130 vezes inferiores aos do composto do Exemplo 37 contra a variante L31V, pelo menos cerca de 7500 inferiores contra a variante M28T, pelo menos cerca de 80 vezes inferiores contra a variante M28V, pelo menos cerca de 500 vezes inferiores contra a variante Q30E, pelo menos cerca de 300 vezes inferiores contra a variante Q30R, pelo menos cerca de 800 vezes inferiores contra a variante Y93C, pelo menos cerca de 1500 vezes inferiores contra a variante Y93H, e significativamente inferiores contra a variante Q30H. Do mesmo modo, quando testados em ensaios de transfeção transiente contra replicões do genótipo 1b de HCV contendo certas mutações NS5A, e em comparação com o composto do Exemplo

37 da Publicação do Pedido de Patente dos E.U.A. N.° 2010/0317568, o valor de EC_{50} do composto do Exemplo 5.1 era pelo menos cerca de 10 vezes inferior ao do composto do Exemplo 37 contra a variante Y93H.

Por conseguinte, é aqui divulgado um composto de Fórmula I_B, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização no tratamento de infeções por diferentes genótipos ou variantes de HCV, por administração de um tal composto a um paciente infetado com genótipo 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a ou 6a de HCV, ou infetado com uma das variantes descritas acima. Preferivelmente, A é  , B é  , e A e B estão independentemente opcionalmente substituídos com um ou mais R_A tais como um ou mais halo. Podem-se também utilizar outros compostos descritos neste aspeto, bem como os compostos do título nos Exemplos descritos abaixo. Numa concretização, o paciente que está a ser tratado está infetado com genótipo 1, tal como 1a, de HCV. Noutra concretização, o paciente que está a ser tratado está infetado com genótipo 2, tal como 2a, de HCV. Ainda noutra concretização, o paciente que está a ser tratado está infetado com genótipo 3, tal como 3a, de HCV. Noutra concretização, o paciente que está a ser tratado está infetado com genótipo 4, tal como 4a, de HCV. Numa concretização adicional, o paciente que está a ser tratado está infetado com genótipo 5, tal como 5ª, de HCV. Ainda noutra concretização, o paciente que está a ser tratado está infetado com genótipo 6, tal como 6a, de HCV.

Ainda noutro aspeto, são aqui divulgados compostos de Fórmula I_C e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.



I_C

onde:

R_{NB} é R_B;

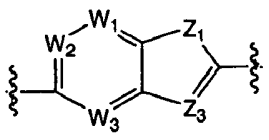
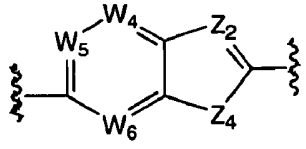
R_C' é selecionado cada um independentemente entre R_C;

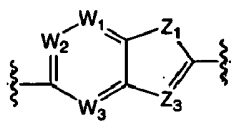
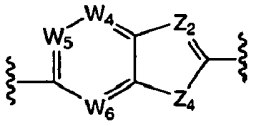
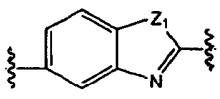
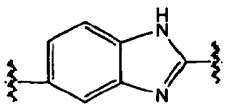
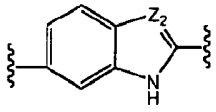
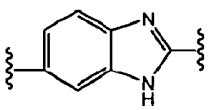
R_D' é selecionado cada um independentemente entre R_D;

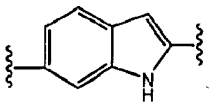
R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um heterociclo de 3 a 12 membros que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A;

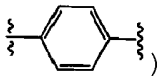
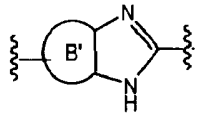
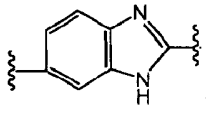
R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um heterociclo de 3 a 12 membros que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A;

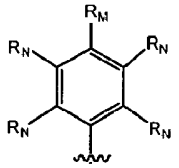
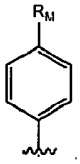
A, B, D, X, L_1, L_2, L_3, T, R_A, R_B, R_C e R_D são como descritos acima na Fórmula I.

Neste aspeto, A é preferivelmente C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros, e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; e B é preferivelmente biciclo de 8 a 12 membros (tal como  ou ), e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Z_1 é O, S, NH ou CH_2; Z_2 é N ou CH; Z_3 é N ou CH; Z_4 é O, S, NH ou CH_2; e W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 e W_6 são selecionados cada um independentemente entre CH ou N.

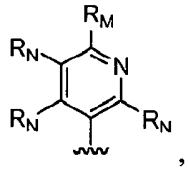
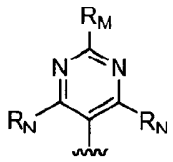
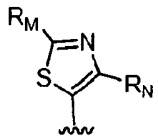
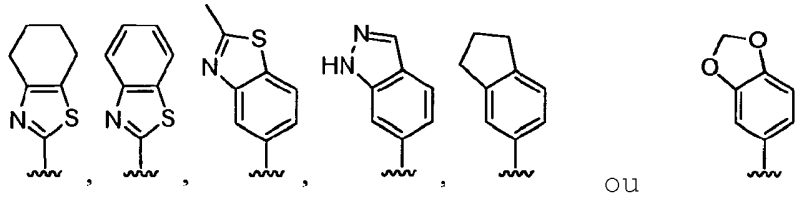
Mais preferivelmente, A é fenilo (*e.g.*, ), e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; e B é  ou  , e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, onde Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, W_1, W_2, W_3, W_4, W_5, W_6 são como definidos acima. Preferivelmente, Z_3 é N e Z_4 é NH. Por exemplo, B pode ser  (*e.g.*, ) ou  (*e.g.*,  ou


), e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A.

Também preferivelmente, A é C_5-C_6carbociclo (*e.g.*, fenilo tal como ) ou heterociclo de 5 a 6 membros; e B é  (*e.g.*, ), onde B' é selecionado entre C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros. A e B estão independentemente opcionalmente substituídos com um ou mais R_A.

Preferivelmente D é selecionado entre C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclos de 6 a 12 membros, e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. D pode também ser preferivelmente selecionado entre C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, e está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre R_L. Mais preferivelmente, D é C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclos de 6 a 12 membros, e está substituído com um ou mais R_M, onde R_M é halogéneo, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano ou $-L_S-R_E$. Também preferivelmente, D é fenilo, e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Mais preferivelmente, D é fenilo, e está substituído com um ou mais R_M, onde R_M é como definido acima. Altamente preferivelmente, D é  ou  , onde R_M é como definido acima, e cada R_N é selecionado independentemente entre R_D e é preferivelmente hidrogénio. Um ou mais R_N podem também preferivelmente ser halo tal como F.

D é também preferivelmente piridinilo, pirimidinilo ou tiazolilo, opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Mais preferivelmente D é piridinilo, pirimidinilo ou tiazolilo, e está substituído com um ou mais R_M. Altamente preferivelmente,

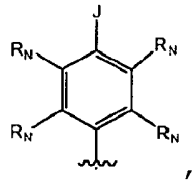
D é  ,  ou  , onde R_M é como definido acima, e cada R_N é selecionado independentemente entre R_D e é preferivelmente hidrogénio. Um ou mais R_N podem também preferivelmente ser halo tal como F. D é também preferivelmente indanilo, 4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo ou indazolilo, e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Mais preferivelmente D é indanilo, 4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, indazolilo ou benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, e está substituído com um ou mais R_M. Altamente preferivelmente, D é  e está opcionalmente substituído com um ou mais R_M.

Preferivelmente, R_M é halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; ou C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano; ou C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo. Mais preferivelmente, R_M é halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi; ou C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino ou carboxi. Altamente preferivelmente, R_M é C_1-C_6alquilo que está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino ou carboxi.

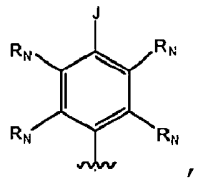
Também preferivelmente, R_M é halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo ou ciano; ou R_M é $-L_S-R_E$, onde L_S é uma ligação ou C_1-C_6alquileno, e R_E é $-N(R_SR_S')$, $-O-R_S$, $-C(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, $-C(O)N(R_SR_S')$, $-N(R_S)C(O)R_S'$, $-N(R_S)C(O)OR_S'$ $-N(R_S)SO_2R_S'$, $-SO_2R_S$, $-SR_S$ ou $-P(O)(OR_S)_2$, onde R_S e R_S' podem ser selecionados, por exemplo, cada um independentemente em cada ocorrência entre (1) hidrogénio ou (2) C_1-C_6alquilo opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais halogéneo, hidroxi, $-O-C_1$-C_6alquilo ou heterociclo de 3 a 6 membros; ou R_M é C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano; ou R_M é C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, $-C(O)OR_S$ ou $-N(R_SR_S')$. Mais preferivelmente, R_M é halogéneo (*e.g.*, fluoro, cloro, bromo, iodo), hidroxi, mercapto, amino, carboxi ou C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metilo, isopropilo, *terc*-butilo), C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, ciano ou carboxi. Por exemplo R_M é $-CF_3$, $-C(CF_3)_2-OH$, $-C(CH_3)_2-CN$, $-C(CH_3)_2-CH_2OH$ ou $-C(CH_3)_2-CH_2NH_2$. Também preferivelmente R_M é $-L_S-R_E$ onde L_S é uma ligação e R_E é $-N(R_SR_S')$, $-O-R_S$, $-N(R_S)C(O)OR_S'$, $-N(R_S)SO_2R_S'$, $-SO_2R_S$ ou $-SR_S$. Por exemplo onde L_S é uma ligação, R_E é $-N(C_1$-C_6alquilo$)_2$ (*e.g.*, NMe_2); $-N(C_1$-C_6alquileno-O-C_1-C_6alquilo$)_2$ (*e.g.* $-N(CH_2CH_2OMe)_2$); $-N(C_1$-C_6alquil$)(C_1$-C_6alquileno-O-C_1-C_6alquilo) (*e.g.* $-N(CH_3)(CH_2CH_2OMe)$); $-O-C_1$-C_6alquilo (*e.g.*, -O-Me, -O-Et, -O-isopropilo, -O-*terc*-butilo, -O-n-hexilo); $-O-C_1$-C_6haloalquilo (*e.g.*, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$); $-O-C_1$-C_6alquileno-piperidina (*e.g.*, $-O-CH_2CH_2$-1-piperidilo); $-N(C_1$-C_6alquil$)C(O)OC_1$-C_6alquilo (*e.g.*, $-N(CH_3)C(O)O$-

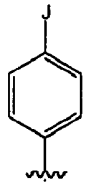
$CH_2CH(CH_3)_2$), -N(C_1-C_6alquil)SO_2C_1-C_6alquilo (*e.g.*, -N(CH_3)SO_2CH_3); -SO_2C_1-C_6alquilo (*e.g.*, -SO_2Me); -SO_2C_1-C_6haloalquilo (*e.g.*, -SO_2CF_3); ou -S-C_1-C_6haloalquilo (*e.g.*, SCF_3). Também preferivelmente R_M é -L_S-R_E onde L_S é C_1-C_6alquileno (*e.g.*, -CH_2-, -$C(CH_3)_2$-, -$C(CH_3)_2$-CH_2-) e R_E é -O-R_S, -C(O)OR_S, -N(R_S)C(O)OR_S' ou -P(O)(OR_S)$_2$. Por exemplo R_M é -C_1-C_6alquileno-O-R_S (*e.g.*, -$C(CH_3)_2$-CH_2-OMe); -C_1-C_6alquileno-C(O)OR_S (*e.g.*, -$C(CH_3)_2$-C(O)OMe); -C_1-C_6alquileno-N(R_S)C(O)OR_S' (*e.g.*, -$C(CH_3)_2$-CH_2-NHC(O)OCH_3); ou -C_1-C_6alquileno-P(O)(OR_S)$_2$ (*e.g.*, -CH_2-P(O)$(OEt)_2$). Também mais preferivelmente R_M é C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N($R_S$$R_S$'). Por exemplo R_M é cicloalquilo (*e.g.*, ciclopropilo, 2,2-dicloro-1-metilciclopróp-1-ilo, ciclo-hexilo), fenilo, heterociclilo (*e.g.*, morfolin-4-ilo, 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metoxicarbonilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, tetra-hidropiran-4-ilo, piridinilo, piridin-3-ilo, 6-(dimetilamino)piridin-3-ilo). Altamente preferivelmente, R_M é C_1-C_6alquilo que está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino ou carboxi (*e.g.*, *terc*-butilo, -CF_3).

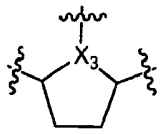
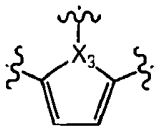
Mais preferivelmente, D é C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros e está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, onde J é C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, J está substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, onde o referido C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S

ou -N($R_S R_S'$), e J pode também estar opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Também preferivelmente, D é C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros e está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e J é C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e preferivelmente, J está pelo menos substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N($R_S R_S'$). Também preferivelmente, D é C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros e está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e J é biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*, um biciclo fundido, com ponte ou espiro de 7 a 12 membros compreendendo um átomo de azoto de anel através do qual J está ligado covalentemente a D) e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Mais preferivelmente, D é fenilo e está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e J é C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e preferivelmente J está pelo menos substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N($R_S R_S'$). Altamente preferivelmente, D é 

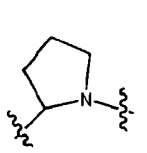
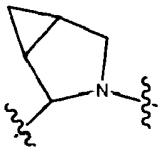
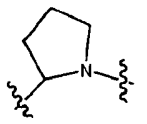
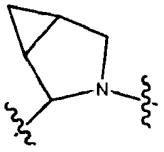
, onde cada R_N é selecionado independentemente entre R_D e é preferivelmente hidrogénio ou halogéneo, e J é C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e preferivelmente J está pelo menos substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído

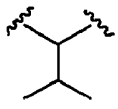
com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N(R_SR_S'). Também preferivelmente, D é  , onde cada R_N é selecionado independentemente entre R_D e é preferivelmente hidrogénio ou halogéneo, e J é C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros e está substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N(R_SR_S'), e J pode também estar opcionalmente substituído com um ou mais R_A.

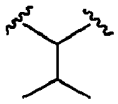
Também preferivelmente, D é  , e J é C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e preferivelmente J está pelo menos substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N(R_SR_S').

Preferivelmente X é C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclos de 6 a 12 membros (*e.g.*,  ou  , onde X_3 é N e está ligado diretamente a -L_3-D), e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A ou R_F. Exemplos não limitantes de X são aqui descritos acima.

Preferivelmente L_1 e L_2 são independentemente uma ligação ou C_1-C_6alquileno, preferivelmente L_3 é selecionado entre uma ligação, C_1-C_6alquileno ou -C(O)-, e L_1, L_2 e L_3 cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_L. Mais preferivelmente, L_1, L_2 e L_3 cada um independentemente são uma ligação ou C_1-C_6alquileno (*e.g.*,-CH_2- ou -CH_2CH_2-), e cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_1. Altamente preferivelmente, L_1, L_2 e L_3 são uma ligação, L_1 e L_2 podem ser iguais ou diferentes.

R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, preferivelmente formam um heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*,  ou ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, preferivelmente formam um heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*,  ou ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A.

-T-R_D' pode ser selecionando, sem limitação, independentemente em cada ocorrência, entre -C(O)-L_Y'-R_D', -C(O)O-L_Y'-R_D', -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"-R_D', -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-R_D', -N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"-R_D', -N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-R_D' ou -N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S"-R_D', onde L_Y' é cada um independentemente L_S' e, preferivelmente, é cada um independentemente C_1-C_6alquileno (*e.g.*, -CH_2- ou ) e está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre R_L. Preferivelmente, -T-R_D' é selecionado independentemente em cada ocorrência entre -C(O)-L_Y'-M'-L_S"-R_D' ou -N(R_B)C(O)-L_Y'-M'-L_S"-R_D'. Mais preferivelmente, -T-R_D' é selecionado independentemente em cada ocorrência entre -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"-R_D' ou -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-R_D'. Altamente preferivelmente, -T-R_D' é selecionado independentemente em

cada ocorrência entre -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D' ou -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D', onde L_Y' é preferivelmente cada um independentemente C_1-C_6alquileno (*e.g.*, -CH_2- ou ) e está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre R_L.

R_{NB} e R_C' são preferivelmente hidrogénio, e preferivelmente R_D' é selecionado independentemente em cada ocorrência entre R_E. Mais preferivelmente, R_D' é selecionado independentemente em cada ocorrência entre C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros; ou C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo.

R_A é preferivelmente halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; ou C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano; ou C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6aloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo; ou -L_A-O-R_S, -L_A-S-R_S, -L_A-C(O)R_S, -L_A-OC(O)R_S, -L_A-C(O)OR_S, -L_A-N($R_S$$R_S$'), -$L_A$-S(O)$R_S$, -$L_A$-$SO_2$$R_S$, -$L_A$-C(O)N($R_S$$R_S$'), -$L_A$-N($R_S$)C(O)$R_S$', -$L_A$-N($R_S$)C(O)N($R_S$'$R_S$"), -$L_A$-N($R_S$)$SO_2$$R_S$', -$L_A$-$SO_2$N($R_S$$R_S$'), -$L_A$-N($R_S$)$SO_2$N($R_S$'$R_S$"),

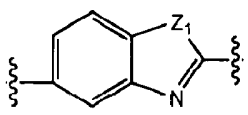
$-L_A-N(R_S)S(O)N(R_S'R_S")$, $-L_A-OS(O)-R_S$, $-L_A-OS(O)_2-R_S$, $-L_A-S(O)_2OR_S$, $-L_A-S(O)OR_S$, $-L_A-OC(O)OR_S$, $-L_A-N(R_S)C(O)OR_S'$, $-L_A-OC(O)N(R_SR_S')$, $-L_A-N(R_S)S(O)-R_S'$, $-L_A-S(O)N(R_SR_S')$ ou $-L_A-C(O)N(R_S)C(O)R_S'$, onde L_A é uma ligação, C_1-C_6alquileno, C_2-C_6alcenileno ou C_2-C_6alcinileno.

Mais preferivelmente, R_A é halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; ou C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano; ou C_1-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo.

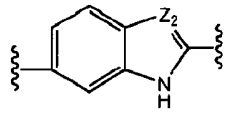
Altamente preferivelmente, R_A é halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; ou C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano.

Preferivelmente L_S, L_S' e $L_S"$ são selecionados cada um independentemente em cada ocorrência entre uma ligação; ou C_1-C_6alquileno, C_2-C_6alcenileno ou C_2-C_6alcinileno.

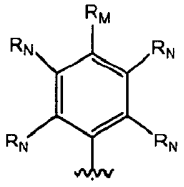
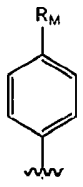
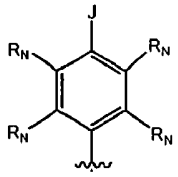
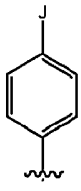
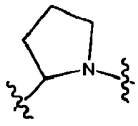
Numa concretização deste aspeto, A é fenilo, e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; e B é

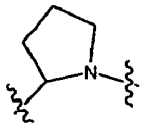


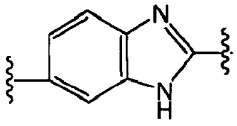
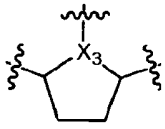
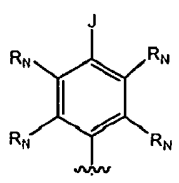
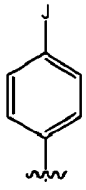
ou

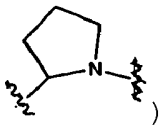
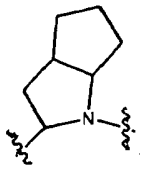
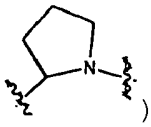
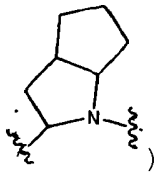


, e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, onde Z_1 é O, S, NH ou CH_2; e Z_2 é N ou CH. D é C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros (*e.g.*, fenilo), e está opcionalmente substituído com um ou

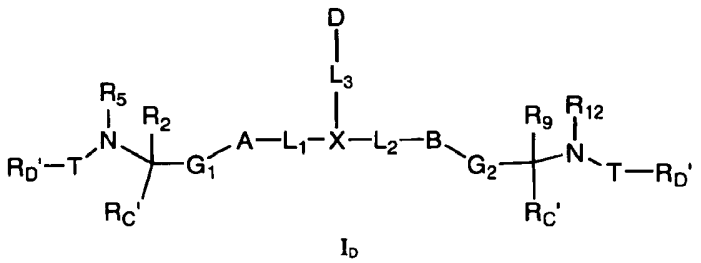
mais R_A, ou está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, onde J é C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, J está substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N($R_S$$R_S$'), e J pode também estar opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, D é  ou  , onde R_M e R_N são como definidos acima. Também preferivelmente, D é  ou  , onde J e R_N são como definidos acima. L_1 e L_2 cada um independentemente são uma ligação ou C_1-C_6alquileno, e L_3 é uma ligação, C_1-C_6alquileno ou -C(O)-, e L_1, L_2 e L_3 cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_L. Preferivelmente, L_1, L_2 e L_3 são uma ligação, -T-R_D' é selecionado independentemente em cada ocorrência entre -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"-R_D' ou -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-R_D', onde L_Y' é C_1-C_6alquileno (*e.g.*, -CH_2-) e está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre R_L, e L_S" é preferivelmente uma ligação. -T-R_D' pode também ser selecionado, sem limitação, entre -C(O)-L_Y'-L_S"-R_D', -C(O)-L_Y'-O-L_S"-R_D', -C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S"-R_D' ou -C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)$_2$-L_S"-R_D'. Preferivelmente, R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam  que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos

quais estão ligados, formam  que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A.

Noutra concretização deste aspeto, A é fenilo (*e.g.*,  , e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A (preferivelmente, A está substituído com pelo menos um halogéneo tal como F); e B é  , e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A (preferivelmente, B está substituído com pelo menos um halogéneo tal como F). X é  , onde X_3 é N e está ligado diretamente a $-L_3-D$, e X está opcionalmente substituído com um ou mais R_A ou R_F. D é fenilo e está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A. J é C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros, biciclo de 6 a 12 membros, triciclo de 10 a 15 membros ou carbociclo/heterociclo de 13 a 15 membros, e J está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, J está substituído com um C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros, biciclo de 6 a 12 membros ou carbociclo/heterociclo de 7 a 12 membros, que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre (1) halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, $-C(O)OR_S$ ou $-N(R_SR_S')$, ou (2) trimetilsililo, $-O-R_S$, $-S-R_S$ ou $-C(O)R_S$; e J pode também estar opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, D é  ou  , onde J é como definido acima, e cada R_N é selecionado independentemente entre R_D e é preferivelmente hidrogénio ou halo tal como F. L_1 e L_2 cada um independentemente são uma ligação ou C_1-C_6alquileno, e L_3 é uma

ligação, C_1-C_6alquileno ou -C(O)-, e L_1, L_2 e L_3 cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_L. Preferivelmente, L_1, L_2 e L_3 são uma ligação, -T-R_D' é selecionado independentemente em cada ocorrência entre -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"-R_D' ou -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-R_D', onde L_Y' é C_1-C_6alquileno (*e.g.*, -CH_2-) e está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre R_L, e L_S" é preferivelmente uma ligação. -T-R_D' pode também ser selecionado, sem limitação, entre -C(O)-L_Y'-L_S"-R_D', -C(O)-L_Y'-O-L_S"-R_D', -C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S"-R_D' ou -C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)$_2$-L_S"-R_D'. Preferivelmente, R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*, ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados formam um anel heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*, ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A.

Ainda noutro aspeto, são aqui divulgados compostos de Fórmula I_D e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.



I_D

onde:

G_1 e G_2 são selecionados cada um independentemente entre C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros, e cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_A;

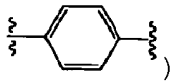
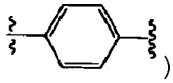
R_C' é selecionado cada um independentemente entre R_C;

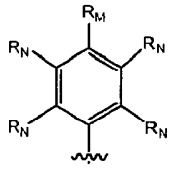
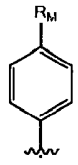
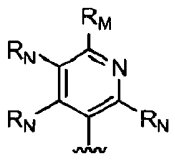
R_D' é selecionado cada um independentemente entre R_D;

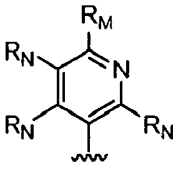
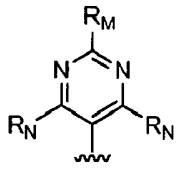
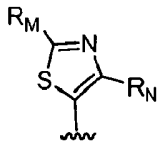
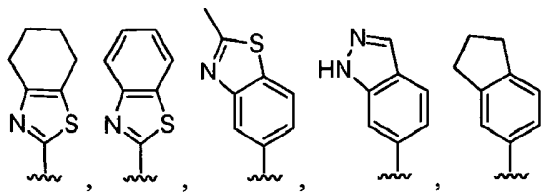
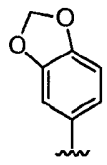
R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um heterociclo de 3 a 12 membros que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A;

R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um heterociclo de 3 a 12 membros que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A;

A, B, D, X, L_1, L_2, L_3, T, R_A, R_C e R_D são como descritos acima na Fórmula I.

Neste aspeto, A e B são preferivelmente selecionados independentemente entre C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros, e cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_A. Mais preferivelmente, pelo menos um de A e B é fenilo (*e.g.*, ), e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Altamente preferivelmente, A e B cada um independentemente são ambos fenilo (*e.g.*, ), e cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_A. D é preferivelmente selecionado entre C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclos de 8 a 12 membros, e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente D pode também ser selecionado entre C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, e está opcionalmente substituído com um ou mais R_L. Mais preferivelmente, D é C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclos de 6 a 12 membros, e está substituído com um ou mais R_M, onde R_M é halogéneo, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano ou -L_S-R_E. Também preferivelmente, D é fenilo, e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Mais preferivelmente, D é fenilo e está

substituído com um ou mais R_M, onde R_M é como definido acima. Altamente preferivelmente, D é  ,  ou  , onde R_M é como definido acima, e cada R_N é selecionado independentemente entre R_D e é preferivelmente hidrogénio. Preferivelmente um ou mais R_N pode também ser halo tal como F.

D é também preferivelmente piridinilo, pirimidinilo ou tiazolilo, opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Mais preferivelmente D é piridinilo, pirimidinilo ou tiazolilo, e está substituído com um ou mais R_M. Altamente preferivelmente, D é  ,  ou  , onde R_M é como definido acima, e cada R_N é selecionado independentemente entre R_D e é preferivelmente hidrogénio. Um ou mais R_N podem também preferivelmente ser halo tal como F. D é também preferivelmente indanilo, 4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo ou indazolilo, e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Mais preferivelmente D é indanilo, 4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, indazolilo ou benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, e está substituído com um ou mais R_M. Altamente preferivelmente, D é  ou  , e está opcionalmente substituído com um ou mais R_M.

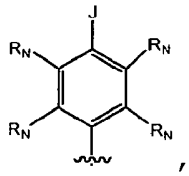
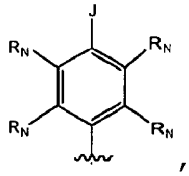
Preferivelmente, R_M é halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; ou C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano; ou C_1-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada

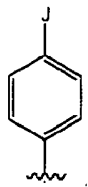
ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo. Mais preferivelmente, R_M é halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi; ou C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino ou carboxi. Altamente preferivelmente, R_M é C_1-C_6alquilo que está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino ou carboxi.

Também preferivelmente, R_M é halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo ou ciano; ou R_M é $-L_S-R_E$, onde L_S é uma ligação ou C_1-C_6alquileno, e R_E é $-N(R_SR_S')$, $-O-R_S$, $-C(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, $-C(O)N(R_SR_S')$, $-N(R_S)C(O)R_S'$, $-N(R_S)C(O)OR_S'$, $-N(R_S)SO_2R_S'$, $-SO_2R_S$, $-SR_S$ ou $-P(O)(OR_S)_2$, onde R_S e R_S' podem ser selecionados, por exemplo, cada um independentemente em cada ocorrência, entre (1) hidrogénio ou (2) C_1-C_6alquilo opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais halogéneo, hidroxi, $-O-C_1$-C_6alquilo ou heterociclo de 3 a 6 membros; ou R_M é C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano; ou R_M é C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, $-C(O)OR_S$ ou $-N(R_SR_S')$. Mais preferivelmente, R_M é halogéneo (*e.g.*, fluoro, cloro, bromo, iodo), hidroxi, mercapto, amino, carboxi ou C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metilo, isopropilo, *terc*-butilo), C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre

halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, ciano ou carboxi. Por exemplo R_M é $-CF_3$, $-C(CF_3)_2-OH$, $-C(CH_3)_2-CN$, $-C(CH_3)_2-CH_2OH$ ou $-C(CH_3)_2-CH_2NH_2$. Também preferivelmente R_M é $-L_S-R_E$ onde L_S é uma ligação e R_E é $-N(R_SR_S')$, $-O-R_S$, $-N(R_S)C(O)OR_S'$, $-N(R_S)SO_2R_S'$, $-SO_2R_S$ ou $-SR_S$. Por exemplo onde L_S é uma ligação, R_E é $-N(C_1-C_6alquilo)_2$ (*e.g.*, $-NMe_2$); $-N(C_1-C_6alquileno-O-C_1-C_6alquilo)_2$ (*e.g.* $-N(CH_2CH_2OMe)_2$); $-N(C_1-C_6alquilo)(C_1-C_6alquileno-O-C_1-C_6alquilo)$ (*e.g.* $-N(CH_3)(CH_2CH_2OMe)$); $-O-C_1-C_6alquilo$ (*e.g.*, -O-Me, -O-Et, -O-isopropilo, -O-*terc*-butilo, -O-n-hexilo); $-O-C_1-C_6haloalquilo$ (*e.g.*, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$); $-O-C_1-C_6alquileno$-piperidina (*e.g.*, $-O-CH_2CH_2$-1-piperidilo); $-N(C_1-C_6alquil)C(O)OC_1-C_6alquilo$ (*e.g.*, $-N(CH_3)C(O)O-CH_2CH(CH_3)_2$), $-N(C_1-C_6alquil)SO_2C_1-C_6alquilo$ (*e.g.*, $-N(CH_3)SO_2CH_3$); $-SO_2C_1-C_6alquilo$ (*e.g.*, $-SO_2Me$); $-SO_2C_1-C_6haloalquilo$ (*e.g.*, $-SO_2CF_3$); ou $-S-C_1-C_6haloalquilo$ (*e.g.*, $-SCF_3$). Também preferivelmente R_M é $-L_S-R_E$ onde L_S é $C_1-C_6alquileno$ (*e.g.*, $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$) e R_E é $-O-R_S$, $-C(O)OR_S$, $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ou $-P(O)(OR_S)_2$. Por exemplo R_M é $-C_1-C_6alquileno-O-R_S$ (*e.g.*, $-C(CH_3)_2-CH_2-OMe$); $-C_1-C_6alquileno-C(O)OR_S$ (*e.g.*, $-C(CH_3)_2-C(O)OMe$); $-C_1-C_6alquileno-N(R_S)C(O)OR_S'$ (*e.g.*, $-C(CH_3)_2-CH_2-NHC(O)OCH_3$); ou $-C_1-C_6alquileno-P(O)(OR_S)_2$ (*e.g.*, $-CH_2-P(O)(OEt)_2$). Também mais preferivelmente R_M é $C_3-C_6carbociclo$ ou heterociclo de 3 a 6 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, $C_1-C_6alquilo$, $C_2-C_6alcenilo$, $C_2-C_6alcinilo$, $C_1-C_6haloalquilo$, $C_2-C_6haloalcenilo$, $C_2-C_6haloalcinilo$, $-C(O)OR_S$ ou $-N(R_SR_S')$. Por exemplo R_M é cicloalquilo (*e.g.*, ciclopropilo, 2,2-dicloro-1-metilciclopro-1-ilo, ciclo-hexil), fenilo, heterociclilo (*e.g.*, morfolin-4-ilo, 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metoxicarbonilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, tetra-hidropiran-4-ilo, piridinilo, piridin-3-ilo, 6-(dimetilamino)piridin-3-ilo). Altamente preferivelmente, R_M é $C_1-C_6alquilo$ que está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino ou carboxi (*e.g.*, *terc*-butilo, CF_3).

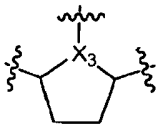
Mais preferivelmente, D é C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros e está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, onde J é C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, J está substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, onde o referido C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N($R_S$$R_S$'), e J pode também estar opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Também preferivelmente, D é C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros e está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e J é C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e preferivelmente, J está pelo menos substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N($R_S$$R_S$'). Também preferivelmente, D é C_5-C_6carbociclo ou heterociclo de 5 a 6 membros e está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e J é biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*, um biciclo fundido, com ponte ou espiro de 7 a 12 membros compreendendo um átomo de azoto de anel através do qual J está ligado covalentemente a D) e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Mais preferivelmente, D é fenilo e está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e J é C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e preferivelmente J está pelo menos substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono,

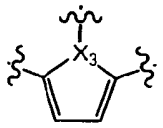
tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N(R_SR_S'). Altamente preferivelmente, D é  , onde cada R_N é selecionado independentemente entre R_D e é preferivelmente hidrogénio ou halogéneo, e J é C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e preferivelmente J está pelo menos substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N(R_SR_S'). Também preferivelmente, D é  , onde cada R_N é selecionado independentemente entre R_D e é preferivelmente hidrogénio ou halogéneo, e J é C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros e está substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N(R_SR_S'), e J pode também estar opcionalmente substituído com um ou mais R_A.

Também preferivelmente, D é  , e J é C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, e preferivelmente J está pelo menos substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo,

hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N($R_S$$R_S$').

Preferivelmente X é C_5-C_6carbociclo, heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclos de 6 a 12 membros (*e.g.*,

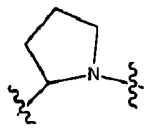


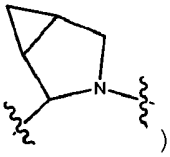
ou


, onde X_3 é N e está ligado diretamente a -L_3-D), e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A ou R_F. Exemplos não limitantes de X são aqui descritos acima.

Preferivelmente L_1 e L_2 são independentemente uma ligação C_1-C_6alquileno, L_3 é preferivelmente selecionado entre uma ligação, C_1-C_6alquileno ou -C(O)-, e L_1, L_2 e L_3 cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_L. Mais preferivelmente, L_1, L_2 e L_3 cada um independentemente são uma ligação ou C_1-C_6alquileno (*e.g.*, -CH_2- ou -CH_2CH_2-), e cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_L. Altamente preferivelmente, L_1, L_2 e L_3 são uma ligação.

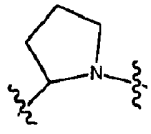
R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, preferivelmente formam um heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*,

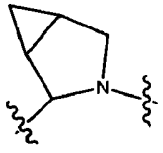


ou


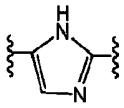
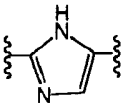
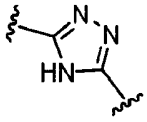
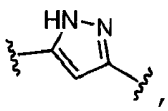
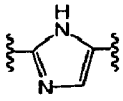
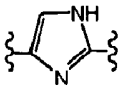
), que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A.

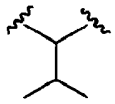
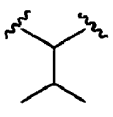
R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, preferivelmente formam um heterociclo de 5 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*,



ou


), que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A.

Preferivelmente G_1 e G_2 são selecionados cada um independentemente entre  ,  ,  ou  , e cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_A (*e.g.*, um ou mais cloro ou bromo). Mais preferivelmente, G_1 é  (incluindo qualquer tautómero do mesmo), e G_2 é  (incluindo qualquer tautómero do mesmo), e cada G_1 e G_2 independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais R_A (*e.g.*, um ou mais cloro ou bromo).

$-T-R_D'$ pode ser selecionado, sem limitação, independentemente em cada ocorrência, entre $-C(O)-L_Y'-$, $-C(O)O-L_Y'-R_D'$, $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"-R_D'$, $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-C(O)O-L_S"-R_D'$, $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"-R_D'$, $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-R_D'$ ou $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S"-R_D'$, onde L_Y' cada um independentemente é L_S' e, preferivelmente, cada um independentemente é C_1-C_6alquileno (*e.g.*, $-CH_2-$ ou ) e está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre R_L. Preferivelmente, $-T-R_D'$ é selecionado independentemente em cada ocorrência entre $-C(O)-L_Y'-M'-L_S"-R_D'$ ou $-N(R_B)C(O)-L_Y'-M'-L_S"-R_D'$. Mais preferivelmente, $-T-R_D'$ é selecionado independentemente em cada ocorrência entre $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"-R_D'$ ou $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-R_D'$. Altamente preferivelmente, $-T-R_D'$ é selecionado independentemente em cada ocorrência entre $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D'$ ou $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D'$, onde L_Y' é preferivelmente cada um independentemente C_1-C_6alquileno (*e.g.*, $-CH_2-$ ou ) e está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre R_L.

Preferivelmente R_C' é hidrogénio, e preferivelmente R_D' é selecionado independentemente em cada ocorrência entre R_E. Mais preferivelmente, R_D' é selecionado independentemente em cada ocorrência entre C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo,

cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros; ou C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo.

R_A é preferivelmente halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; ou C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano; ou C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo; ou $-L_A$-O-R_S, $-L_A$-S-R_S, $-L_A$-C(O)R_S, $-L_A$-OC(O)R_S, $-L_A$-C(O)OR_S, $-L_A$-N($R_S R_S$'), $-L_A$-S(O)R_S, $-L_A$-SO_2R_S, $-L_A$-C(O)N($R_S R_S$'), $-L_A$-N(R_S)C(O)R_S', $-L_A$-N(R_S)C(O)N(R_S'R_S"), $-L_A$-N(R_S)SO_2R_S', $-L_A$-SO_2N($R_S R_S$'), $-L_A$-N(R_S)SO_2N(R_S'R_S"), $-L_A$-N(R_S)S(O)N(R_S'R_S"), $-L_A$-OS(O)-R_S, $-L_A$-$OS(O)_2$-R_S, $-L_A$-$S(O)_2$OR_S, $-L_A$-S(O)OR_S, $-L_A$-OC(O)OR_S, $-L_A$-N(R_S)C(O)OR_S', $-L_A$-OC(O)N($R_S R_S$'), $-L_A$-N(R_S)S(O)-R_S', $-L_A$-S(O)N($R_S R_S$') ou $-L_A$-C(O)N(R_S)C(O)-R_S', onde L_A é uma ligação, C_1-C_6alquileno, C_2-C_6alcenileno ou C_2-C_6alcinileno.

Mais preferivelmente, R_A é halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; ou C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo,

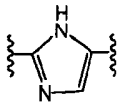
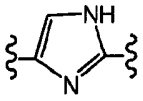
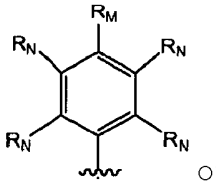
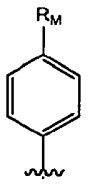
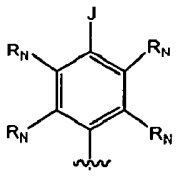
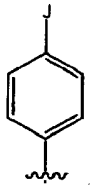
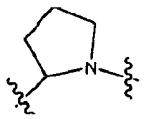
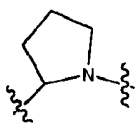
fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano; ou C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo.

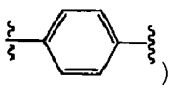
Altamente preferivelmente, R_A é halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; ou C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano.

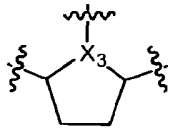
Preferivelmente L_S, L_S' e L_S" são selecionados cada um independentemente em cada ocorrência entre uma ligação; ou C_1-C_6alquileno, C_2-C_6alcenileno ou C_2-C_6alcinileno.

A e B podem ser iguais ou diferentes. Do mesmo modo, L_1 e L_2 podem ser iguais ou diferentes.

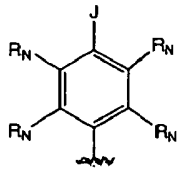
Numa concretização deste aspeto, A e B cada um independentemente são fenilo, e cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_A; D é fenilo, e independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais R_A, ou está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A, onde J é C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros ou biciclo de 6 a 12 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, J está substituído com um C_3-C_6carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -C(O)OR_S ou -N($R_S$$R_S$'), e J pode também estar opcionalmente substituído com um ou mais R_A; e G_1 é

 , G_2 é  , e cada G_1 e G_2 independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais R_A (*e.g.*, um ou mais cloro ou bromo). Preferivelmente, D é  ou  , onde R_M e R_N são como definidos acima. Também preferivelmente, D é  ou  , onde J e R_N são como definidos acima. L_1 e L_2 cada um independentemente são uma ligação ou C_1-C_6alquileno, e L_3 é uma ligação, C_1-C_6alquileno ou -C(O)-, e L_1, L_2 e L_3 cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_L. Preferivelmente, L_1, L_2 e L_3 são uma ligação. -T-R_D' é selecionado independentemente em cada ocorrência entre -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"-R_D' ou -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-R_D', onde L_Y' é C_1-C_6alquileno (*e.g.*, -CH_2-) e está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre R_L, e preferivelmente L_S" é uma ligação. -T-R_D' pode também ser selecionado, sem limitação, entre -C(O)-L_Y'-L_S"-R_D', -C(O)-L_Y'-O-L_S"-R_D', -C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S"-R_D' ou -C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)$_2$-L_S"-R_D'. Preferivelmente, R_2 e R_5, considerados em conjunto em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam  que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam  que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A.

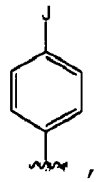
Noutra concretização deste aspeto, A e B cada um independentemente são fenilo (*e.g.*, ), e cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_A (preferivelmente, A e B cada um independentemente estão substituídos com pelo menos um halogéneo tal como F). X é



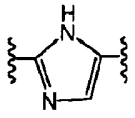
onde X_3 é N e está ligado diretamente a $-L_3-D$, e X está opcionalmente substituído com um ou mais R_A ou R_F. D é fenilo e está substituído com J e opcionalmente substituído com um ou mais R_A. J é C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros, biciclo de 6 a 12 membros, triciclo de 10 a 15 membros ou carbociclo/heterociclo de 13 a 15 membros, e J está opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, J está substituído com um C_3-C_6carbociclo, heterociclo de 3 a 6 membros, biciclo de 6 a 12 membros ou carbociclo/heterociclo de 7 a 12 membros, que independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre (1) halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, $-C(O)OR_S$ ou $-N(R_SR_S')$, ou (2) trimetilsililo, $-O-R_S$, $-S-R_S$ ou $-C(O)R_S$; e J pode também estar opcionalmente substituído com um ou mais R_A. Preferivelmente, D é



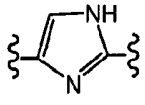
ou



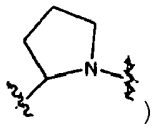
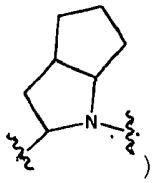
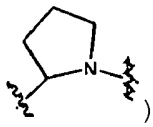
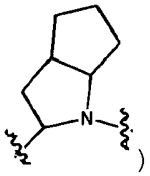
, onde J é como definido acima, e cada R_N é selecionado independentemente entre R_D e é preferivelmente hidrogénio ou halo tal como F. G_1 é



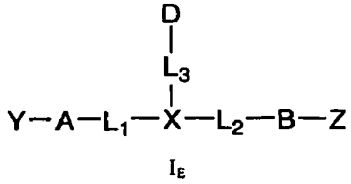
, G_2 é



, e cada G_1 e G_2 independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais R_A (*e.g.*, um ou mais cloro ou bromo). L_1 e L_2 cada um independentemente são uma ligação ou C_1-C_6alquileno, e L_3 é uma ligação, C_1-C_6alquileno ou -C(O)-, e L_1, L_2 e L_3 cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_L. Preferivelmente, L_1, L_2 e L_3 são uma ligação, $-T-R_D'$ é selecionado independentemente em cada ocorrência entre $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"-R_D'$ ou $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-R_D'$, onde L_Y' é C_1-C_6alquileno (*e.g.*, $-CH_2-$) e está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre R_L, e preferivelmente $L_S"$ é uma ligação. $-T-R_D'$ pode também ser selecionado, sem limitação, entre $-C(O)-L_Y'-L_S"-R_D'$, $-C(O)-L_Y'-O-L_S"-R_D'$, $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S"-R_D'$ ou

$-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S"-R_D'$. Preferivelmente, R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*, ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 6 membros (*e.g.*, ) ou biciclo de 6 a 12 membros (*e.g.*, ) que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A.

Noutro aspeto, são aqui divulgados compostos com a Fórmula I_E e seus sais farmaceuticamente aceitáveis,



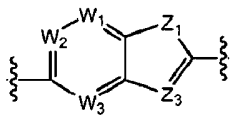
I_E

onde:

X é heterociclo de 4 e 8 membros, e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A;

L_1 e L_2 são selecionados cada um independentemente entre uma ligação ou C_1-C_6alquileno que independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais halo, hidroxi, -O-C_1-C_6alquilo ou -O-C_1-C_6haloalquilo;

L_3 é uma ligação ou C_1-C_6alquileno;

A e B cada um independentemente são fenilo, piridinilo, tiazolilo ou  onde Z_1 é selecionado independentemente em cada ocorrência entre O, S, NH ou CH_2, Z_3 é selecionado independentemente em cada ocorrência entre N ou CH, e W_1, W_2 e W_3 são selecionados cada um independentemente em cada ocorrência entre CH ou N; A e B cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_A.

D é C_6-C_{10}carbociclo ou heterociclo de 5 a 12 membros, cada um dos quais está opcionalmente substituído com um ou mais R_M;

Y é -T'-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D;

Z é -T'-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D;

R_1 é hidrogénio, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6haloalquilo ou carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, onde cada um dos referidos carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6haloalquilo, -O-C_1-C_6alquilo ou -O-C_1-C_6haloalquilo;

R_2 e R_5 cada um independentemente são hidrogénio, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6haloalquilo ou carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, onde cada um dos referidos carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6haloalquilo, -O-C_1-C_6alquilo ou -O-C_1-C_6haloalquilo; ou R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um heterociclo de 3 a 12 membros que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A (*e.g.*, 1, 2, 3 ou 4 R_A);

R_8 é hidrogénio, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6haloalquilo ou carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, onde cada um

dos referidos carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6haloalquilo, -O-C_1-C_6alquilo ou -O-C_1-C_6haloalquilo;

R_9 e R_{12} cada um independentemente são hidrogénio, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6haloalquilo ou carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, onde cada um dos referidos carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6haloalquilo, -O-C_1-C_6alquilo ou -O-C_1-C_6haloalquilo; ou R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um heterociclo de 3 a 12 membros que está opcionalmente substituído com um ou mais R_A (*e.g.*, 1, 2, 3 ou 4 R_A);

T é selecionado independentemente em cada ocorrência entre uma ligação ou -C(O)-L_S'-;

T' é selecionado independentemente em cada ocorrência entre uma ligação, -C(O)N(R_B)-, -N(R_B)C(O)- ou heterociclo de 3 a 12 membros, onde o referido heterociclo de 3 a 12 membros independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais R_A;

R_D é selecionado cada um independentemente em cada ocorrência entre hidrogénio ou R_A;

R_A é selecionado independentemente em cada ocorrência entre halogéneo, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano ou -L_S-R_E;

R_B e R_B' são selecionados cada um independentemente em cada ocorrência entre hidrogénio; ou C_1-C_6alquilo que independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo ou carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros; ou carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros; onde cada carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros em

R_B ou R_B' independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6haloalquilo, -O-C_1-C_6alquilo ou -O-C_1-C_6haloalquilo;

R_E é selecionado independentemente em cada ocorrência entre -O-R_S, -S-R_S, -C(O)R_S, -OC(O)R_S,-C(O)OR_S, -N($R_S$$R_S$'), -S(O)$R_S$, -$SO_2R_S$, -C(O)N($R_S$$R_S$'), -N($R_S$)C(O)$R_S$', -N($R_S$)C(O)N($R_S$'$R_S$"), -N($R_S$)$SO_2$N($R_S$'$R_S$"), -N($R_S$)S(O)N($R_S$'$R_S$"), -OS(O)-$R_S$, -OS(O)$_2$-$R_S$, -S(O)$_2OR_S$, -S(O)O$R_S$, -OC(O)O$R_S$, -N($R_S$)C(O)O$R_S$', -OC(O)N($R_S$$R_S$'), -N($R_S$)S(O)-$R_S$', -S(O)N($R_S$$R_S$'), -C(O)N($R_S$)C(O)-$R_S$' ou =C($R_S$$R_S$'); ou C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano; ou C_3-C_{12}carbociclo ou heterociclo de 3 a 12 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo;

R_L é selecionado independentemente em cada ocorrência entre halogéneo, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, -O-R_S, -S-R_S, -C(O)R_S, -OC(O)R_S, -C(O)OR_S, -N($R_S$$R_S$'), -S(O)$R_S$, -$SO_2R_S$, -C(O)N($R_S$$R_S$') ou -N($R_S$)C(O)$R_S$'; ou C_3-C_{12}carbociclo ou heterociclo de 3 a 12 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo;

L_S é selecionado independentemente em cada ocorrência entre uma ligação; ou C_1-C_6alquileno, C_2-C_6alcenileno ou

C_2-C_6alcinileno, cada um independentemente opcionalmente substituído com halogéneo;

L_S' é selecionado independentemente em cada ocorrência entre uma ligação; ou C_1-C_6alquileno, C_2-C_6alcenileno ou C_2-C_6alcinileno, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais R_L;

R_S, R_S' e R_S" são selecionados cada um independentemente em cada ocorrência entre hidrogénio; C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, -O-C_1-C_6alquilo, -O-C_1-C_6haloalquilo, ou carbociclo ou heterociclo de 3 a 12 membros; ou carbociclo ou heterociclo de 3 a 12 membros; onde cada carbociclo ou heterociclo de 3 a 12 membros em R_S, R_S' ou R_S" independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo ou C_2-C_6haloalcinilo;

R_M é selecionado independentemente em cada ocorrência entre:

halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, SF_5, -N($R_S$$R_S$'), -O-$R_S$, -OC(O)$R_S$, -OC(O)O$R_S$, -OC(O)N($R_S$$R_S$'), -C(O)$R_S$, -C(O)O$R_S$, -C(O)N($R_S$$R_S$'), -N($R_S$)C(O)$R_S$', -N($R_S$)C(O)O$R_S$', -N($R_S$)$SO_2$$R_S$', -S(O)$R_S$, -$SO_2$$R_S$, -S(O)N($R_S$$R_S$'), -S$R_S$, -Si($R_S$)$_3$ ou -P(O)(OR_S)$_2$;

C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi,

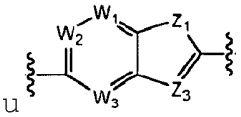
fosfono, tioxo, formilo, ciano, -N($R_S$$R_S$'), -O-$R_S$, -OC(O)$R_S$, -OC(O)O$R_S$, -OC(O)N($R_S$$R_S$'), -C(O)$R_S$, -C(O)O$R_S$, -C(O)N($R_S$$R_S$'), -N($R_S$)C(O)$R_S$', -N($R_S$)C(O)O$R_S$', -N($R_S$)$SO_2$$R_S$', -S(O)$R_S$, -$SO_2$$R_S$, -S(O)N($R_S$$R_S$'), -S$R_S$ ou -P(O)(OR_S)$_2$; ou

G_2, onde G_2 é um C_3-C_{12}carbociclo ou heterociclo de 3 a 12 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais R_{G2}, e cada R_{G2} é selecionado independentemente entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo, C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -O-R_S, -C(O)OR_S, -C(O)R_S, -N($R_S$$R_S$') ou -$L_4$-$G_3$;

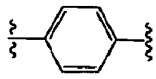
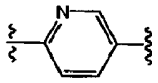
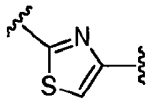
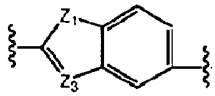
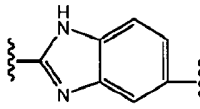
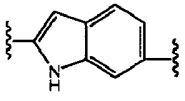
L_4 é uma ligação, C_1-C_6alquileno, C_2-C_6alcenileno, C_2-C_6alcinileno, -O-, -S-, -N(R_B)-, -C(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)-, -O(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -O(O)N(R_B)-, -N(R_B)C(O)-, -N(R_B)C(O)O-, -OC(O)N(R_B)-, -N(R_B)S(O)-, -N(R_B)S(O)$_2$-, -S(O)N(R_B)-, -S(O)$_2$N(R_B)-, -N(R_B)C(O)N(R_B')-, -N(R_B)SO_2N(R_B')- ou -N(R_B)S(O)N(R_B')-;

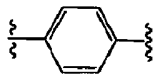
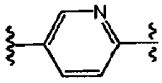
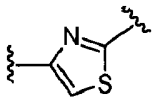
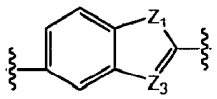
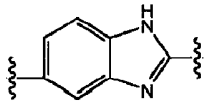
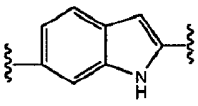
G_3 é um C_3-C_{12}carbociclo ou heterociclo de 3 a 12 membros, e está opcionalmente substituído com um ou mais R_{G3}; e

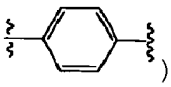
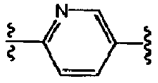
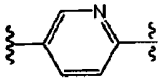
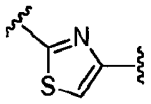
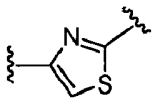
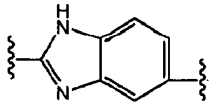
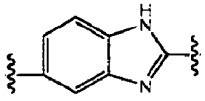
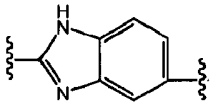
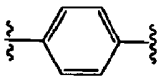
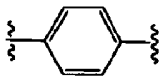
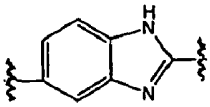
R_{G3} é cada um independentemente, em cada ocorrência, halogéneo, -C_1-C_6alquilo, -C(O)C_1-C_6alquilo, -C_1-C_6haloalquilo, -O-C_1-C_6alquilo, -O-C_1-C_6haloalquilo, C_3-C_6carbociclo, ou heterociclo de 3 a 6 membros.

Como aqui acima descrito para compostos de Fórmula I_E, A e B são cada um fenilo, piridinilo, tiazolilo ou 

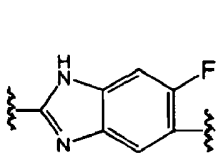
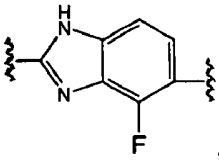
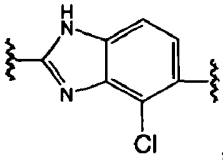
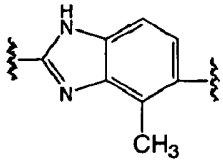
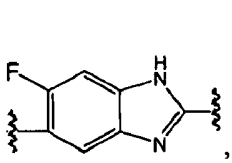
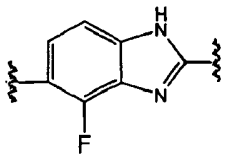
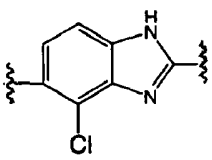
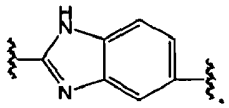
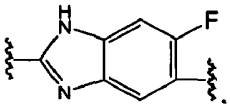
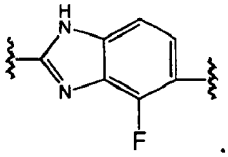
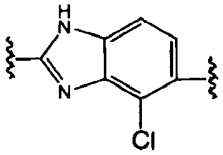
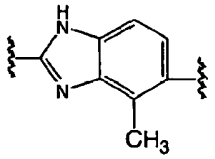
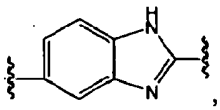
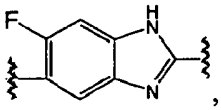
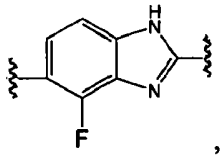
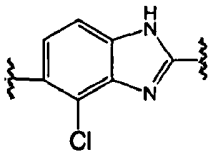
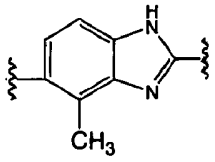
, onde Z_1 é selecionado independentemente em cada ocorrência entre O, S, NH ou CH_2, Z_3 é selecionado independentemente em cada ocorrência entre N ou CH, e W_1, W_2 e W_3 são selecionados cada um independentemente em cada ocorrência entre CH ou N; A e B cada um independentemente estão opcionalmente substituídos com um ou mais R_A.

Preferivelmente, A é selecionado entre fenilo (*e.g.*, ), piridinilo (*e.g.*, ), tiazolilo (*e.g.*, ) ou  (*e.g.*,  , ), e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A.

Preferivelmente, B é selecionado entre fenilo (*e.g.*, ), piridinilo (*e.g.*, ), tiazolilo (*e.g.*, ) ou  (*e.g.*,  , ), e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A.

Altamente preferivelmente, A e B são ambos fenilo (*e.g.*, A e B são ambos ); ou A é  e B é  ; ou A é  e B é  ; ou A é  e B é  ; ou A é  e B é  ; ou A é  e B é  ; onde cada A e B independentemente está opcionalmente substituído com um ou mais R_A.

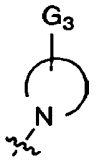
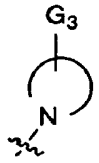
Em certas concretizações deste aspeto, A e B estão substituídos com um ou mais R_A, onde cada R_A é selecionado independentemente entre halogéneo (*e.g.*, fluoro, cloro), L_S-R_E (onde L_S é uma ligação e R_E é -C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metilo), -O-R_S (*e.g.*, -O-C_1-C_6alquilo, -OCH_3) ou -C_1-C_6alquilo opcionalmente substituído com um ou mais halogéneo (*e.g.*, -CF_3)) ou L_S-R_E (onde L_S é C_1-C_6alquileno e R_E é -O-R_S (*e.g.*, -C_1-C_6alquil-O-C_1-C_6alquilo, -CH_2OCH_3)). Por exemplo, em certas concretizações A é

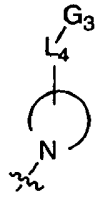
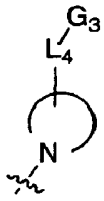
 ,  ,  ; ou  e B é como aqui definido acima. Em certas outras concretizações B é  ,  ,  ou  e A é como aqui definido acima. Ainda noutras concretizações A é  .  .  .  ou  ; e B é  ,  ,  ,  ou  .

Como aqui acima descrito para compostos de Fórmula I_E, D é C_6-C_{10}carbociclo ou heterociclo de 3 a 12 membros opcionalmente substituído com um ou mais R_M. Preferivelmente, D é C_6-C_{10}arilo (*e.g.*, fenilo, naftilo, indanilo) ou heteroarilo de 5 a 10 membros (piridinilo, tiazolilo, 4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, indazolilo, benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo), e D está substituído com um ou mais R_M. Por exemplo, em certas concretizações, preferivelmente D é fenilo substituído com um ou mais R_M, onde cada R_M é independentemente halogéneo (*e.g.*, fluoro, cloro, bromo); C_1-C_6alquilo (*e.g.*, *terc*-butilo); C_1-C_6alquilo substituído com um ou mais halogéneo (*e.g.*, $-CF_3$); $-O-R_S$ tal como $-O-C_1$-C_6alquilo (*e.g.*, $-O-CH_2CH_3$); ou $-O-C_1$-C_6alquilo substituído em cada ocorrência com um ou mais halogéneo (*e.g.*, $-O-CF_3$, $-O-CH_2CHF_2$) ou $-O-C_1$-C_6alquilo (*e.g.*, $-O-CH_2CH_2OCH_3$); $-O-R_S$ (*e.g.*,$-O-C_1$-C_6alquilo, tal como $-O-CH_2$) substituído com heterociclo de 3 a 12 membros (*e.g.*, 3-etiloxetan-3-ilo, 1,3-dioxolan-4-ilo); $-O-R_S$ onde R_S é um carbociclo ou heterociclo

de 3 a 12 membros opcionalmente substituído (*e.g.*, ciclopentilo, ciclo-hexilo, fenilo, 1,3-dioxan-5-ilo); $-N(R_S)C(O)R_S'$ onde R_S e R_S' cada um independentemente são C_1-C_6alquilo (*e.g.*, -N(t-Bu)C(O)Me); SF_5; $-SO_2R_S$ onde R_S é C_1-C_6alquilo (*e.g.*, $-SO_2Me$); ou C_3-C_{12}carbociclo (*e.g.*, ciclopropilo, ciclo-hexilo, fenilo).

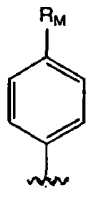
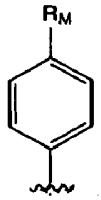
Em certas concretizações deste aspeto, preferivelmente D é fenilo ou piridilo e está substituído com um ou mais R_M onde um R_M é G_2. Em certas concretizações onde D é fenilo ou piridilo, D está substituído com G_2, G_2 é heterociclo de 3 a 12 membros (*e.g.*, piridinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidinilo, oxazolilo) e está opcionalmente substituído com um ou mais halogéneo (*e.g.*, fluoro, cloro), hidroxi, oxo, ciano, C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metilo), C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo (*e.g.*, $-CF_3$), C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, $-O-C_1$-C_6alquilo (*e.g.*, $-O-CH_3$), $-C(O)OR_S$ (*e.g.*, $-C(O)OCH_3$), $-C(O)R_S$ (*e.g.*, $-C(O)CH_3$) ou $-N(R_SR_S')$; e D está ainda opcionalmente substituído ou um ou mais R_M onde R_M é halogéneo (*e.g.*, fluoro, cloro), C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metilo), C_1-C_6haloalquilo (*e.g.*, $-CF_3$) ou $-O-C_1$-C_6alquilo (*e.g.*, $-O-CH_3$). Em certas outras concretizações D é fenilo ou piridilo e G_2 é, por exemplo, um carbociclo monocíclico de 3-8 membros ou um heterociclo monocíclico de 4-8 membros substituído com L_4-G_3 e opcionalmente substituído com um ou mais R_{G2} onde L_4, G_3 e R_{G2} são como aqui definido. L_4, por exemplo é uma ligação, um C_1-C_6alquileno (*e.g.*,-CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, etc.), -O- ou $-S(O)_2$-. G_3 é por exemplo um C_3-C_{12}carbociclo opcionalmente substituído com um ou mais R_{G3}. R_{G2} e R_{G3} cada um independentemente são em cada ocorrência halogéneo, $-C(O)C_1$-C_6alquilo, $-C_1$-C_6alquilo, $-C_1$-C_6haloalquilo, $-O-C_1$-C_6alquilo ou $-O-C_1$-C_6haloalquilo. Em certas concretizações G_2 é  onde  é um heterociclo monocíclico de 4-8 membros contendo azoto (*e.g.*, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo) ligado à porção molecular principal através de um átomo de azoto e substituído com um ou dois $-L_4$-G_3 e opcionalmente substituído com um ou mais R_{G2}. Assim, em certas concretizações onde L_4 é uma ligação

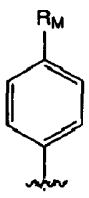
G_2 é  , onde  está opcionalmente substituído com R_{G2} e G_3 está opcionalmente substituído com R_{G3}. Assim,  pode ser, por exemplo, 3-fenilazetidin-1-ilo, 3-fenilpirrolidin-1-ilo, 4-fenilpiperazin-1-ilo, 4-fenilpiperidin-1-ilo, 4-fenil-3,6-di-hidropiridin-1(2H)-ilo, 4,4-difenilpiperidin-1-ilo, 4-acetil-4-fenilpiperidin-1-ilo, 4-(4-metoxifenil)piperidin-1-ilo, 4-(4-fluorofenil)piperidin-1-ilo ou 3-fenilpiperidin-1-ilo, e onde D pode estar ainda opcionalmente substituído com um ou mais R_M (*e.g.*, fluoro, cloro, metilo, metoxi).

Em certas outras concretizações deste aspeto, L_4 é um C_1-C_6alquileno, -O- ou -S(O)$_2$-, e G_2 é  , onde  é como definido acima e está opcionalmente substituído com R_{G2} e G_3 é como definido acima e está opcionalmente substituído com R_{G3}. Assim,  pode ser, por exemplo, 4-tosilpiperazin-1-ilo, 4-fenoxipiperidin-1-ilo, 3-fenoxipirrolidin-1-ilo, 4-benzilpiperidin-1-ilo, 4-fenetilpiperidin-1-ilo ou 3-fenilpropil)piperidin-1-ilo.

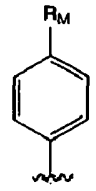
Em certas outras concretizações deste aspeto, D é fenilo ou piridilo, D está substituído com G_2 e G_2 é um carbociclo ou heterociclo espiro, com ponte ou fundido, opcionalmente substituído com -L_4-G_3 e um ou mais R_{G2}, onde D está opcionalmente substituído com um ou mais R_M e R_M, L_4, G_3 e R_{G2} são como aqui definido. Em certas concretizações G_2 é  ,

onde  é um heterociclo contendo azoto espiro, com ponte, ou fundido bicíclico (*e.g.*, 3-azabiciclo[3.2.0]hept-3-ilo, 2-azabiciclo[2.2.2]oct-2-ilo, 6-azaspiro[2.5]oct-6-ilo, octa-hidro-2H-isoindol-2-ilo, 3-azaspiro[5.5]undec-3-ilo, 1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-ilo, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-ilo) ligado à porção molecular principal através de um átomo de azoto e opcionalmente substituído com G_3 e um ou mais R_{G2}. Assim, G_2 é 3-azabiciclo[3.2.0]hept-3-ilo, 2-azabiciclo[2.2.2]oct-2-ilo, 6-azaspiro[2.5]oct-6-ilo, octa-hidro-2H-isoindol-2-ilo, 3-azaspiro[5.5]undec-3-ilo, 1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-ilo ou 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-ilo; L_4 é uma ligação e D está opcionalmente substituído com um ou mais R_M (*e.g.*, fluoro, cloro, metilo, metoxi).

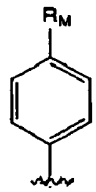
Em certas concretizações deste aspeto, D é  onde R_M é como definido acima em relação à Fórmula I_E, e D está opcionalmente substituído com um ou mais R_M adicionais. Por exemplo, onde D é  , R_M pode ser fluoro, cloro, *terc*-butilo, $-O-CH_2CH_3$, $-O-CF_3$, $-O-CH_2CHF_2$, $-O-CH_2CH_2OCH_3$, $-O-CH_2$-(3-etiloxetan-3-ilo), $-O-CH_2$-(1,3-dioxolan-4-ilo), -O-ciclopentilo, -O-ciclo-hexilo, -O-fenilo, -O-(1,3-dioxan-5-ilo), ciclopropilo, ciclo-hexilo, fenilo, SF_5, $-SO_2Me$ ou -N(t-Bu)C(O)Me e D pode estar opcionalmente substituído com um ou mais R_M adicionais selecionados entre o grupo consistindo de halogéneo (*e.g.*, fluoro, cloro) e C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metilo).

Em certas concretizações, D é  onde R_M é fluoro, cloro, *terc*-butilo, $-O-CH_2CH_3$, $-O-CF_3$, $-O-CH_2CHF_2$, $-O-CH_2CH_2OCH_3$, SF_5, $-SO_2Me$ ou -N(t-Bu)C(O)Me e D está

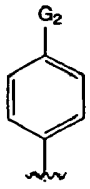
opcionalmente substituído com um ou mais R_M adicionais selecionados entre o grupo consistindo de halogéneo (*e.g.*, fluoro, cloro) e C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metilo).



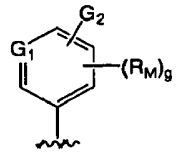
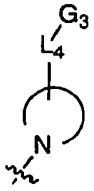
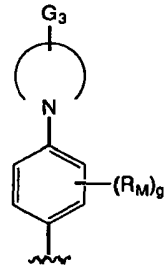
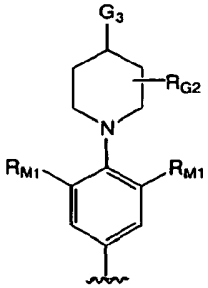
Em certas concretizações, D é onde R_M é ciclopropilo, ciclo-hexilo ou fenilo e D está opcionalmente substituído com um ou mais R_M adicionais selecionados entre o grupo consistindo de halogéneo (*e.g.*, fluoro, cloro) e C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metilo).

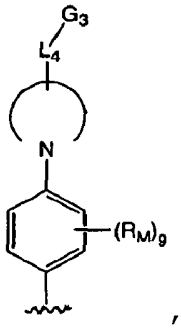


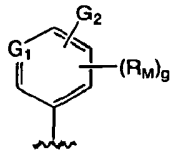
Em certas concretizações, D é onde R_M é -O-CH_2-(3-etiloxetan-3-ilo), -O-CH_2-(1,3-dioxolan-4-ilo), -O-ciclopentilo, -O-ciclo-hexilo, -O-fenilo ou -O-(1,3-dioxan-5-ilo) e D está opcionalmente substituído com um ou mais R_M adicionais selecionados entre o grupo consistindo de halogéneo (*e.g.*, fluoro, cloro) e C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metilo).



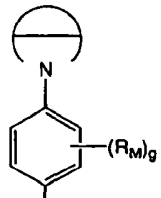
Em certas concretizações, D é onde G_2 é piridinilo (*e.g.*, piridin-2-il), piperidin-1-ilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 2,6-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-(propan-2-il)piperidin-1-ilo, 4-fluoropiperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-(trifluorometil)piperidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 4-*terc*-butilpiperidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, 3,3-dimetilazetidin-1-ilo ou oxazolilo (*e.g.*, 1,3-oxazol-2-ilo) e D está opcionalmente substituído com um ou mais R_M adicionais selecionados entre o grupo consistindo de halogéneo (*e.g.*, fluoro, cloro) e C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metilo).

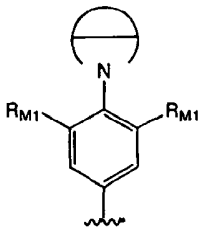
Noutra concretização deste aspeto, D é  onde G_1 é N, C-H ou C-R_M; G_2 é  , onde  é um heterociclo monocíclico de 4-8 membros contendo azoto (*e.g.*, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo) ligado à porção molecular principal através de um átomo de azoto e substituído com L_4-G_3 e opcionalmente substituído com um ou mais R_{G2}; L_4 é uma ligação, C_1-C_6 alquileno, -O- ou -S(O)$_2$-; G_3 é arilo (*e.g.*, fenilo), cicloalquilo (*e.g.*, ciclo-hexilo) ou heterociclo (*e.g.*, tienilo) onde cada G_3 está opcionalmente substituído com um ou mais R_{G3}; R_{G2} e R_{G3} cada um independentemente em cada ocorrência são halogéneo, -C(O)C_1-C_6alquilo, -C_1-C_6alquilo, -C_1-C_6haloalquilo, -O-C_1-C_6alquilo ou -O-C_1-C_6haloalquilo; g é 0, 1, 2 ou 3; e R_M é como definido acima em relação à Fórmula I_E. Num grupo de compostos de acordo com esta concretização, D é  , onde G_3 é fenilo opcionalmente substituído com um ou dois R_{G3}; g é 0, 1 ou 2; R_M é cada um independentemente fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo ou trifluorometoxi; e  e R_{G3} são como definidos acima. Num subgrupo adicional de compostos desta concretização, D é  onde G_3 é fenilo opcionalmente substituído com um ou dois R_{G3}; R_{M1} é cada um independentemente hidrogénio, fluoro,

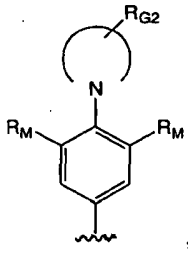
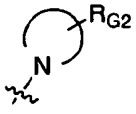
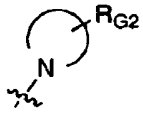
cloro ou metilo; e R_{G2} é um substituinte opcional como aqui descrito. Noutro grupo de compostos de acordo com esta concretização, D é  , onde L_4 é C_1-C_6alquileno, -O- ou -S(O)$_2$-; G_3 é fenilo opcionalmente substituído com um ou dois R_{G3}; g é 0, 1 ou 2; R_M é cada um independentemente fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo ou trifluorometoxi; e  e R_{G3} são como definidos acima.

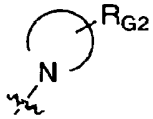
Ainda noutra concretização deste aspeto, D é 

onde G_1 é N, C-H ou C-R_M; G_2 é  , onde  é um heterociclo contendo azoto espiro, com ponte ou fundido bicíclico (*e.g.*, 3-azabiciclo[3.2.0]hept-3-ilo, 2-azabiciclo[2.2.2]oct-2-ilo, 6-azaspiro[2.5]oct-6-ilo, octa-hidro-2H-isoindol-2-ilo, 3-azaspiro[5.5]undec-3-ilo, 1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-ilo, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-ilo) ligado à porção molecular principal através de um átomo de azoto e opcionalmente substituído com L_4-G_3 e um ou mais R_{G2}; L_4 é uma ligação, C_1-C_6alquileno, -O- ou -S(O)$_2$-; G_3 é arilo (*e.g.*, fenilo), cicloalquilo (*e.g.*, ciclo-hexilo) ou heterociclo (*e.g.*, tienilo) onde cada G_3 está opcionalmente substituído com um ou mais R_{G3}; R_{G2} e R_{G3} em cada ocorrência são cada um independentemente halogéneo, -C(O)C_1-C_6alquilo, -C_1-C_6alquilo, -C_1-C_6haloalquilo, -O-C_1-C_6alquilo ou -O-C_1-C_6haloalquilo; g é 0, 1, 2 ou 3; e R_M é como definido acima em relação à Fórmula I_E. Num grupo de compostos de acordo com esta concretização, D

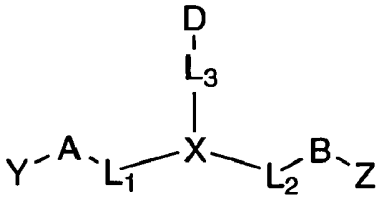


é onde g é 0, 1 ou 2; R_M é cada um independentemente fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo ou trifluorometoxi; e  é como definido acima. Num subgrupo adicional de compostos D é  onde R_{M1} é cada um independentemente hidrogénio, fluoro, cloro ou metilo, e  é como definido acima (*e.g.*, 3-azabiciclo[3.2.0]hept-3-ilo, octa-hidro-2H-isoindol-2-ilo, 2-azabiciclo[2.2.2]oct-2-ilo, 6-azaspiro[2.5]oct-6-ilo, 3-azaspiro[5.5]undec-3-ilo, 1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-ilo, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-ilo).

Ainda noutra concretização deste aspeto, D é  , onde  é um heterociclo monocíclico de 4-8 membros contendo azoto (*e.g.*, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo) substituído com um ou mais R_{G2}, onde R_{G2} em cada ocorrência é cada um independentemente halogéneo, -C(O)C_1-C_6alquilo, -C_1-C_6alquilo, -C_1-C_6haloalquilo, -O-C_1-C_6alquilo ou -O-C_1-C_6haloalquilo; e R_M é cada um independentemente halogéneo, -C_1-C_6alquilo, -C_1-C_6haloalquilo, -O-C_1-C_6alquilo ou -O-C_1-C_6haloalquilo. Num grupo de compostos de acordo com esta concretização,  é azetidinilo, pirrolidinilo ou piperidinilo substituído com um ou dois R_{G2}, onde R_{G2} em cada ocorrência é cada um independentemente metilo,

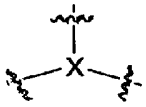
etilo, isopropilo, *terc*-butilo, fluoro, cloro ou trifluorometilo; e R_M é cada um independentemente fluoro, cloro ou metilo. Por exemplo  é 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 2,6-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-(propan-2-il)piperidin-1-ilo, 4-fluoropiperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-(trifluorometil)piperidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 4-*terc*-butilpiperidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo ou 3,3-dimetilazetidin-1-ilo.

Para compostos de Fórmula I_E



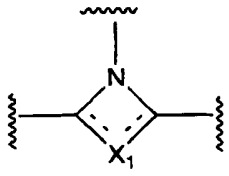
I_E

a ligação de X ao restante da molécula pode ser convenientemente ilustrada pela fórmula estrutural abreviada X', onde os grupos ligados a X mantêm a mesma orientação espacial relativa como desenhado na Fórmula I_E. É entendido que, em representações subsequentes do grupo variável X, os substituintes de X manterão as mesmas posições e orientação relativa como na Fórmula I_E e na Fórmula X'.

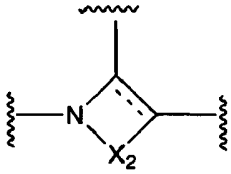


X'

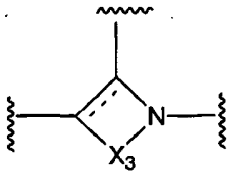
Compostos de Fórmula I_E incluem aqueles onde a variável X é selecionada entre o grupo consistindo de X-1, X-2, X-3 e X-4 onde X-1, X-2, X-3 e X-4 mantêm a mesma orientação que a estrutura X' em relação ao restante da molécula; onde a presença de em X-1, X-2 e X-3 representa ligações simples ou duplas, X_1 é C_1-C_2alquileno ou C_2alcenileno, X_2 e X_3 são cada um C_1-C_2alquileno ou C_2alcenileno, e X_4 é C_1-C_2 alquileno.



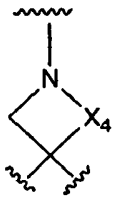
X-1



X-2

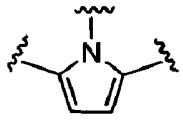


X-3



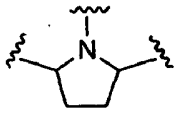
X-4

De acordo com a descrição anterior, em certas concretizações deste aspeto, X é pirrolilo e está ligado ao restante da molécula como se mostra na Fórmula X_A:



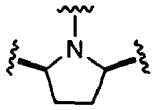
X_A .

Em certas concretizações, X é pirrolidinilo e está ligado ao restante da molécula como se mostra na Fórmula X_B:

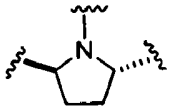


X_B .

Concretizações de acordo com a Fórmula X_B podem existir nas formas cis (X_{B1}) ou trans (X_{B2}):

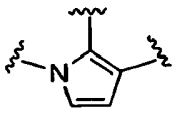


X_{B1}

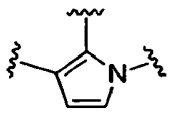


X_{B2} . Os átomos de carbono quirais em X_B, X_{B1} e X_{B2} podem ter a estereoquímica absoluta quer (R) quer (S).

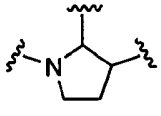
Ainda noutra concretização deste aspeto, X é pirrolilo e está ligado ao restante da molécula como se mostra nas Fórmulas X_{C1} ou X_{C2}:



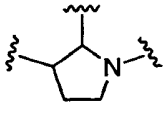
X_{C1}



X_{C2} . Em certas concretizações, X é pirrolidinilo e está ligado ao restante da molécula como se mostra nas Fórmulas X_{D1} ou X_{D2}:



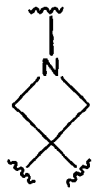
X_{D1}



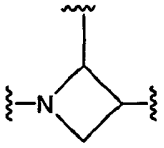
X_{D2} .

Concretizações de acordo com as Fórmulas X_{D1} ou X_{D2} podem existir em formas cis ou trans e os átomos de carbono quirais em X_{D1} e X_{D2} podem ter a estereoquímica absoluta quer (R) quer (S). Em certas concretizações, X é azetidinilo e está ligado

ao restante da molécula como se mostra nas Fórmulas X_{E1} ou X_{E2}:



X_{E1}



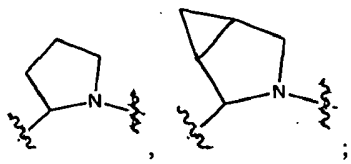
X_{E2} . Os átomos de carbono quirais em X_{E1} e X_{E2} independentemente podem ter a estereoquímica absoluta quer (R) quer (S).

Em certas concretizações preferidas deste aspeto, X é X_A, X_B, X_{B1}, X_{B2}, X_{C1} ou X_{C2} e L_1, L_2 e L_3 são, cada um, uma ligação. Em certas outras concretizações, X é X_{D1}, X_{D2}, X_{E1} ou X_{E2} e L_1, L_2 e L_3 são, cada um, uma ligação. Noutra concretização, X é X_{E1} e L_1 e L_2 são, cada um, metileno (i.e. $-CH_2-$), e L_3 é uma ligação.

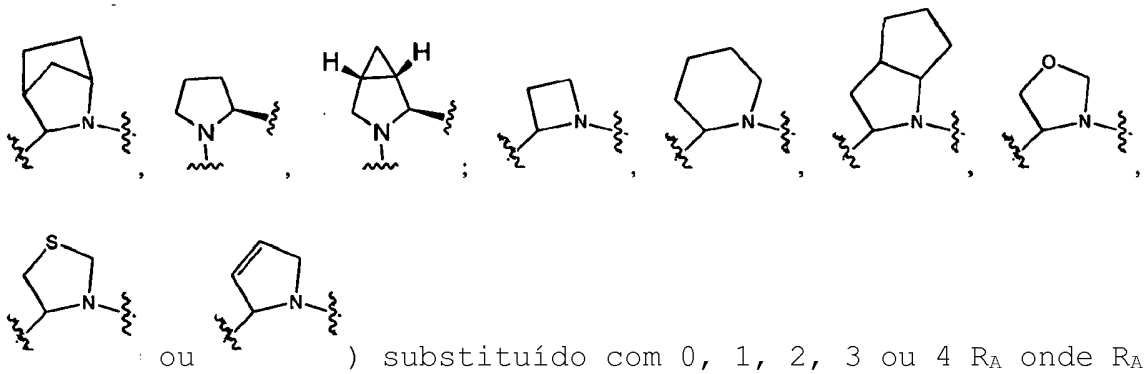
Em compostos de Fórmula I_E, Y é $-T'-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ e Z é $-T'-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$; onde T', R_1, R_2, R_5, R_8, R_9, R_{12}, T e R_D são como aqui definido.

Preferivelmente R_1, R_2, R_5, R_8, R_9 e R_{12} cada um independentemente são hidrogénio; C_1-C_6alquilo; ou carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros, onde cada carbociclo ou heterociclo de 3 a 6 membros independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo ou C_1-C_6alquilo; onde R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam opcionalmente um heterociclo de 3 a 12 membros que está substituído com 0, 1, 2, 3 ou 4 R_A, e R_9 e R_{12} considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam opcionalmente um heterociclo de 3 a 12 membros que está substituído com 0, 1, 2, 3 ou 4 R_A onde R_A é como aqui definido.

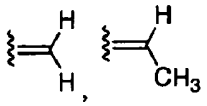
Em certas concretizações deste aspeto, R_1 é hidrogénio e R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados formam um heterociclo de 3 a 12 membros (*e.g.*,

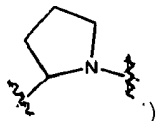
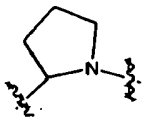


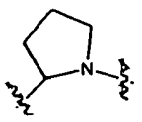
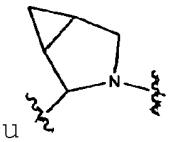
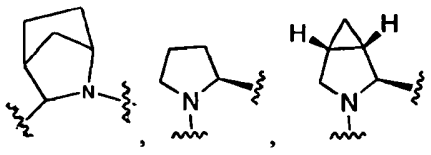
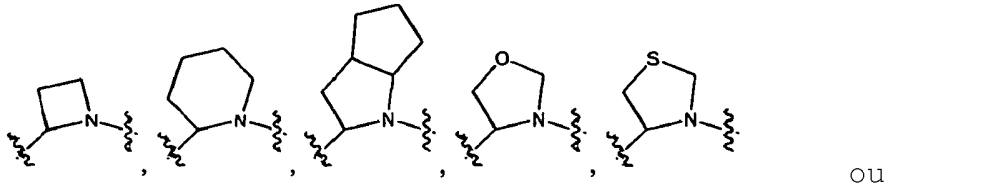
;

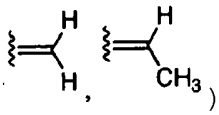
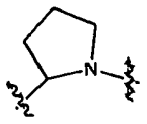
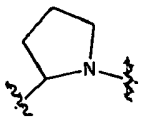


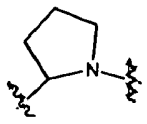
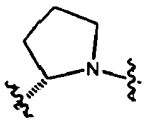
ou) substituído com 0, 1, 2, 3 ou 4 R_A onde R_A é halogéneo (*e.g.*, fluoro, cloro); ciano; L_S-R_E onde L_S é uma ligação simples e R_E é C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metilo, etilo), -O-C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metoxi) ou -O-C_1-C_6haloalquilo (*e.g.*, trifluorometoxi); ou L_S-R_E onde L_S é uma ligação dupla e R_E é

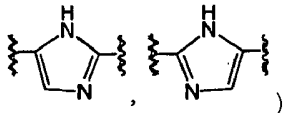
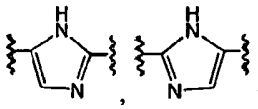


=C($R_S$$R_S$') (*e.g.*, ,). Numa concretização preferida R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados formam um anel de pirrolidina (*i.e.*, ) substituído com 0 ou 1 R_A onde R_A é fluoro, metoxi, metilo, etilo ou ciano. Noutra concretização preferida R_2 e R_5, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados formam um anel de pirrolidina (*i.e.*, ).

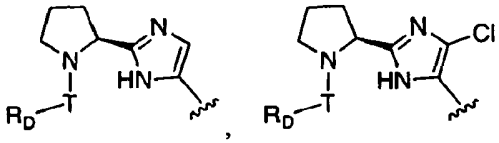
Em certas outras concretizações deste aspeto, R_8 é hidrogénio e R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados formam um heterociclo de 3 a 12 membros (*e.g.*,  ou  ; ou  ; ou  ou) substituído com 0, 1, 2, 3 ou 4 R_A onde R_A é halogéneo (*e.g.*, fluoro, cloro); ciano; L_S-R_E onde L_S é uma ligação simples e R_E é C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metilo, etilo), -O-C_1-C_6alquilo (*e.g.*,

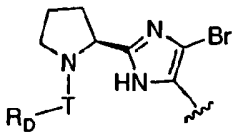
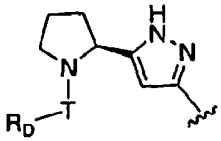
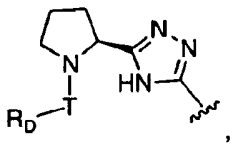
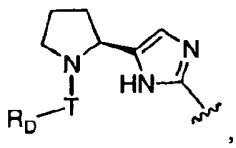
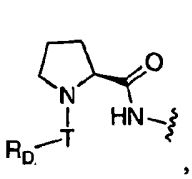
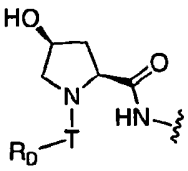
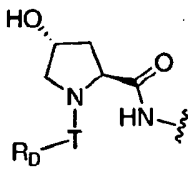
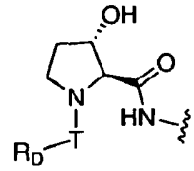
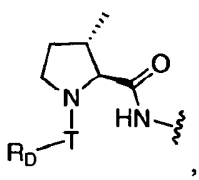
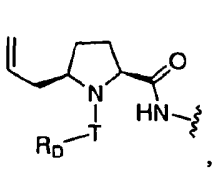
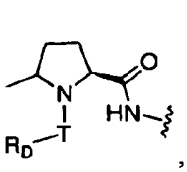
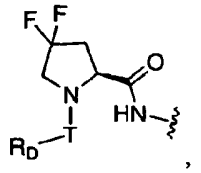
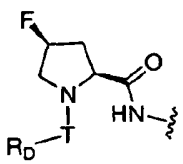
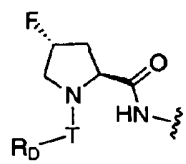
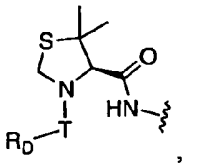
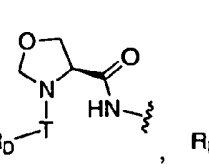
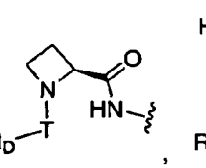
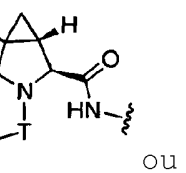
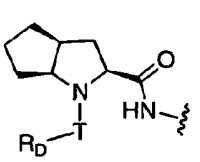
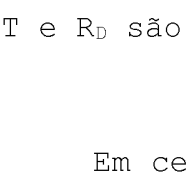
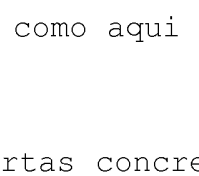
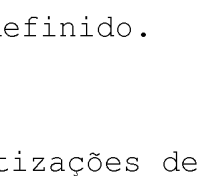
metoxi) ou -O-C_1-C_6haloalquilo (*e.g.*, trifluorometoxi); ou L_S-R_E onde L_S é uma ligação dupla e R_E é =C($R_S$$R_S$') (*e.g.*, ). Numa concretização preferida, R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados formam um anel de pirrolidina (*i.e.*, ) substituído com 0 ou 1 R_A onde R_A é fluoro, metoxi, metilo, etilo ou ciano. Noutra concretização preferida R_9 e R_{12}, considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados formam um anel de pirrolidina (*i.e.*, ).

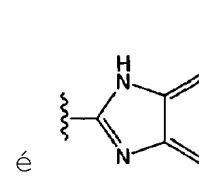
Como aqui utilizado, um carbono quiral em quaisquer anéis formados juntando R_2 e R_5 ou R_9 e R_{12} pode possuir a estereoquímica quer (R) quer (S). Um anel de pirrolidina (*i.e.*, ) formado a partir quer de R_2 e R_5 quer de R_9 e R_{12} possui preferivelmente a estereoquímica (S) (*i.e.*, ).

Neste aspeto, T' é selecionado independentemente em cada ocorrência entre uma ligação, -C(O)N(R_B)-, -N(R_B)C(O)- ou heterociclo de 3 a 12 membros, e onde o referido heterociclo de 3 a 12 membros está cada um independentemente opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais R_A, e R_A e R_B são como aqui descrito. Em particular, onde T' é -C(O)N(R_B)-, R_B pode ser hidrogénio (*i.e.*, T' é -C(O)N(H)-). Em certas concretizações, T' é imidazolilo (*i.e.*, ) opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais R_A onde R_A é halogéneo (*e.g.*, fluoro, cloro), C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metilo, etilo) ou C_1-C_6haloalquilo (*e.g.*, trifluorometilo). Em certas concretizações, T' é imidazolilo (*i.e.*, ).

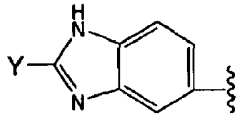
Este aspeto contempla combinações particulares de A com Y e B com Z. Exemplos não limitantes de Y preferido quando A é C_5-C_6carbociclo (*e.g.*, fenilo) ou heterociclo de 5 a 6 membros (*e.g.*, piridinilo ou tiazolilo) e de Z preferido quando B é C_5-C_6carbociclo (*e.g.*, fenilo) ou heterociclo de 5 a 6 membros (*e.g.*, piridinilo ou tiazolilo) incluem:

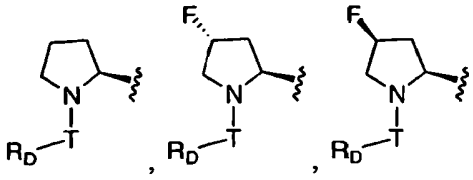


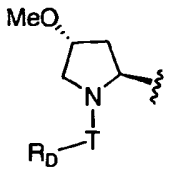
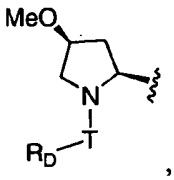
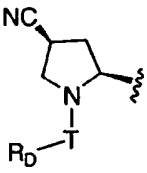
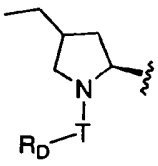
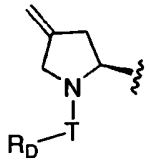
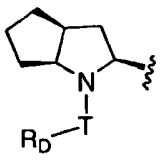
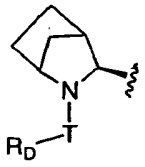

























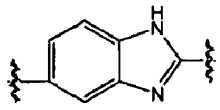
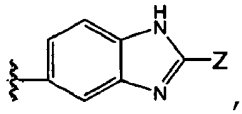
ou onde T e R_D são como aqui definido.

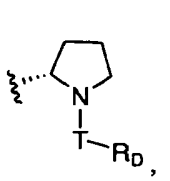
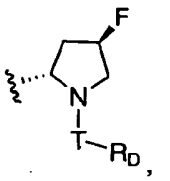
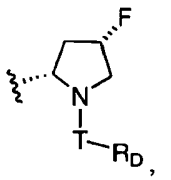
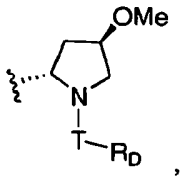
Em certas concretizações deste aspeto, A é opcionalmente substituído com um ou mais R_A como aqui descrito, ou Y-A é  , e exemplos não limitantes de Y preferido, onde T' é uma ligação, incluem:

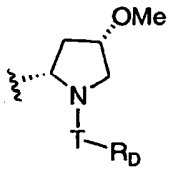
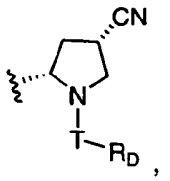
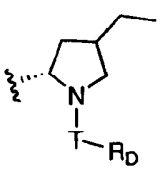
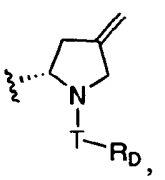
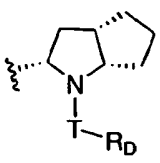
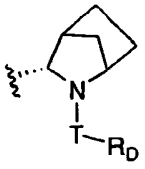


onde T e R_D são como aqui definido.

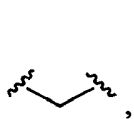
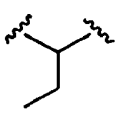
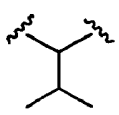
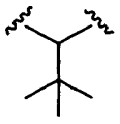
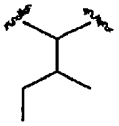
Em certas concretizações deste aspeto, B é  opcionalmente substituído com um ou mais R_A como aqui descrito, ou B-Z é  , e exemplos não limitantes de Z preferido, onde T' é uma ligação, incluem:

onde T e R_D são como aqui definido.

Independentemente em cada ocorrência, T é uma ligação ou -C(O)-L_S'-, onde L_S' é como aqui definido. L_S' inclui, mas não está limitado a,

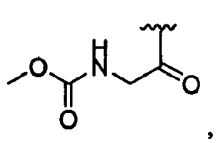
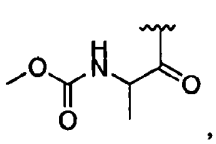
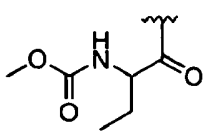
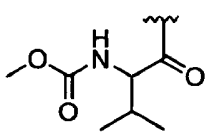
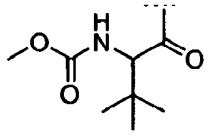
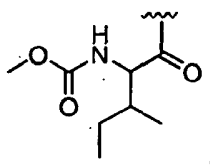
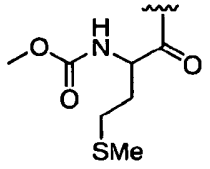




ou  , onde L_S' está opcionalmente substituído com um ou mais R_L; e R_L é um substituinte tal como mas não limitado a carbociclo (*e.g.*, ciclo-hexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, fenilo), metoxi ou heterociclo (*e.g.*, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidropiranilo).

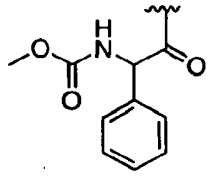
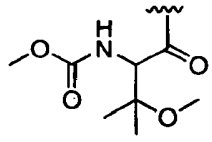
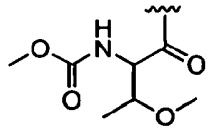
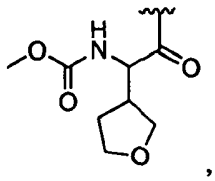
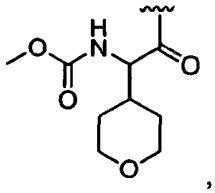
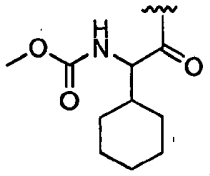
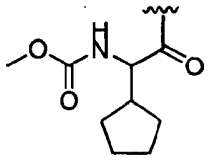
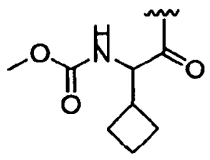
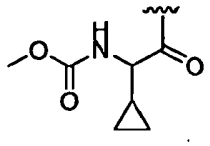
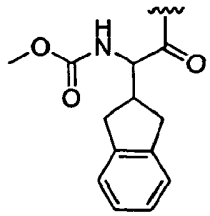
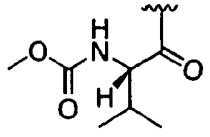
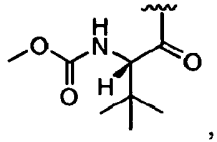
R_D é hidrogénio ou R_A onde R_A é como aqui definido. Assim R_D inclui, mas não está limitado a, R_A onde R_A é L_S-R_E, e L_S e

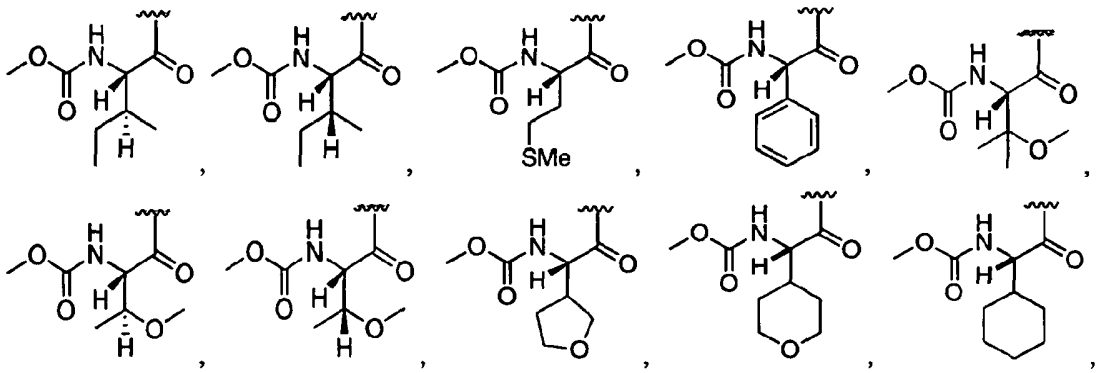
R_E são como aqui definido. Assim R_D inclui, mas não está limitado a, L_S-R_E onde L_S é uma ligação e R_E é $-N(R_SR_S')$, $-N(R_S)C(O)R_S'$, $-N(R_S)C(O)N(R_S'R_S")$, $-N(R_S)SO_2R_S'$, $-N(R_S)SO_2N(R_S'R_S")$, $-N(R_S)S(O)N(R_S'R_S")$, $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ou $-N(R_S)S(O)-R_S'$; ou C_3-C_{12}carbociclo ou heterociclo de 3 a 12 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, ciano, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo ou C_1-C_6haloalquilo.

Numa concretização deste aspeto, R_D é L_S-R_E onde L_S é uma ligação e R_E é $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ou heterociclo de 3 a 12 membros (*e.g.*, pirrolidina, piperidina, azepanilo) onde R_S e R_S' são como aqui definido. Por exemplo R_D é preferivelmente L_S-R_E onde L_S é uma ligação e R_E é $-N(H)C(O)OMe$.

Assim, de acordo com a descrição anterior, T-R_D inclui, mas não está limitado a:

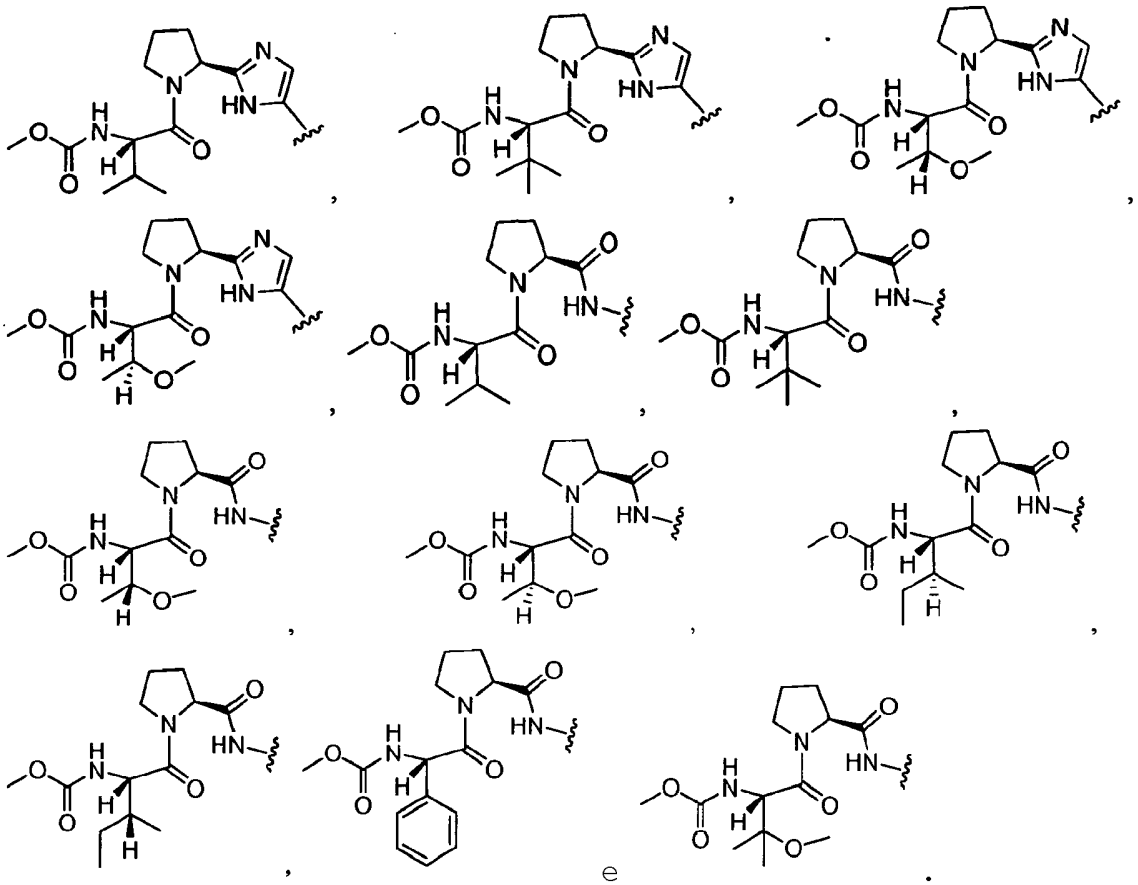
 ,  ,  ,  ,  ,
 , 

,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,  ,
 e  . T-R_D pode também incluir configurações estereoquímicas particulares; assim T-R_D inclui, mas não está limitado a:  ,  ,

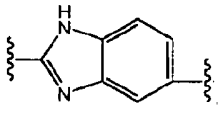
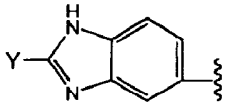


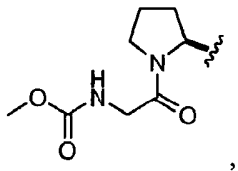
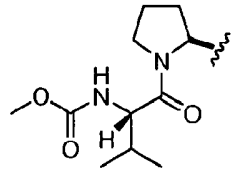
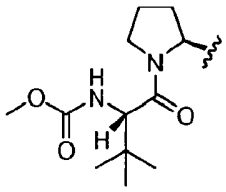
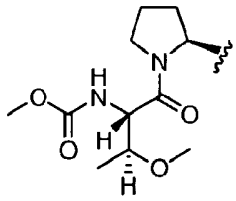
etc.

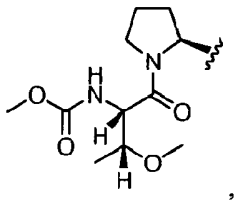
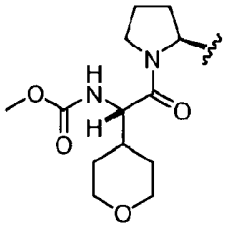
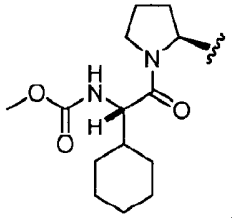
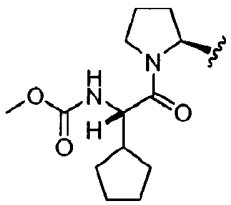
De acordo com este aspeto, exemplos não limitantes de Y preferido quando A é C_5-C_6carbociclo (*e.g.*, fenilo) ou heterociclo de 5 a 6 membros (*e.g.*, piridinilo ou tiazolilo) e de Z preferido quando B é C_5-C_6carbociclo (*e.g.*, fenilo) ou heterociclo de 5 a 6 membros (*e.g.*, piridinilo ou tiazolilo) incluem:

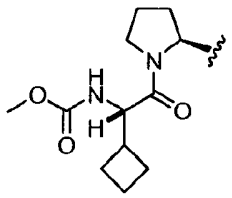
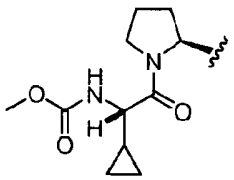
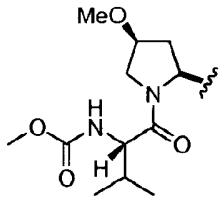
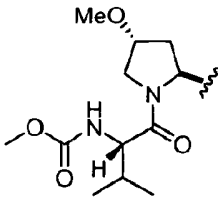


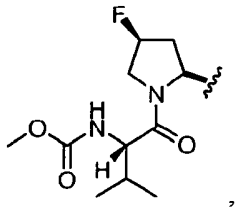
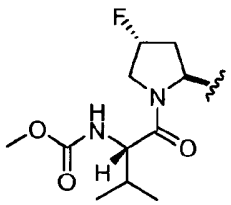
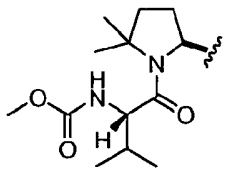
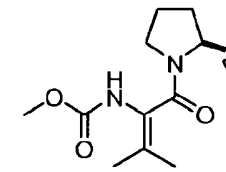
Exemplos não limitantes de Y preferido quando A é

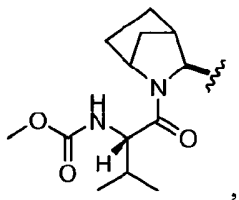
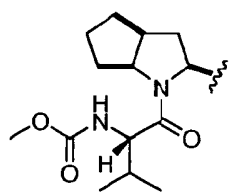
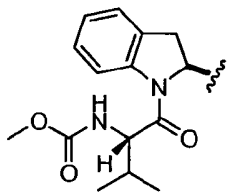
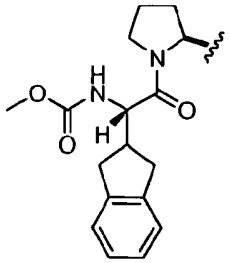
 , opcionalmente substituído com um ou mais R_A como aqui descrito, e Y-A é  incluem:

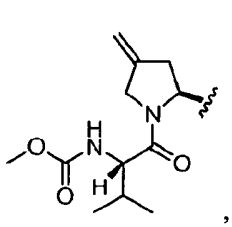
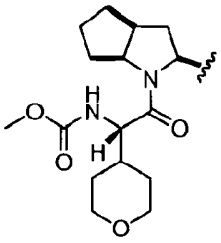
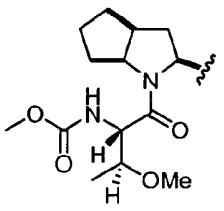
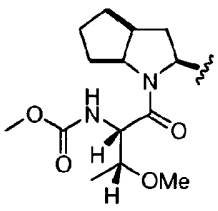
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

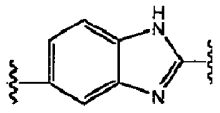
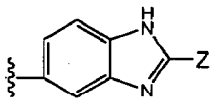
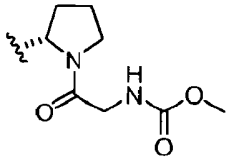
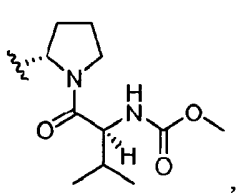
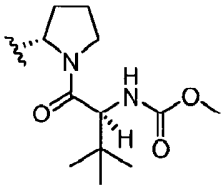
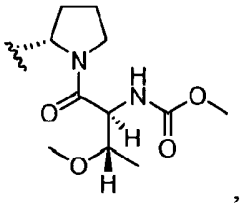
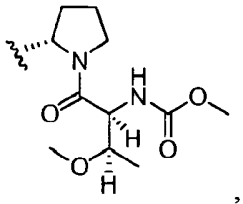
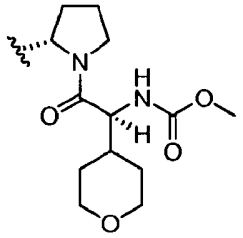
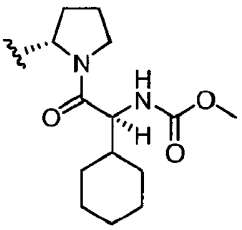
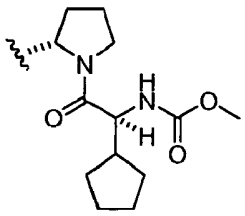
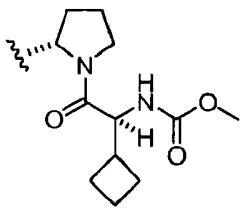
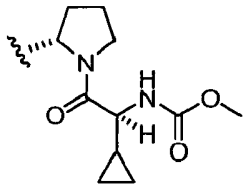
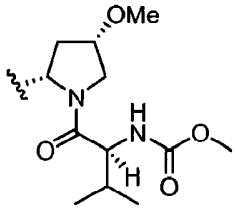
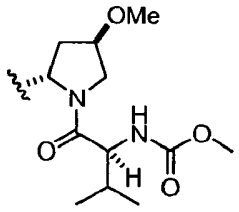
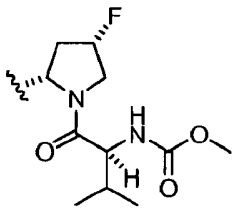
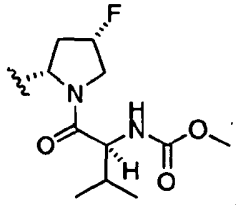
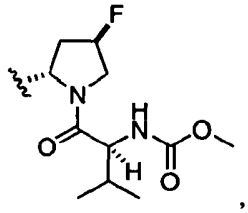
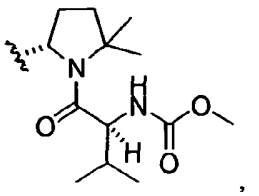
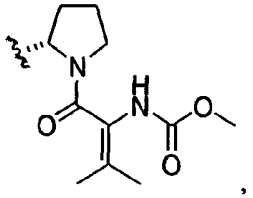
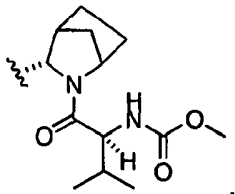
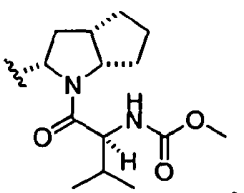
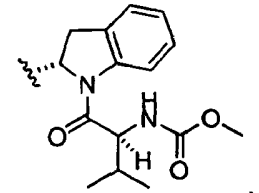
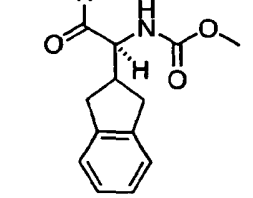
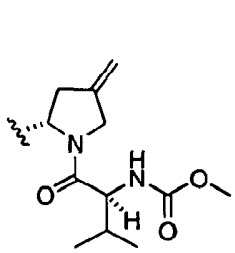
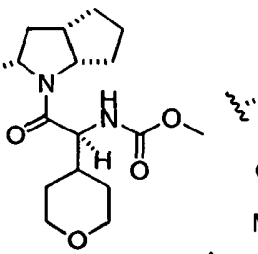
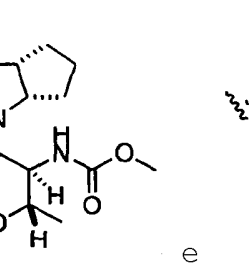
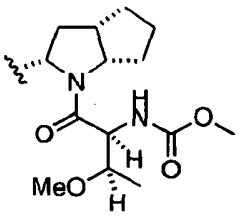
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

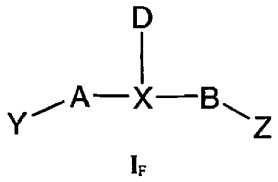
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  , e  .

Exemplos não limitantes de Z preferido onde B é

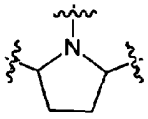
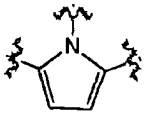
 opcionalmente substituído com um ou mais R_A como aqui descrito, e B-Z é  incluem:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , e  .

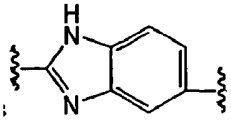
Ainda noutro aspeto, são aqui divulgados compostos de Fórmula I_F e seus sais farmaceuticamente aceitáveis:

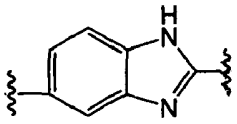
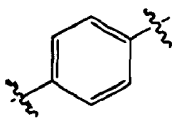


I_F

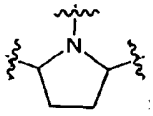
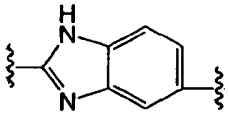
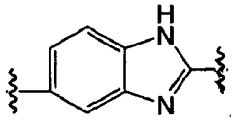
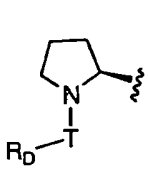
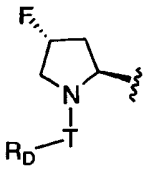
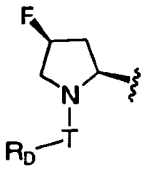
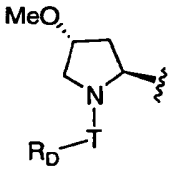
onde:

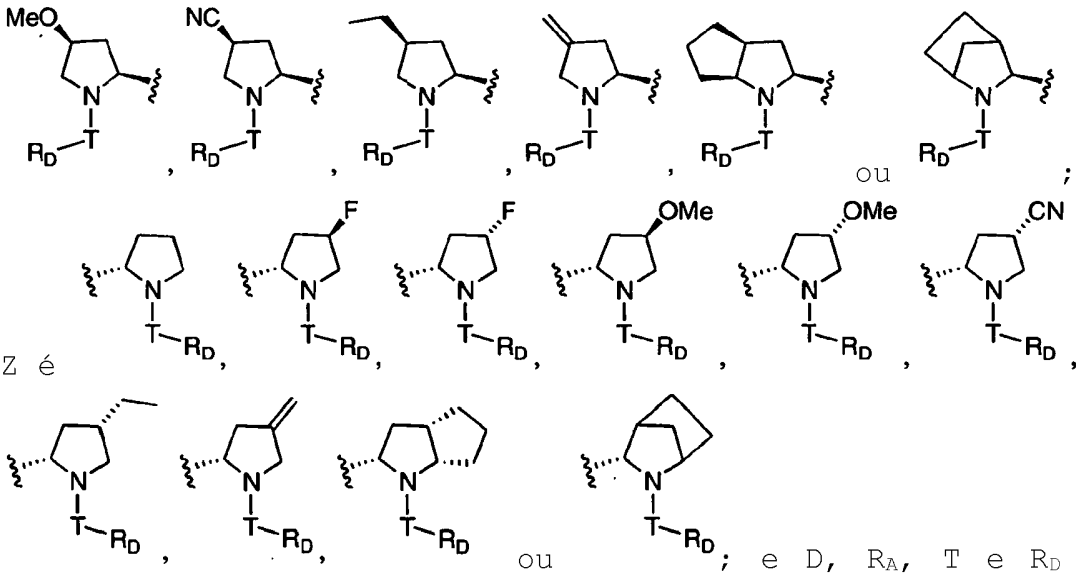
X é  ou  , onde X está opcionalmente substituído com um ou mais R_A;

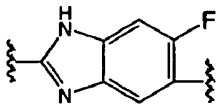
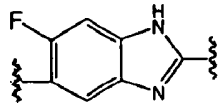
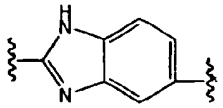
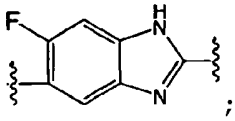
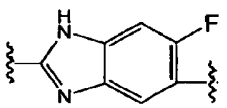
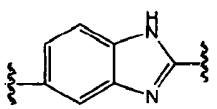
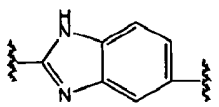
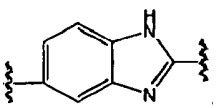
A é  , onde A está opcionalmente substituído com um ou mais R_A;

B é  ou  , onde B está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; e

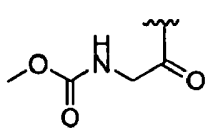
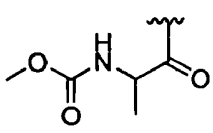
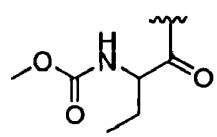
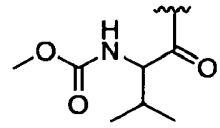
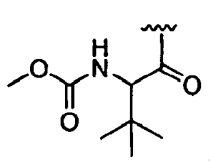
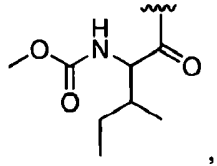
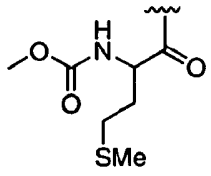
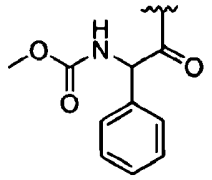
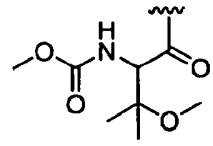
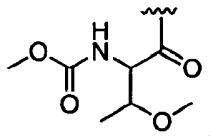
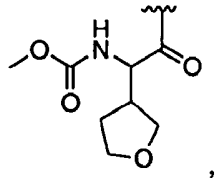
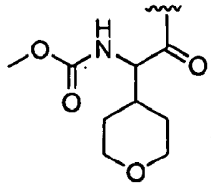
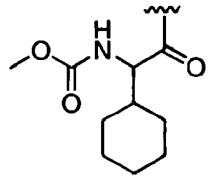
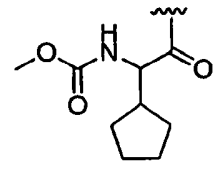
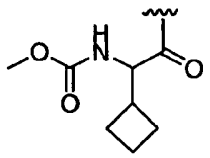
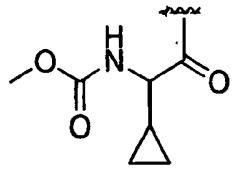
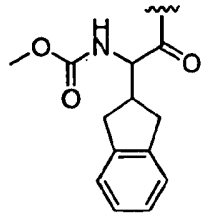
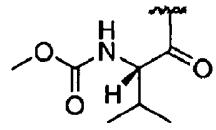
Y, Z, R_A e D são como aqui descrito acima (*e.g.*, Y, Z, R_A e D como descritos para a Fórmula I, I_A, I_B, I_C, I_D ou I_E, preferivelmente como descrito para a Fórmula I_E).

Numa concretização deste aspeto, X é  ; A é  , onde A está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; B é  , onde B está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; Y é  ,  ,  ,  ,

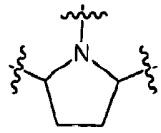
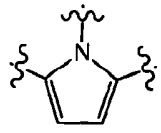
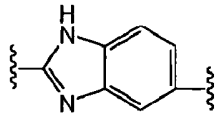
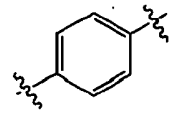
Z é  ; e D, R_A, T e R_D são como aqui definidos acima (*e.g.*, como descrito para a Fórmula I, I_A, I_B, I_C, I_D ou I_E, preferivelmente como descrito para a Fórmula I_E).

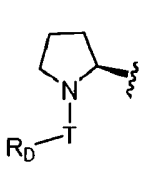
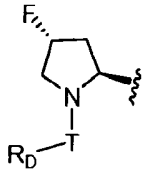
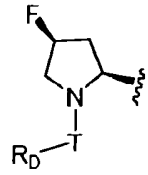
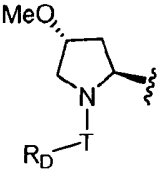
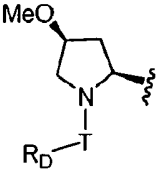
Noutra concretização de acordo com este aspeto, A ou B estão opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados entre: R_A onde R_A é cada um independentemente halogéneo (*e.g.*, fluoro, cloro); L_S-R_E onde L_S é uma ligação simples e R_E é -C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metilo), -O-R_S (*e.g.*, -O-C_1-C_6alquilo, -OCH_3) ou -C_1-C_6alquilo opcionalmente substituído com um ou mais halogéneo (*e.g.*, -CF_3); ou L_S-R_E onde L_S é um C_1-C_6alquileno e R_E é -O-R_S (*e.g.*, -C_1-C_6alquil-O-C_1-C_6alquilo, -CH_2OCH_3). Esta concretização inclui compostos onde A e B estão ambos substituídos com um R_A; compostos onde A e B estão ambos substituídos com zero R_A; compostos onde A está substituído com um R_A e B está substituído com zero R_A; e compostos onde A está substituído com zero R_A e B está substituído com um R_A. Preferivelmente, A é  e B é  ; ou A é  e B é  ; ou A é  e B é  ; ou A é  e B é  .

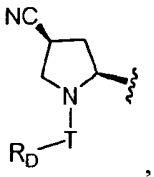
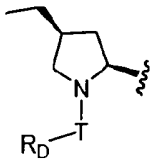
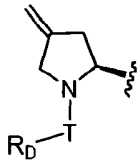
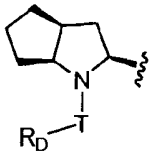
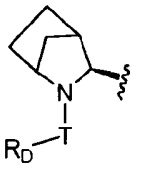
Numa concretização adicional deste aspeto, T-R_D é selecionado independentemente em cada ocorrência entre o grupo consistindo de

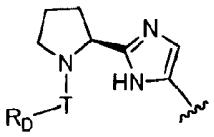
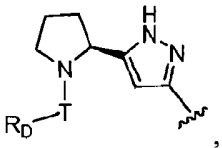
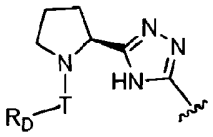
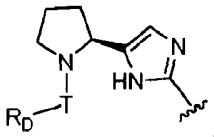
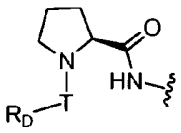
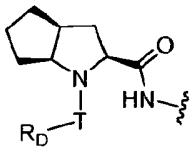
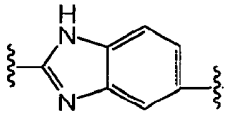
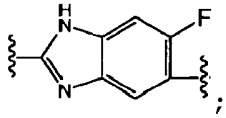
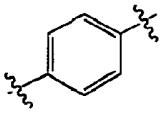
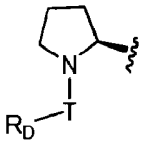
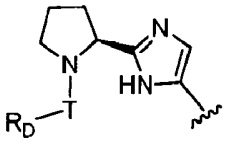
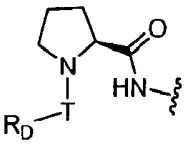
 ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,  ,
 ,  , e  ; onde compostos possuindo a estereoquímica (S) (*e.g.*, ) são preferidos e onde D é como aqui definido acima.

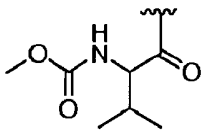
Noutra concretização, este aspeto apresenta um composto de Fórmula I_F e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, onde:

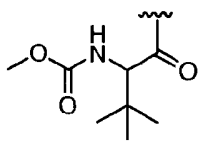
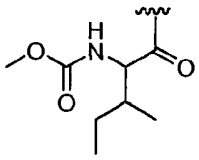
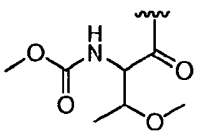
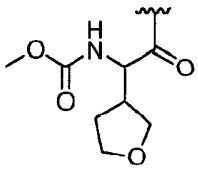
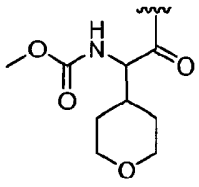
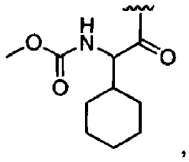
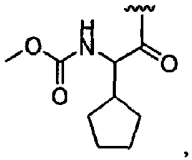
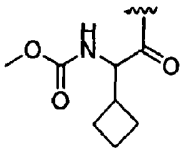
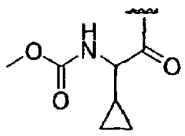
X é  ou  ; A é  , onde A está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; B é  onde B está opcionalmente substituído com um ou mais R_A;

Y é  ,  ,  ,  ,  ,

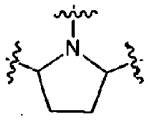
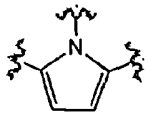
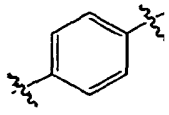
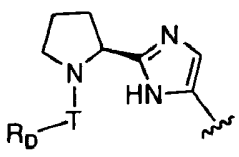
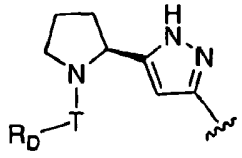
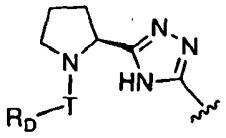
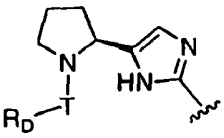
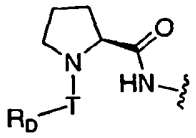
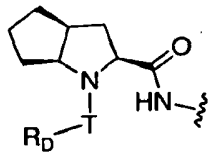
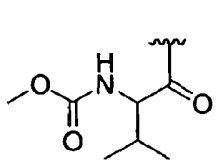
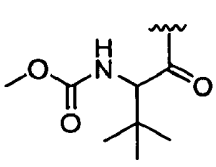
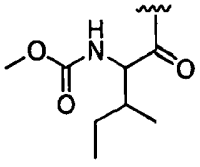
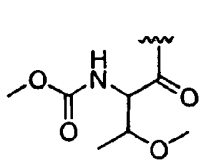
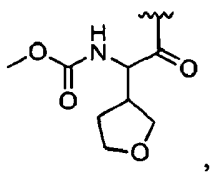
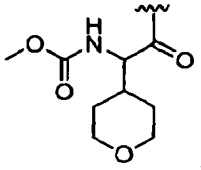
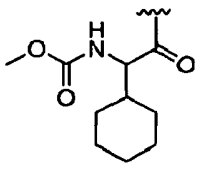
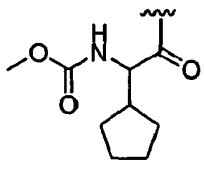
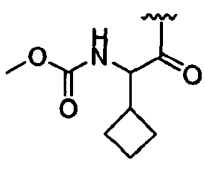
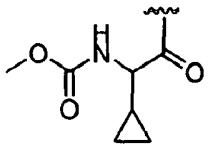




ou 
;

Z é 





ou ; e D, R_A, T e R_D são como aqui definidos acima. Um subgrupo particular de acordo com esta concretização inclui compostos onde A é  ou  ; B é  ; Y é  ; Z é  ou  ;

$T\text{-}R_D$ é cada um independentemente  ,

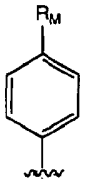








ou 
; e D é como aqui definido acima.

Ainda noutra concretização, este aspeto apresenta compostos de Fórmula I_F e seus sais farmaceuticamente

aceitáveis, onde: X é  ou  ; A e B são cada um  ; Y e Z cada um independentemente são  ,  ,  ,  ,  ou  ; e D, T e R_D são como aqui definidos acima. Um subgrupo particular de acordo com esta concretização inclui compostos onde T-R_D é selecionado cada um independentemente entre  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ou  ; e D é como aqui definido acima.

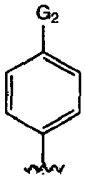
De acordo com cada uma das concretizações anteriores e descrição deste aspeto de Fórmula I_F incluem-se grupos e subgrupos de compostos possuindo valores particulares para D. Em cada uma das concretizações anteriores estão incluídos grupos e subgrupos de compostos com os valores particulares para D seguintes:

Em certos grupos de compostos de acordo com a Fórmula I_F e as concretizações anteriores e descrição deste aspeto, D é

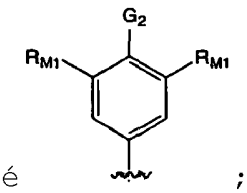


, onde R_M é fluoro, cloro, *terc*-butilo, -O-CH_2CH_3, -O-CF_3, -O-CH_2CHF_2, -O-$CH_2CH_2OCH_3$, -O-CH_2-(3-etiloxetan-3-ilo), -O-CH_2-(1,3-dioxolan-4-ilo), -O-ciclopentilo, -O-ciclohexilo, -O-fenilo, -O-(1,3-dioxan-5-ilo), ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, SF_5, -SO_2Me ou -N(t-Bu)C(O)Me, e D está opcionalmente substituído com um ou mais R_M adicionais, selecionados entre o grupo consistindo de halogéneo (*e.g.*, fluoro, cloro) ou C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metilo).

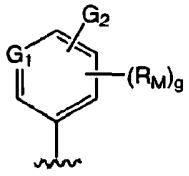
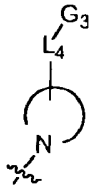
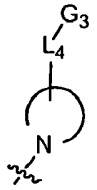
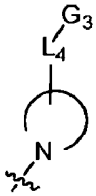
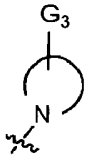
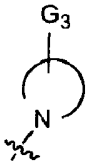
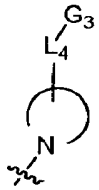
Noutros grupos de compostos de acordo com a Fórmula I_F e as concretizações anteriores e descrição deste aspeto, D é



onde G_2 é piridinilo (*e.g.*, piridin-2-ilo), piperidin-1-ilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 2,6-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-(propan-2-il)piperidin-1-ilo, 4-fluoropiperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-(trifluorometil)piperidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 4-*terc*-butilpiperidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, 3,3-dimetilazetidin-1-ilo ou oxazolilo (*e.g.*, 1,3-oxazol-2-ilo) e D está opcionalmente substituído com um ou mais R_M adicionais selecionados entre o grupo consistindo de halogéneo (*e.g.*, fluoro, cloro) ou C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metilo). Em particular de acordo com estes grupos são compostos onde D é

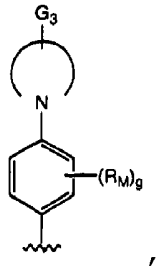


; G_2 é piperidin-1-ilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 2,6-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-(propan-2-il)piperidin-1-ilo, 4-fluoropiperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-(trifluorometil)piperidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 4-*terc*-butilpiperidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo ou 3,3-dimetilazetidin-1-ilo; e R_{M1} é cada um independentemente hidrogénio, fluoro, cloro ou metilo.

Noutros grupos de compostos de acordo com a Fórmula I_F e as concretizações anteriores e descrição deste aspeto, D é  onde G_1 é N, C-H ou C-R_M; G_2 é  , onde  , R_M e g são como aqui definidos acima. Em particular de acordo com estes grupos, R_M é cada um independentemente fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo ou trifluorometoxi; g é 0, 1 ou 2; e  é como aqui definido acima. Em subgrupos adicionais L_4 é uma ligação; G_2 é  ; R_M é cada um independentemente fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo ou trifluorometoxi; e g é 0, 1 ou 2. Em subgrupos particulares,  é 3-fenilazetidin-1-ilo, 3-fenilpirrolidin-1-ilo, 4-fenilpiperazin-1-ilo, 4-fenilpiperidin-1-ilo, 4-fenil-3,6-di-hidropiridin-1(2H)-ilo, 4,4-difenilpiperidin-1-ilo, 4-acetil-4-fenilpiperidin-1-ilo, 4-(4-metoxifenil)piperidin-1-ilo, 4-(4-fluorofenil)piperidin-1-ilo ou 3-fenilpiperidin-1-ilo; R_M é cada um independentemente fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo ou trifluorometoxi; e g é 0, 1 ou 2. Noutros subgrupos L_4 é C_1-C_6alquileno, -O- ou -S(O)$_2$; G_2 é  ; R_M é cada um independentemente fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo ou trifluorometoxi; e g é 0, 1 ou 2. Em



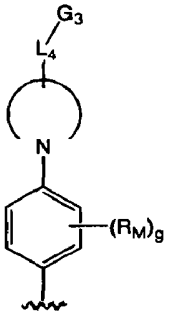
subgrupos particulares, é 4-tosilpiperazin-1-ilo, 4-fenoxipiperidin-1-ilo, 3-fenoxipirrolidin-1-ilo, 4-benzilpiperidin-1-ilo, 4-fenetilpiperidin-1-ilo ou 3-fenilpropil)piperidin-1-ilo; R_M é cada um independentemente fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo ou trifluorometoxi; e g é 0, 1 ou 2. Em subgrupos adicionais de



compostos D é , onde G_3 é fenilo opcionalmente substituído com um ou dois R_{G3}; g é 0, 1 ou 2; R_M é cada um independentemente fluoro, cloro, metilo, metoxi,



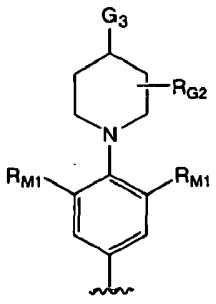
trifluorometilo ou trifluorometoxi; e e R_{G3} são como definidos acima.



Noutros grupos de compostos D é , onde L_4 é C_1-C_6alquileno, -O- ou -S(O)$_2$-; G_3 é fenilo opcionalmente substituído com um ou dois R_{G3}; g é 0, 1 ou 2; R_M é cada um independentemente fluoro, cloro, metilo, metoxi,

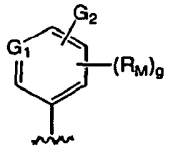


trifluorometilo ou trifluorometoxi; e e R_{G3} são como definidos acima. Em subgrupos adicionais de compostos, D é



onde G_3 é fenilo opcionalmente substituído com um ou dois R_{G3} como aqui acima definido; R_{M1} é cada um independentemente hidrogénio, fluoro, cloro ou metilo; e R_{G2} é um substituinte opcional, como descrito acima, selecionado entre o grupo consistindo de $-C(O)C_1-C_6$alquilo, $-C_1-C_6$alquilo, $-C_1-C_6$haloalquilo, $-O-C_1-C_6$alquilo e $-O-C_1-C_6$haloalquilo.

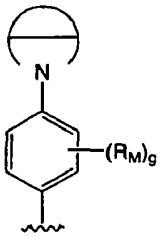
Noutros grupos de compostos de acordo com a Fórmula I_F e as concretizações anteriores e descrição deste aspeto, D é



, onde G_1 é N, C-H ou C-R_M; G_2 é 

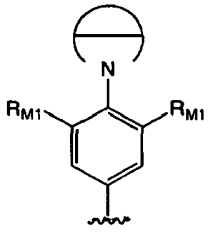
, onde 

, R_M e g são como aqui definidos acima. Em particular de acordo com estes subgrupos, R_M é cada um independentemente fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo ou trifluorometoxi; g é 0, 1 ou 2; e 

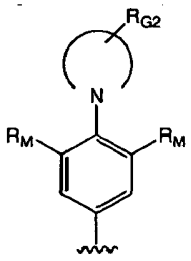
é 3-azabiciclo[3.2.0]hept-3-ilo, 2-azabiciclo[2.2.2]oct-2-ilo, 6-azaspiro[2.5]oct-6-ilo, octa-hidro-2H-isoindol-2-ilo, 3-azaspiro[5.5]undec-3-ilo, 1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-ilo ou 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-ilo. Em subgrupos adicionais de compostos D é 

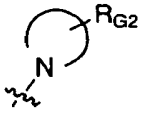
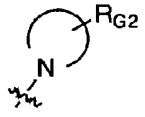
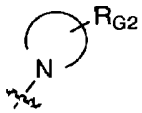
onde g é 0, 1 ou 2; R_M é cada um independentemente fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo ou trifluorometoxi; e 

é como definido acima. Em subgrupos adicionais de compostos D é



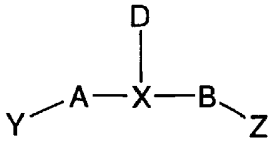
onde R_{M1} é cada um independentemente hidrogénio, fluoro, cloro ou metilo e  é como definido acima (*e.g.*, 3-azabiciclo[3.2.0]hept-3-ilo, octa-hidro-2H-isoindol-2-ilo, 2-azabiciclo[2.2.2]oct-2-ilo, 6-azaspiro[2.5]oct-6-ilo, 3-azaspiro[5.5]undec-3-ilo, 1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-ilo, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-ilo).

Noutros grupos de compostos de acordo com a Fórmula I_F e as concretizações anteriores e descrição deste aspeto, D é 

, onde  é um heterociclo monocíclico de 4-8 membros contendo azoto (*e.g.*, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo) substituído com um ou mais R_{G2}, onde R_{G2} em cada ocorrência é cada um independentemente halogéneo, -C(O)C_1-C_6alquilo, -C_1-C_6alquilo, -C_1-C_6haloalquilo, -O-C_1-C_6alquilo ou -O-C_1-C_6haloalquilo; e R_M é cada um independentemente halogéneo, -C_1-C_6alquilo, -C_1-C_6haloalquilo, -O-C_1-C_6alquilo ou -O-C_1-C_6haloalquilo. Em cada grupo de compostos de acordo com as concretizações anteriores  é azetidinilo, pirrolidinilo ou piperidinilo substituído com um ou dois R_{G2}, onde R_{G2} em cada ocorrência é cada um metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo, fluoro, cloro ou trifluorometilo; e R_M é cada um independentemente fluoro, cloro ou metilo. Por exemplo  é 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 2,6-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-(propan-2-il)piperidin-1-ilo, 4-fluoropiperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-(trifluorometil)piperidin-1-ilo, 4-

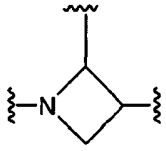
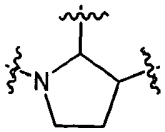
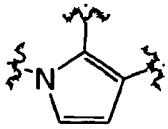
metilpiperidin-1-ilo, 4-*terc*-butilpiperidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo ou 3,3-dimetilazetidin-1-ilo.

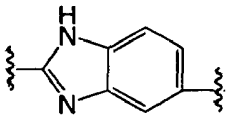
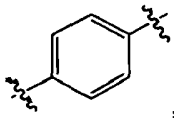
Ainda noutro aspeto, são aqui divulgados compostos de Fórmula I_G e seus sais farmaceuticamente aceitáveis,

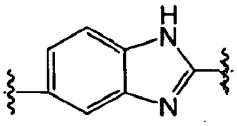
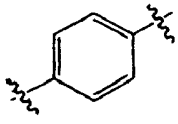


I_G

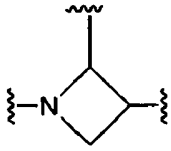
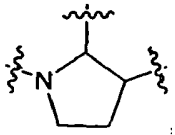
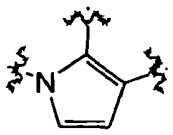
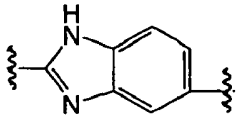
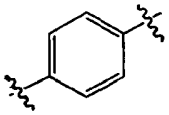
onde:

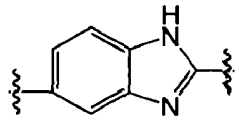
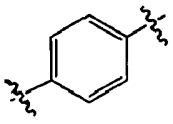
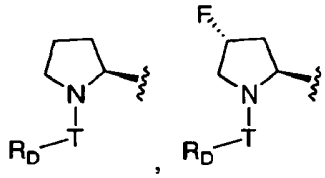
X é  ,  ou  , onde X está opcionalmente substituído com um ou mais R_A;

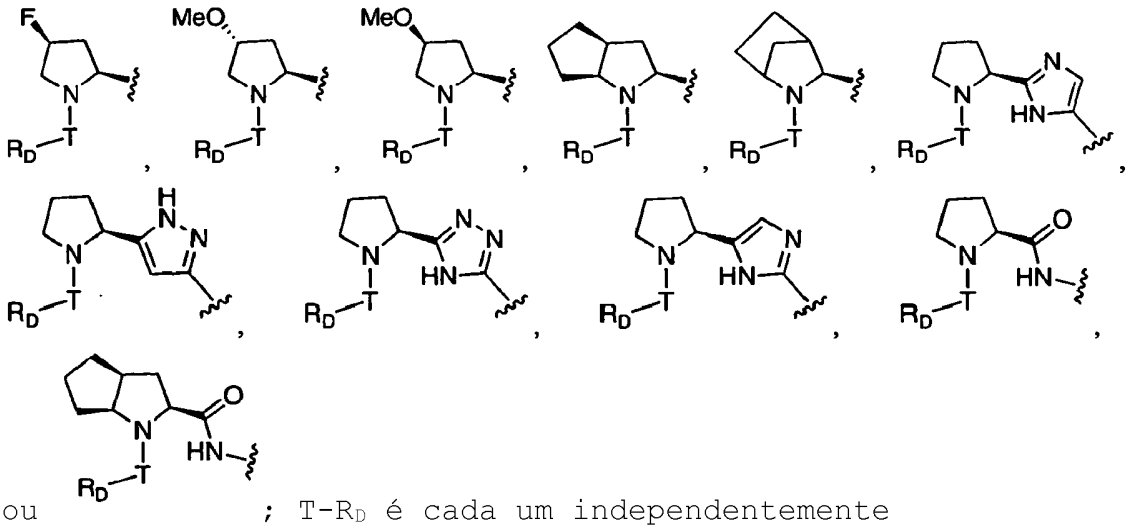
A é  ou  , onde A está opcionalmente substituído com um ou mais R_A;

B é  ou  , onde B está opcionalmente substituído com um ou mais R_A; e

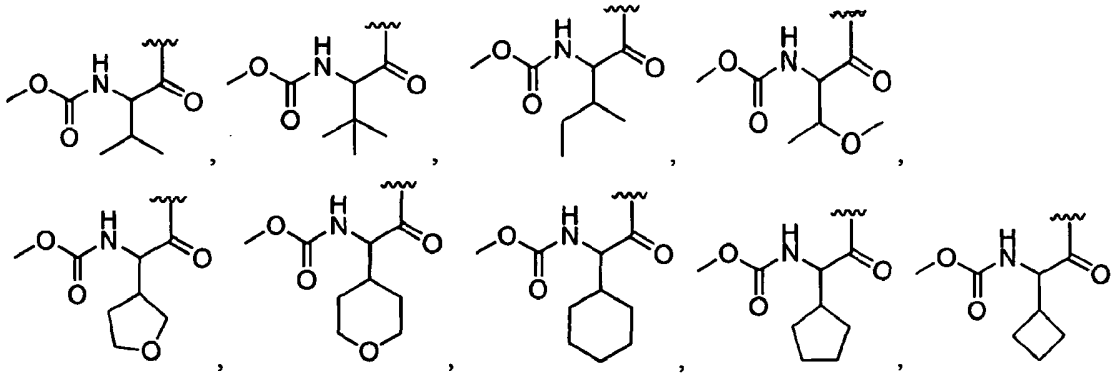
Y, Z, R_A e D são como aqui descrito acima (*e.g.*, como descrito para a Fórmula I, I_A, I_B, I_C, I_D, I_E ou I_F, preferivelmente como descrito para a Fórmula I_E).

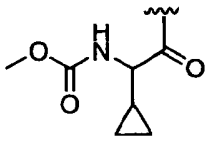
Numa concretização, este aspeto apresenta compostos de Fórmula I_G e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, onde: X é  ,  ou  ; A é  ou  , onde A está opcionalmente substituído com um R_A; B

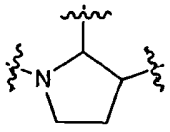
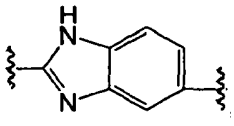
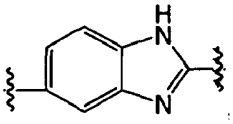
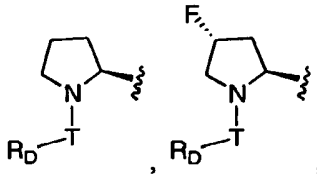
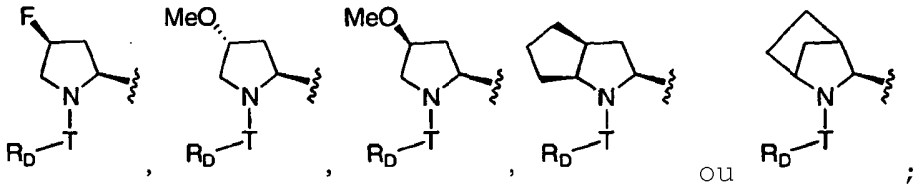
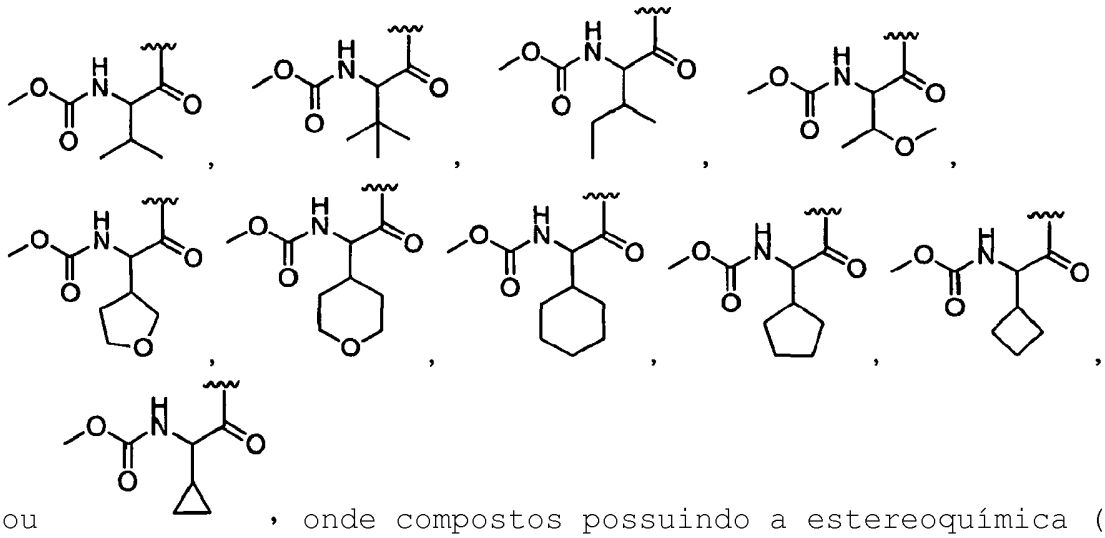
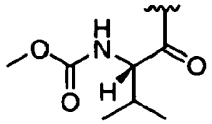
é  ou  , onde B está opcionalmente substituído com um R_A; R_A é halogéneo (*e.g.*, fluoro, cloro); L_S-R_E onde L_S é uma ligação simples e R_E é -C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metilo), -O-R_S (*e.g.*, -O-C_1-C_6alquilo, -OCH_3) ou -C_1-C_6alquilo opcionalmente substituído com um ou mais halogéneo (*e.g.*, -CF_3); ou L_S-R_E onde L_S é um C_1-C_6alquileno e R_E é -O-R_S (*e.g.*, -C_1-C_6alquil-O-C_1-C_6alquilo, -CH_2OCH_3); Y e Z cada um independentemente são  ,

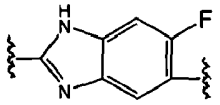
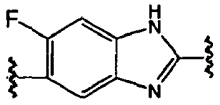
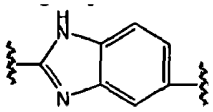
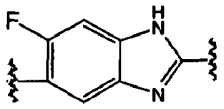
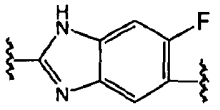
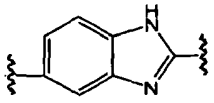
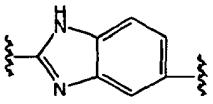
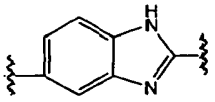


ou ; T-R_D é cada um independentemente



ou  ; e D é como aqui definido acima.

Noutra concretização, este aspeto apresenta compostos de Fórmula I_G e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, onde X é  ; A é  , onde A está opcionalmente substituído com um R_A; B é  , onde B está opcionalmente substituído com um R_A; R_A é halogéneo (*e.g.*, fluoro, cloro); L_S-R_E onde L_S é uma ligação simples e R_E é -C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metilo), -O-R_S (*e.g.*, -O-C_1-C_6alquilo, -OCH_3) ou -C_1-C_6alquilo opcionalmente substituído com um ou mais halogéneo (*e.g.*, -CF_3); ou L_S-R_E onde L_S é um C_1-C_6alquileno e R_E é -O-R_S (*e.g.*, -C_1-C_6alquil-O-C_1-C_6alquilo, -CH_2OCH_3); Y e Z cada um independentemente são  ,  , ou ; T-R_D é cada um independentemente  , ou , onde compostos possuindo a estereoquímica (S) (*e.g.*, ) são particularmente contemplados; e D é

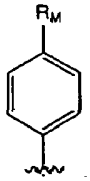
como aqui definido acima. Este subgrupo inclui compostos onde A e B estão ambos substituídos com um R_A; compostos onde A e B estão ambos substituídos com zero R_A; compostos onde A está substituído com um R_A e B está substituído com zero R_A; e compostos onde A está substituído com zero R_A e B está substituído com um R_A. Em particular, de acordo com este subgrupo são incluídos compostos onde A é  e B é  ; ou A é  e B é  ; ou A é  e B é  ; ou A é  e B é  .

De acordo com cada uma das concretizações anteriores e descrição deste aspeto da Fórmula I_G incluem-se grupos e subgrupos de compostos possuindo valores particulares para D. Em cada uma das concretizações anteriores estão incluídos grupos e subgrupos de compostos com os valores particulares seguintes para D:

Grupos de compostos de acordo com este aspeto incluem compostos onde D é C_6-C_{10}arilo (*e.g.*, fenilo, naftilo, indanilo) ou heteroarilo de 5 a 10 membros (piridinilo, tiazolilo, 4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, indazolilo, benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo) e D está substituído com um ou mais R_M. Subgrupos particulares de acordo com este aspeto e estas concretizações incluem compostos onde R_M é halogéneo (*e.g.*, fluoro, cloro, bromo); C_1-C_6alquilo (*e.g.*, *terc*-butilo); C_1-C_6alquilo substituído com um ou mais halogéneo (*e.g.*, CF_3); -O-C_1-C_6alquilo (*e.g.*, -O-CH_2CH_3); -O-C_1-C_6alquilo substituído em cada ocorrência com um ou mais halogéneo (*e.g.*, -O-CF_3, -O-CH_2CHF_2) ou -O-C_1-C_6alquilo (-O-$CH_2CH_2OCH_3$); -O-C_1-C_6alquilo (*e.g.*, -O-CH_2) substituído com um heterociclo de 3 a 12 membros opcionalmente substituído (*e.g.*, 3-etiloxetan-3-ilo, 1,3-dioxolan-4-ilo); -O-R_S onde R_S é um carbociclo ou heterociclo de 3 a 12 membros opcionalmente substituído (*e.g.*, ciclopentilo, ciclo-hexilo, fenilo, 1,3-

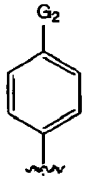
dioxan-5-ilo); $-N(R_S)C(O)R_S'$ onde R_S e R_S' cada um independentemente são C_1-C_6alquilo (*e.g.*, -N(t-Bu)C(O)Me); SF_5; $-SO_2R_S$ onde R_S é C_1-C_6alquilo (*e.g.*, $-SO_2Me$); ou C_3-C_{12}carbociclo (*e.g.*, ciclopropilo, ciclo-hexilo, fenilo). Outros subgrupos de acordo com esta concretização incluem compostos onde D é fenilo substituído com G_2 e opcionalmente substituído com um ou mais R_M, onde G_2 é um heterociclo de 3 a 12 membros (*e.g.*, piridinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidinilo, oxazolilo) onde o heterociclo está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, oxo, ciano, C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metilo), C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo (*e.g.*, CF_3), C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -O-C_1-C_6alquilo (*e.g.*, -O-CH_3), $-C(O)OR_S$ (*e.g.*, $-C(O)OCH_3$), $-C(O)R_S$ (*e.g.*, $-C(O)CH_3$), $-N(R_SR_S')$ ou L_4-G_3; R_M é halogéneo (*e.g.*, fluoro, cloro), alquilo (*e.g.*, metilo), haloalquilo (*e.g.*, CF_3) ou -O-C_1-C_6alquilo (*e.g.*, -O-CH_3); e L_4, G_3, R_S e R_S' são como aqui definidos acima.

Em certos grupos de compostos de acordo com a Fórmula I_G e as concretizações anteriores e descrição deste aspeto, D é



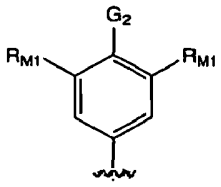
, onde R_M é fluoro, cloro, *terc*-butilo, $-O-CH_2CH_3$, $-O-CF_3$, $-O-CH_2CHF_2$, $-O-CH_2CH_2OCH_3$, -O-CH_2-(3-etiloxetan-3-ilo), -O-CH_2-(1,3-dioxolan-4-ilo), -O-ciclopentilo, -O-ciclo-hexilo, -O-fenilo, -O-(1,3-dioxan-5-ilo), ciclopropilo, ciclo-hexilo, fenilo, SF_5, $-SO_2Me$ ou -N(t-Bu)C(O)Me e D está opcionalmente substituído com um ou mais R_M adicionais, selecionados entre o grupo consistindo de halogéneo (*e.g.*, fluoro, cloro) ou C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metilo).

Noutros grupos de compostos de acordo com a Fórmula I_G e as concretizações anteriores e descrição deste aspeto, D é



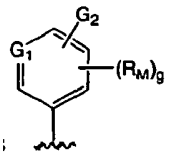
onde G_2 é piridinilo (*e.g.*, piridin-2-ilo), piperidin-1-ilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 2,6-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-(propan-2-il)piperidin-1-ilo,

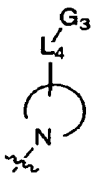
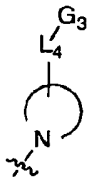
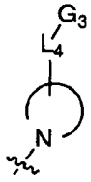
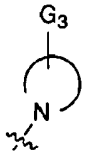
4-fluoropiperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-(trifluorometil)piperidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 4-*terc*-butilpiperidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, 3,3-dimetilazetidin-1-ilo ou oxazolilo (*e.g.*, 1,3-oxazol-2-ilo) e D está opcionalmente substituído com um ou mais R_M adicionais selecionados entre o grupo consistindo de halogéneo (*e.g.*, fluoro, cloro), ou C_1-C_6alquilo (*e.g.*, metilo). Em particular de acordo com estes grupos incluem-se compostos onde D é

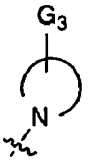


; G_2 é piperidin-1-ilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 2,6-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-(propan-2-il)piperidin-1-ilo, 4-fluoropiperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-(trifluorometil)piperidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 4-*terc*-butilpiperidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo ou 3,3-dimetilazetidin-1-ilo; e R_{M1} é cada um independentemente hidrogénio, fluoro, cloro ou metilo.

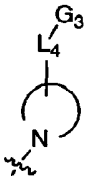
Noutros grupos de compostos de acordo com a Fórmula I_G e as concretizações anteriores e descrição deste aspeto, D é



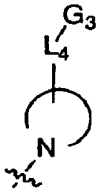
; onde G_1 é N, C-H ou C-R_M; G_2 é  onde  , R_M e g são como aqui definidos acima. Em particular de acordo com estes grupos, R_M é cada um independentemente fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo ou trifluorometoxi; g é 0, 1 ou 2; e  é como aqui definido acima. Em subgrupos adicionais L_4 é uma ligação; G_2 é  ; R_M é cada um independentemente fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo ou trifluorometoxi; e g é 0, 1 ou 2. Em



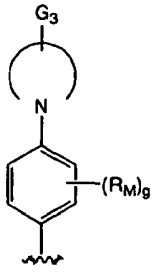
subgrupos particulares, é 3-fenilazetidin-1-ilo, 3-fenilpirrolidin-1-ilo, 4-fenilpiperazin-1-ilo, 4-fenilpiperidin-1-ilo, 4-fenil-3,6-di-hidropiridin-1(2H)-ilo, 4,4-difenilpiperidin-1-ilo, 4-acetil-4-fenilpiperidin-1-ilo, 4-(4-metoxifenil)piperidin-1-ilo, 4-(4-fluorofenil)piperidin-1-ilo ou 3-fenilpiperidin-1-ilo; R_M é cada um independentemente fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo ou trifluorometoxi; e g é 0, 1 ou 2. Noutros subgrupos L_4 é



C_1-C_6alquileno, -O- ou -S(O)$_2$-; G_2 é ; R_M é cada um independentemente fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo ou trifluorometoxi; e g é 0, 1 ou 2. Em



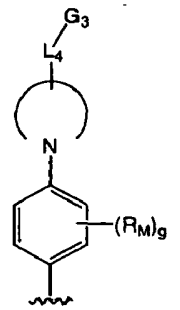
subgrupos particulares, é 4-tosilpiperazin-1-ilo, 4-fenoxipiperidin-1-ilo, 3-fenoxipirrolidin-1-ilo, 4-benzilpiperidin-1-ilo, 4-phenetilpiperidin-1-ilo ou 3-fenilpropil)piperidin-1-ilo; R_M é cada um independentemente fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo ou trifluorometoxi; e g é 0, 1 ou 2. Em subgrupos adicionais de



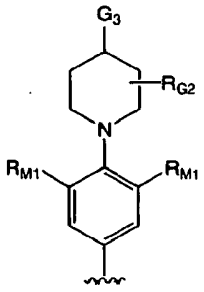
compostos D é , onde G_3 é fenilo opcionalmente substituído com um ou dois R_{G3}; g é 0, 1 ou 2; R_M é cada um independentemente fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo ou trifluorometoxi; e



e R_{G3} são como

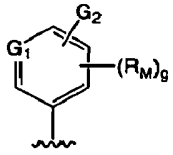


definidos acima. Noutros grupos de compostos D é , onde L_4 é C_1-C_6 alquileno, -O- ou -S(O)$_2$-; G_3 é fenilo opcionalmente substituído com um ou dois R_{G3}; g é 0, 1 ou 2; R_M é cada um independentemente fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo ou trifluorometoxi; e  e R_{G3} são como definidos acima. Em subgrupos adicionais de compostos D é

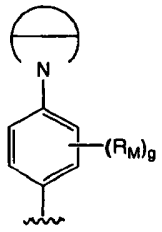
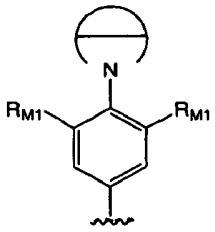


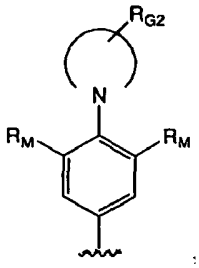
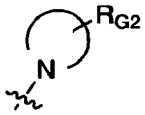
onde G_3 é fenilo opcionalmente substituído com um ou dois R_{G3} como aqui acima definido; R_{M1} é cada um independentemente hidrogénio, fluoro, cloro ou metilo; e R_{G2} é um substituinte opcional, como descrito acima, selecionado entre o grupo consistindo de -C(O)C_1-C_6alquilo, -C_1-C_6alquilo, -C_1-C_6haloalquilo, -O-C_1-C_6alquilo e -O-C_1-C_6haloalquilo.

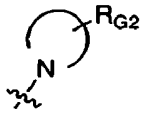
Noutros grupos de compostos de acordo com a Fórmula I_G e as concretizações anteriores e descrição deste aspeto, D é

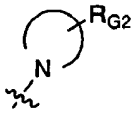


onde G_1 é N, C-H ou C-R_M; G_2 é  , onde  , R_M e g são como aqui definidos acima. Em particular de acordo com estes subgrupos, R_M é cada um independentemente fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo ou trifluorometoxi; g é 0, 1 ou 2; e  é 3-azabiciclo[3.2.0]hept-3-ilo, 2-azabiciclo[2.2.2]oct-2-ilo, 6-azaspiro[2.5]oct-6-ilo, octa-hidro-2H-isoindol-2-ilo, 3-azaspiro[5.5]undec-3-ilo, 1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-ilo ou 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-

ilo. Em subgrupos adicionais de compostos D é  , onde g é 0, 1 ou 2; R_M é cada um independentemente fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo ou trifluorometoxi; e  é como definido acima. Em subgrupos adicionais de compostos D é  onde R_{M1} é cada um independentemente hidrogénio, fluoro, cloro ou metilo e  é como definido acima (*e.g.*, 3-azabiciclo[3.2.0]hept-3-ilo, octa-hidro-2H-isoindol-2-ilo, 2-azabiciclo[2.2.2]oct-2-ilo, 6-azaspiro[2.5]oct-6-ilo, 3-azaspiro[5.5]undec-3-ilo, 1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-ilo, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-ilo).

Noutros grupos de compostos de acordo com a Fórmula I_G e as concretizações anteriores e descrição deste aspeto, D é  , onde  é um heterociclo monocíclico de 4-8 membros contendo azoto (*e.g.*, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo) substituído com um ou mais R_{G2}, onde R_{G2} em cada ocorrência é cada um independentemente halogéneo, -C(O)C_1-C_6alquilo, -C_1-C_6alquilo, -C_1-C_6haloalquilo, -O-C_1-C_6alquilo ou -O-C_1-C_6haloalquilo; e R_M é cada um independentemente halogéneo, -C_1-C_6alquilo, -C_1-C_6haloalquilo, -O-C_1-C_6alquilo ou -O-C_1-C_6haloalquilo. Em cada grupo de



compostos de acordo com as concretizações anteriores, é azetidinilo, pirrolidinilo ou piperidinilo substituído com um ou dois R_{G2}, onde R_{G2} em cada ocorrência é cada um metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo, fluoro, cloro ou trifluorometilo; e R_M é cada um independentemente fluoro, cloro ou metilo. Por exemplo  é 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 2,6-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-(propan-2-il)piperidin-1-ilo, 4-fluoropiperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-(trifluorometil)piperidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 4-*terc*-butilpiperidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo ou 3,3-dimetilazetidin-1-ilo.

São também aqui divulgados compostos de Fórmulas I_E, I_F e I_G como aqui descritos (incluindo cada uma das concretizações aqui descritas abaixo) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, onde:

R_E é selecionado independentemente em cada ocorrência entre -O-R_S, -S-R_S, -C(O)R_S, -OC(O)R_S,-C(O)OR_S, -N($R_S$$R_S$'), -S(O)$R_S$, -$SO_2R_S$, -C(O)N($R_S$$R_S$'), -N($R_S$)C(O)$R_S$', -N($R_S$)C(O)N($R_S$'$R_S$"), -N($R_S$)$SO_2R_S$', -$SO_2$N($R_S$$R_S$'), -N($R_S$)$SO_2$N($R_S$'$R_S$"), -N($R_S$)S(O)N($R_S$'$R_S$"), -OS(O)-$R_S$, -OS(O)$_2$-$R_S$, -S(O)$_2OR_S$, -S(O)O$R_S$, -OC(O)O$R_S$, -N($R_S$)C(O)O$R_S$', -OC(O)N($R_S$$R_S$'), -N($R_S$)S(O)-$R_S$', -S(O)N($R_S$$R_S$'), -P(O)($OR_S$)$_2$, =C($R_S$$R_S$') ou -C(O)N($R_S$)C(O)-$R_S$'; ou C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo ou C_2-C_6alcinilo, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo ou ciano; ou C_3-C_{12}carbociclo ou heterociclo de 3 a 12 membros, cada um dos quais independentemente está opcionalmente substituído em cada ocorrência com um ou mais substituintes selecionados entre halogéneo, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, trimetilsililo, C_1-C_6alquilo, C_2-C_6alcenilo, C_2-C_6alcinilo, C_1-C_6haloalquilo,

C_2-C_6haloalcenilo, C_2-C_6haloalcinilo, -O-R_S, -S-R_S, -C(O)R_S, -C(O)OR_S ou -N($R_S$$R_S$').

Os compostos aqui descritos podem ser utilizados na forma de sais. Dependendo do composto particular, um sal de um composto pode ser vantajoso devido a uma ou mais propriedades físicas do sal, tais como estabilidade farmacêutica melhorada sob certas condições ou solubilidade desejada em água ou óleo. Em alguns casos, um sal de um composto pode ser útil para o isolamento ou purificação do composto.

Quando um sal se destina a ser administrado a um paciente, preferivelmente o sal é farmaceuticamente aceitável. Sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, sais de adição de ácido, sais de adição de base e sais de metal alcalino.

Sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis podem ser preparados a partir de ácidos inorgânicos ou orgânicos. Exemplos ácidos inorgânicos adequados incluem, mas não estão limitados a, ácido clorídrico, bromídrico, iodídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico e fosfórico. Exemplos de ácidos orgânicos adequados incluem, mas não estão limitados a, classes de ácidos orgânicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos e sulfónicos. Exemplos específicos de ácidos orgânicos adequados incluem acetato, trifluoroacetato, formato, propionato, sucinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonate (pamoato), metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, pantotenato, toluenossulfonato, 2-hidroxietanossulfonato, sufanilato, ciclo-hexilaminossulfonato, ácido algénico, ácido b-hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, bissulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glico-heptanoato, glicerofosfato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalenossulfonato, oxalato, palmato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilato e undecanoato.

Sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, sais metálicos e sais orgânicos. Exemplos não limitantes de sais metálicos adequados incluem sais de metal alcalino (grupo Ia), sais de metal alcalinoterroso (grupo IIa) e outros sais de metal farmaceuticamente aceitáveis. Estes sais podem ser preparados, sem limitação, a partir de alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio ou zinco. Exemplos não limitantes de sais orgânicos adequados podem ser preparados a partir de aminas terciárias e amina quaternária, tais como trometamina, dietilamina, N,N'-dibenziletilenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina) e procaína. Grupos contendo azoto básico podem ser quaternizados com agentes tais como halogenetos de alquilo (*e.g.*, cloretos/brometos/iodetos de metilo, etilo, propilo, butilo, decilo, laurilo, miristilo e estearilo), sulfatos de dialquilo (*e.g.*, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo e diamilo), halogenetos de aralquilo (*e.g.*, brometos de benzilo e fenetilo) e outros.

Os compostos ou sais aqui descritos podem existir na forma de solvatos, tais como com água (*i.e.*, hidratos), ou com solventes orgânicos (*e.g.*, com metanol, etanol ou acetonitrilo, para formar, respetivamente, metanolato, etanolato ou acetonitrilato).

Os compostos ou sais aqui descritos podem também ser utilizados na forma de pró-fármacos. Alguns pró-fármacos são ésteres alifáticos ou aromáticos derivados de grupos ácidos nos compostos aqui descritos. Outros são ésteres alifáticos ou aromáticos de grupos hidroxilo ou amino nos compostos aqui descritos. Pró-fármacos de fosfato de grupos hidroxilo são pró-fármacos preferidos.

Os compostos aqui descritos podem compreender átomos de carbono substituídos assimetricamente conhecidos como centros quirais. Estes compostos podem existir, sem limitação, como estereoisómeros individuais (*e.g.*, enantiómeros individuais ou diastereómeros individuais), misturas de estereoisómeros (*e.g.* uma mistura de enantiómeros ou diastereómeros), ou misturas racémicas. Compostos aqui identificados como estereoisómeros

individuais pretendem descrever compostos que estão presentes numa forma que está substancialmente isenta de outros estereoisómeros (*e.g.*, substancialmente isenta de outros enantiómeros ou diastereómeros). Por "substancialmente isenta," significa que pelo menos 80% do composto numa composição são o estereoisómero descrito; preferivelmente, pelo menos 90% do composto numa composição são o estereoisómero descrito; e mais preferivelmente, pelo menos 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% do composto numa composição são o estereoisómero descrito. Onde a estereoquímica de um carbono quiral não está especificada na estrutura química de um composto, a estrutura química pretende abranger compostos contendo qualquer estereoisómero do centro quiral.

Estereoisómeros individuais dos compostos aqui descritos podem ser preparados utilizando uma variedade de métodos conhecidos na especialidade. Estes métodos incluem, mas não estão limitados a, síntese estereoespecífica, separação cromatográfica de diastereómeros, resolução cromatográfica de enantiómeros, conversão de enantiómeros numa mistura enantiomérica em diastereómeros seguindo-se separação cromatográfica dos diastereómeros e regeneração dos enantiómeros individuais, e resolução enzimática.

A síntese estereoespecífica envolve tipicamente a utilização de materiais opticamente puros (enantiomericamente puros) ou substancialmente opticamente puros apropriados e reações de síntese que não causam racemização ou inversão da estereoquímica nos centros quirais. Misturas de estereoisómeros de compostos, incluindo misturas racémicas, resultantes de uma reação de síntese podem ser separadas, por exemplo, por técnicas cromatográficas como reconhecido pelas pessoas competentes na especialidade. A resolução cromatográfica de enantiómeros pode ser realizada utilizando resinas de cromatografia quirais, muitas das quais estão disponíveis comercialmente. Num exemplo não limitante, o racemato é colocado em solução e carregado na coluna contendo uma fase estacionária quiral. Os enantiómeros podem depois ser separados por HPLC.

A resolução de enantiómeros pode também ser realizada por conversão de enantiómeros numa mistura em diastereómeros por

reação com auxiliares quirais. Os diastereómeros resultantes podem ser separados por cromatografia de coluna ou cristalização/recristalização. Esta técnica é útil quando os compostos a separar contêm um grupo carboxilo, amino ou hidroxilo que formarão um sal ou ligação covalente com o auxiliar quiral. Exemplos não limitantes de auxiliares quirais adequados incluem aminoácidos, ácidos carboxílicos orgânicos ou ácidos organossulfónicos quiralmente puros. Uma vez separados os diastereómeros por cromatografia, os enantiómeros individuais podem ser regenerados. Frequentemente, o auxiliar quiral pode ser recuperado e utilizado outra vez.

Enzimas, tais como esterases, fosfatases ou lipases, podem ser úteis para a resolução de derivados de enantiómeros numa mistura enantiomérica. Por exemplo, um derivado de éster e um grupo carboxilo nos compostos a separar podem ser tratados com uma enzima que seletivamente hidrolisa apenas um dos enantiómeros na mistura. O ácido enantiomericamente puro resultante pode depois ser separado do éster não hidrolisado.

Alternativamente, podem-se preparar sais de enantiómeros numa mistura utilizando qualquer método adequado conhecido na especialidade, incluindo tratamento do ácido carboxílico com uma base opticamente pura adequada, tal como alcaloides ou fenetilamina, seguindo-se precipitação ou cristalização/recristalização dos sais enantiomericamente puros. Métodos adequados para a resolução/separação de uma mistura de estereoisómeros, incluindo misturas racémicas, podem ser encontrados em ENANTIOMERS, RACEMATES, AND RESOLUTIONS (Jacques *et al.*, 1981, John Wiley and Sons, New York, NY).

Um composto aqui descrito pode possuir uma ou mais ligações duplas carbono-carbono insaturadas. Pretende-se que todos os isómeros de ligação dupla, tais como os isómeros cis (Z) e trans (E), e suas misturas, estejam abrangidos dentro do âmbito de um composto enunciado a não ser que especificado de outro modo. Adicionalmente, quando um composto existe em várias formas tautoméricas, um composto enunciado não está limitado a um qualquer tautómero, mas em vez disso pretende abranger todas as formas tautoméricas.

Certos compostos aqui descritos podem existir em diferentes formas conformacionais estáveis que podem ser separáveis. A assimetria torsional devida a rotações restringidas em torno de uma ligação simples assimétrica, por exemplo por causa de impedimento estereoquímico ou tensão do anel, podem permitir a separação de diferentes isómeros conformacionais. Pretende-se que sejam aqui divulgados cada um dos isómeros conformacionais destes compostos e suas misturas.

Certos compostos aqui descritos podem também existir em forma "*zwitteriónica*" e pretende-se que sejam aqui divulgadas cada uma das formas *zwitteriónicas* destes compostos e suas misturas.

Os compostos são geralmente aqui descritos utilizando a nomenclatura padrão. Para um composto enunciado possuindo centro(s) assimétrico(s), deverá ser entendido que são abrangidos todos os estereoisómeros do composto e suas misturas, a não ser que especificado de outro modo. Exemplos não limitantes de estereoisómeros incluem enantiómeros, diastereómeros e isómeros cis e trans. Quando um composto enunciado existe em várias formas tautoméricas, pretende-se que o composto abranja todas as formas tautoméricas. Certos compostos são aqui descritos utilizando fórmulas gerais que incluem variáveis (*e.g.*, A, B, D, X, L_1, L_2, L_3, Y, Z, T, R_A ou R_B). A não ser que especificado de outro modo, cada variável numa destas fórmulas é definida independentemente de qualquer outra variável, e qualquer variável que ocorre mais do que uma vez numa fórmula é definida independentemente em cada ocorrência. Se as porções são descritas como sendo selecionadas "independentemente" entre um grupo, cada porção é selecionada independentemente da outra. Por conseguinte, cada porção pode ser idêntica ou diferente de qualquer outra porção ou porções.

O número de átomos de carbono numa porção hidrocarbilo pode ser indicado pelo prefixo "C_x-C_y," onde x é o número mínimo e y é o número máximo de átomos de carbono na porção. Assim, por exemplo, "C_1-C_6alquilo" refere-se a um substituinte alquilo contendo de 1 a 6 átomos de carbono. Como ilustração adicional, C_3-C_6cicloalquilo significa um anel hidrocarbilo saturado contendo de 3 a 6 átomos de carbono no anel. Um prefixo ligado a um substituinte de múltiplos componentes aplica-se apenas ao

primeiro componente que imediatamente se segue ao prefixo. Para ilustrar, o termo "carbociclilalquilo" contém dois componentes: carbociclilo e alquilo. Assim, por exemplo, C_3-C_6carbociclilC_1-C_6alquilo refere-se a um C_3-C_6carbociclilo apenso à porção molecular principal através de um grupo C_1-C_6alquilo.

A não ser que especificado de outro modo, quando um elemento de ligação liga dois outros elementos numa estrutura química representada, o componente descrito mais à esquerda do elemento de ligação está ligado ao elemento à esquerda na estrutura representada, e o componente descrito mais à direita do elemento de ligação está ligado ao elemento à direita na estrutura representada. Para ilustrar, se a estrutura química é -L_S-M-L_S'- e M é -N(R_B)S(O)-, então a estrutura química é -L_S-N(R_B)S(O)-L_S'-.

Se um elemento de ligação numa estrutura representada é uma ligação, então o elemento à esquerda do elemento de ligação está ligado diretamente ao elemento à direita do elemento de ligação através de uma ligação covalente. Por exemplo, se uma estrutura química é representada como -L_S-M-L_S'- e M é selecionado como uma ligação, então a estrutura química será -L_S-L_S'-. Se dois ou mais elementos de ligação adjacentes numa estrutura representada são ligações, então o elemento à esquerda destes elementos de ligação está ligado diretamente ao elemento à direita destes elementos de ligação através de uma ligação covalente. Por exemplo, se uma estrutura química é representada como -L_S-M-L_S'-M'-L_S"-, e M e L_S' são selecionados como ligações, então a estrutura química será -L_S-M'-L_S"-. Do mesmo modo, se uma estrutura química é representada como -L_S-M-L_S'-M'-L_S"-, e M, L_S' e M' são ligações, então a estrutura química será -L_S-L_S"-.

Quando uma fórmula química é utilizada para descrever uma porção, o tracejado(s) indica a parte da porção que tem a valência(s) livre.

Se uma porção é descrita como estando "opcionalmente substituída", a porção pode estar quer substituída quer não substituída. Se uma porção é descrita como estando opcionalmente substituída com até um número particular de

radicais não hidrogénio, essa porção pode estar quer não substituída quer substituída com até esse número particular de radicais não hidrogénio ou até ao número máximo de posições substituíveis na molécula, o que for menor. Assim, por exemplo, se uma porção é descrita como um heterociclo opcionalmente substituído com até três radicais não hidrogénio, então qualquer heterociclo com menos de três posições substituíveis estará opcionalmente substituído apenas com até tantos radicais não hidrogénio quantos as posições substituíveis do heterociclo. Para ilustrar, tetrazolilo (que possui apenas uma posição substituível) estará opcionalmente substituído com até um radical não hidrogénio. Para ilustrar adicionalmente, se um azoto de amino é descrito como estando opcionalmente substituído com até dois radicais não hidrogénio, então um azoto de amino primário estará opcionalmente substituído com até dois radicais não hidrogénio, enquanto um azoto de amino secundário estará opcionalmente substituído apenas com até um radical não hidrogénio.

Quando uma porção está substituída com oxo ou tioxo, isto significa que a porção contém um átomo de carbono ligado covalentemente a pelo menos dois hidrogénios (*e.g.*, CH_2), e os dois radicais hidrogénio estão substituídos por oxo ou tioxo para formar C=O ou C=S, respetivamente.

O termo "alcenilo" significa uma cadeia hidrocarbilo linear ou ramificada contendo uma ou mais ligações duplas. Cada ligação dupla carbono-carbono pode ter geometria quer cis quer trans na porção alcenilo, em relação aos grupos substituídos nos carbonos da ligação dupla. Exemplos não limitantes de grupos alcenilo incluem etenilo (vinilo), 2-propenilo, 3-propenilo, 1,4-pentadienilo, 1,4-butadienilo, 1-butenilo, 2-butenilo e 3-butenilo.

O termo "alcenileno" refere-se a uma cadeia de hidrocarbilo insaturada bivalente que pode ser linear ou ramificada e que possui pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Exemplos não limitantes de grupos alcenileno incluem -C(H)=C(H)-, -C(H)=C(H)-CH_2-, -C(H)=C(H)-CH_2-CH_2-, -CH_2-C(H)=C(H)-CH_2-, -C(H)=C(H)-CH(CH_3)- e -CH_2-C(H)=C(H)-CH(CH_2CH_3)-.

O termo "alquilo" significa uma cadeia hidrocarbilo saturada linear ou ramificada. Exemplos não limitantes de grupos alquilo incluem metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, isoamilo e hexilo.

O termo "alquileno" designa uma cadeia hidrocarbilo saturada bivalente que pode ser linear ou ramificada. Exemplos representativos de alquileno incluem, mas não estão limitados a, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ e $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$.

O termo "alcinilo" significa uma cadeia hidrocarbilo linear ou ramificada contendo uma ou mais ligações triplas. Exemplos não limitantes de alcinilo incluem etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-propinilo, decinilo, 1-butinilo, 2-butinilo e 3-butinilo.

O termo "alcinileno" refere-se a um grupo hidrocarboneto insaturado bivalente que pode ser linear ou ramificado e que possui pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Grupos alcinileno representativos incluem, a título de exemplo, $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-C\equiv C-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$, $-C\equiv C-CH(CH_3)-$, e $-CH_2-C\equiv C-CH(CH_2CH_3)-$.

O termo "carbociclo" ou "carbocíclico" ou "carbociclilo" refere-se a um sistema de anel saturado (*e.g.*, "cicloalquilo"), parcialmente saturado (*e.g.*, "cicloalcenilo" ou "cicloalcinilo") ou completamente insaturado (*e.g.*, "arilo") contendo zero heteroátomos como átomos de anel. "Átomos de anel" ou "membros de anel" são os átomos ligados em conjunto para formar o anel ou anéis. Um carbociclilo pode ser, sem limitação, um anel simples, dois anéis fundidos ou anéis com ponte ou espiro. Um carbociclilo substituído pode ter a geometria quer cis quer trans. Exemplos representativos de grupos carbociclilo incluem, mas não estão limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclo-octilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclo-hexadienilo, adamantilo, deca-hidronaftalenilo, octa-hidroindenilo, ciclo-hexenilo, fenilo, naftilo, indanilo, 1,2,3,4-tetra-hidronaftilo, indenilo, isoindenilo, decalinilo e norpinanilo. Um grupo carbociclo pode estar ligado à porção molecular principal através de qualquer átomo de anel de

carbono substituível. Onde um grupo carbociclo é uma porção bivalente ligando dois outros elementos numa estrutura química representada (tal como A na Fórmula I), o grupo carbociclo pode estar ligado aos dois outros elementos através de quaisquer dois átomos de anel substituíveis. Do mesmo modo, onde um grupo carbociclo é uma porção trivalente ligando três outros elementos numa estrutura química representada (tal como X na Fórmula I), o grupo carbociclo pode estar ligado aos três outros elementos através de quaisquer três átomos de anel substituíveis, respetivamente.

O termo "carbociclilalquilo" refere-se a um grupo carbociclilo apenso à porção molecular principal através de um grupo alquileno. Por exemplo, C_3-C_6carbociclilC_1-C_6alquilo refere-se a um grupo C_3-C_6carbociclilo apenso à porção molecular principal através de C_1-C_6alquileno.

O termo "cicloalcenilo" refere-se a uma porção carbociclilo parcialmente insaturada não aromática possuindo zero heteroátomos como membros do anel. Exemplos de grupos cicloalcenilo representativos incluem, mas não estão limitados a, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclo-hexenilo e octa-hidronaftalenilo.

O termo "cicloalquilo" refere-se a um grupo carbociclilo saturado contendo zero heteroátomos como membros do anel. Exemplos não limitantes de cicloalquilos incluem ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclo-octilo, decalinilo e norpinanilo.

O prefixo "halo" indica que o substituinte ao qual o prefixo está ligado está substituído com um ou mais radicais halogéneo selecionados independentemente. Por exemplo, "C_1-C_6haloalquilo" significa um substituinte C_1-C_6alquilo onde um ou mais átomos de hidrogénio estão substituídos por radicais halogéneo selecionados independentemente. Exemplos não limitantes de C_1-C_6haloalquilo incluem clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, e 1,1,1-trifluoroetilo. Deverá ser reconhecido que se um substituinte está substituído com mais do que um radical halogéneo, esses radicais halogéneo podem ser idênticos ou diferentes (a não ser que declarado de outro modo).

O termo "heterociclo" ou "heterociclo" ou "heterociclilo" refere-se a um sistema de anel saturado (*e.g.*, "heterocicloalquilo"), parcialmente insaturado (*e.g.*, "heterocicloalcenilo" ou "heterocicloalcinilo") ou completamente insaturado (*e.g.*, "heteroarilo") onde pelo menos um dos átomos de anel é um heteroátomo (*i.e.*, azoto, oxigénio ou enxofre), com os restantes átomos de anel sendo selecionados independentemente entre o grupo consistindo de carbono, azoto, oxigénio e enxofre. Um heterociclo pode ser, sem limitação, um anel simples, dois anéis fundidos ou anéis com ponte ou espiro. Um grupo heterociclo pode estar ligado à porção molecular principal através de qualquer átomo(s) de carbono ou azoto substituíveis no grupo. Onde um grupo heterociclo é uma porção bivalente que liga dois outros elementos numa estrutura química representada (tal como A na Fórmula I), o grupo heterociclo pode estar ligado aos dois outros elementos através de quaisquer átomos de anel substituíveis. Do mesmo modo, onde um grupo heterociclo é uma porção trivalente que liga três outros elementos numa estrutura química representada (tal como X na Fórmula I), o grupo heterociclo pode estar ligado aos três outros elementos através de quaisquer três átomos de anel substituíveis, respetivamente.

Um heterociclilo pode ser, sem limitação, um monociclo que contém um anel simples. Exemplos não limitantes de monociclos incluem furanilo, di-hidrofuranilo, tetra-hidrofuranilo, pirrolilo, isopirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, isoimidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, ditiolilo, oxatiolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiodiazolilo, oxatiazolilo, oxadiazolilo (incluindo 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo (também conhecido como "azoximilo"), 1,2,5-oxadiazolilo (também conhecido como "furazanilo") e 1,3,4-oxadiazolilo), oxatriazolilo (incluindo 1,2,3,4-oxatriazolilo e 1,2,3,5-oxatriazolilo), dioxazolilo (incluindo 1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo e 1,3,4-dioxazolilo), oxatiolanilo, piranilo (incluindo 1,2-piranilo e 1,4-piranilo), di-hidropiranilo, piridinilo, piperidinilo, diazinilo (incluindo piridazinilo

(também conhecido como "1,2-diazinilo"), pirimidinilo (também conhecido como "1,3-diazinilo"), e pirazinilo (também conhecido como "1,4-diazinilo")), piperazinilo, triazinilo (incluindo s-triazinilo (também conhecido como "1,3,5-triazinilo"), as-triazinilo (também conhecido como 1,2,4-triazinil) e v-triazinilo (também conhecido como "1,2,3-triazinilo), oxazinilo (incluindo 1,2,3-oxazinilo, 1,3,2-oxazinilo, 1,3,6-oxazinilo (também conhecido como "pentoxazolilo"), 1,2,6-oxazinilo e 1,4-oxazinilo), isoxazinilo (incluindo o-isoxazinilo e p-isoxazinilo), oxazolidinilo, isoxazolidinilo, oxatiazinilo (incluindo 1,2,5-oxatiazinilo ou 1,2,6-oxatiazinilo), oxadiazinilo (incluindo 1,4,2-oxadiazinilo e 1,3,5,2-oxadiazinilo), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, tiomorfolinilo e diazepinilo.

Um heterociclilo pode também ser, sem limitação, um biciclo contendo dois anéis fundidos, tal como, por exemplo, naftiridinilo (incluindo [1,8]-naftiridinilo e [1,6]-naftiridinilo), tiazolpirimidinilo, tienopirimidinilo, pirimidopirimidinilo, piridopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, indolizinilo, pirindinilo, piranopirrolilo, 4H-quinolizinilo, purinilo, piridopiridinilo (incluindo pirido[3,4-b]-piridinilo, pirido[3,2-b]-piridinilo e pirido[4,3-b]-piridinilo), piridopirimidina e pteridinilo. Outros exemplos não limitantes de heterociclos de anel fundido incluem heterociclilos fundidos com benzo, tais como indolilo, isoindolilo, indoleninilo (também conhecido como "pseudoindolilo"), isoindazolilo (também conhecido como "benzopirazolilo" ou indazolilo), benzazinilo (incluindo quinolinilo (também conhecido como "1-benzazinilo") e isoquinolinilo (também conhecido como "2-benzazinilo")), benzimidazolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, benzodiazinilo (incluindo cinolinilo (também conhecido como "1,2-benzodiazinilo") e quinazolinilo (também conhecido como "1,3-benzodiazinilo")), benzopiranilo (incluindo "cromenilo" e "isocromenilo"), benzotiopiranilo (também conhecido como "tiocromenilo"), benzoxazolilo, indoxazinilo (também conhecido como "benzisoxazolilo"), antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo (também conhecido como "cumaronilo"), isobenzofuranilo, benzotienilo (também conhecido como "benzotiofenilo", "tionaftenilo" e "benzotiofuranilo"), isobenzotienilo (também conhecido como

"isobenzotiofenilo", "isotionaftenilo" e "isobenzotiofuranilo"), benzotiazolilo, 4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo (incluindo 1,3,2-benzoxazinilo, 1,4,2-benzoxazinilo, 2,3,1-benzoxazinilo e 3,1,4-benzoxazinilo), benzisoxazinilo (incluindo 1,2-benzisoxazinilo e 1,4-benzisoxazinilo), e tetra-hidroisoquinolinilo.

Um heterociclilo pode também ser, sem limitação, um sistema de anel espiro, tal como, por exemplo, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decanilo.

Um heterociclilo pode compreender um ou mais átomos de enxofre como membros do anel; e, em alguns casos, o(s) átomo(s) de enxofre está(ão) oxidado(s) em SO ou SO_2. O(s) heteroátomo(s) de azoto num heterociclilo pode(m) ou não estar quaternizado(s), e pode(m) ou não estar oxidado(s) em N-óxido. Adicionalmente, o(s) heteroátomo(s) de azoto pode(m) ou não estar N-protegido(s).

Um heterociclo ou carbociclo pode estar adicionalmente substituído. A não ser que especificado, o termo "substituído" refere-se à substituição por substituição independente de um, dois ou três ou mais dos átomos de hidrogénio por substituintes incluindo, mas não limitados a, -F, -Cl, -Br, -I, hidroxi, hidroxilo protegido, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, $-NH_2$, amino protegido, oxo, tioxo, -NH-C_1-C_{12}-alquilo, -NH-C_2-C_8-alcenilo, -NH-C_2-C_8-alcinilo, -NH-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterocicloalquilo, -dialquilamino, -diarilamino, -di-heteroarilamino, -O-C_1-C_{12}-alquilo, -O-C_2-C_8-alcenilo, -O-C_2-C_8-alcinilo, -O-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocicloalquilo, -C(O)-C_1-C_{12}-alquilo, -C(O)-C_2-C_8-alcenilo, -C(O)-C_2-C_8-alcinilo, -C(O)-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocicloalquilo, $-CONH_2$, -CONH-C_1-C_{12}-alquilo, -CONH-C_2-C_8-alcenilo, -CONH-C_2-C_8-alcinilo, -CONH-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterocicloalquilo, -OCO_2-C_1-C_{12}-alquilo, -OCO_2-C_2-C_8-alcenilo, -OCO_2-C_2-C_8-alcinilo, -OCO_2-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -OCO_2-arilo, -OCO_2-heteroarilo, -OCO_2-heterocicloalquilo, $-OCONH_2$, -OCONH-C_1-C_{12}-alquilo, -OCONH-C_2-C_8-alcenilo, -OCONH-C_2-C_8-alcinilo,

-OCONH-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -OCONH-arilo, -OCONH-heteroarilo, -OCONH-heterocicloalquilo, -NHC(O)-C_1-C_{12}-alquilo, -NHC(O)-C_2-C_8-alcenilo, -NHC(O)-C_2-C_8-alcinilo, -NHC(O)-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterocicloalquilo, -NHCO$_2$-C_1-C_{12}-alquilo, -NHCO$_2$-C_2-C_8-alcenilo, -NHCO$_2$-C_2-C_8-alcinilo, -NHCO$_2$-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -NHCO$_2$-arilo, -NHCO$_2$-heteroarilo, -NHCO$_2$-heterocicloalquilo, -NHC(O)NH$_2$, -NHC(O)NH-C_1-C_{12}-alquilo, -NHC(O)NH-C_2-C_8-alcenilo, -NHC(O)NH-C_2-C_8-alcinilo, -NHC(O)NH-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterocicloalquilo, -NHC(S)NH$_2$, -NHC(S)NH-C_1-C_{12}-alquilo, -NHC(S)NH-C_2-C_8-alcenilo, -NHC(S)NH-C_2-C_8-alcinilo, -NHC(S)NH-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)NH$_2$, -NHC(NH)NH-C_1-C_{12}-alquilo, -NHC(NH)NH-C_2-C_8-alcenilo, -NHC(NH)NH-C_2-C_8-alcinilo, -NHC(NH)NH-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)-C_1-C_{12}-alquilo, -NHC(NH)-C_2-C_8-alcenilo, -NHC(NH)-C_2-C_8-alcinilo, -NHC(NH)-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -NHC(NH)-arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)-heterocicloalquilo, -C(NH)NH-C_1-C_{12}-alquilo, -C(NH)NH-C_2-C_8-alcenilo, -C(NH)NH-C_2-C_8-alcinilo, -C(NH)NH-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterocicloalquilo, -S(O)-C_1-C_{12}-alquilo, -S(O)-C_2-C_8-alcenilo, -S(O)-C_2-C_8-alcinilo, -S(O)-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterocicloalquilo, -SO$_2$NH$_2$, -SO$_2$NH-C_1-C_{12}-alquilo, -SO$_2$NH-C_2-C_8-alcenilo, -SO$_2$NH-C_2-C_8-alcinilo, -SO$_2$NH-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -SO$_2$NH-arilo, -SO$_2$NH-heteroarilo, -SO$_2$NH-heterocicloalquilo, -NHSO$_2$-C_1-C_{12}-alquilo, -NHSO$_2$-C_2-C_8-alcenilo, -NHSO$_2$-C_2-C_8-alcinilo, -NHSO$_2$-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -NHSO$_2$-arilo, -NHSO$_2$-heteroarilo, -NHSO$_2$-heterocicloalquilo, -CH$_2$NH$_2$, -CH$_2$SO$_2$CH$_3$, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -C_3-C_{12}-cicloalquilo, polialcoxialquilo, polialcoxi, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-C-C_{12}-alquilo, -S-C_2-C_8-alcenilo, -S-C_2-C_8-alcinilo, -S-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -S-arilo, -heteroarilo, -S-heterocicloalquilo ou metiltiometilo. É entendido que os arilos, heteroarilos, alquilos, e outros, podem estar adicionalmente substituídos.

Um grupo "alifático" é uma porção não aromática constituída de qualquer combinação de átomos de carbono, átomos

de hidrogénio, átomos de halogéneo, oxigénio, azoto ou outros átomos, e opcionalmente contém uma ou mais unidades de insaturação, *e.g.*, ligações duplas e/ou triplas. Exemplos de grupos alifáticos são grupos funcionais, tais como, O, OH, NH; NH_2, C(O), $S(O)_2$, C(O)O, C(O)NH, OC(O)O, OC(O)NH, $OC(O)NH_2$, $S(O)_2NH$, $S(O)_2NH_2$, $NHC(O)NH_2$, NHC(O)C(O)NH, $NHS(O)_2NH$, $NHS(O)_2NH_2$, $C(O)NHS(O)_2$, $C(O)NHS(O)_2NH$ ou $C(O)NHS(O)_2NH_2$, e outros, grupos compreendendo um ou mais grupos funcionais, hidrocarbonetos não aromáticos (opcionalmente substituídos), e grupos onde um ou mais carbonos de um hidrocarboneto não aromático (opcionalmente substituído) estão substituídos por um grupo funcional. Os átomos de carbono de um grupo alifático podem estar opcionalmente substituídos com oxo. Um grupo alifático pode ser de cadeia linear, ramificada ou cíclica e preferivelmente contém entre cerca de 1 e cerca de 24 átomos de carbono, mais tipicamente entre cerca de 1 e cerca de 12 átomos de carbono. Para além de grupos hidrocarboneto alifáticos, como aqui utilizados, grupos alifáticos incluem expressamente, por exemplo, alcoxialquilos, polialcoxialquilos, tais como polialquilenoglicóis, poliaminas e poli-iminas, por exemplo. Os grupos alifáticos podem estar opcionalmente substituídos. Um grupo alifático linear é um grupo alifático não cíclico. Deve ser entendido que, quando se diz que um grupo alifático linear "contém" ou "inclui" ou "compreende" um ou mais grupos funcionais especificados, o grupo alifático linear pode ser selecionado entre um ou mais dos grupos funcionais especificados ou uma sua combinação, ou um grupo onde um ou mais carbonos de um hidrocarboneto não aromático (opcionalmente substituído) estão substituídos por um grupo funcional especificado. Um grupo alifático linear exemplificativo é um alquilo, alcenilo ou alcinilo, cada um opcionalmente substituído, que está interrompido ou terminado por um grupo funcional.

⁓⁓⁓ numa fórmula química refere-se a uma ligação simples ou dupla.

O termo "farmaceuticamente aceitável" é utilizado adjetivamente para significar que o nome modificado é apropriado para utilização como um produto farmacêutico ou como parte de um produto farmacêutico.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se à quantidade total de cada substância ativa que é suficiente para mostrar um benefício significativo para o paciente, *e.g.* uma redução em carga viral.

O termo "pró-fármaco" refere-se a derivados dos compostos aqui descritos que possuem grupos cliváveis quimicamente ou metabolicamente e que, por solvólise ou sob condições fisiológicas, se tornam nos compostos aqui descritos que são farmaceuticamente ativos *in vivo*. Um pró-fármaco de um composto pode ser formado de um modo convencional por reação de um grupo funcional do composto (tal como um grupo amino, hidroxi, carboxi ou fosfato). Os pró-fármacos oferecem muitas vezes vantagens de solubilidade, compatibilidade com tecidos ou libertação retardada em mamíferos (ver, Bungard, H., DESIGN OF PRODRUGS, págs. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdão 1985). Os pró-fármacos incluem derivados de ácido bem conhecidos dos praticantes na especialidade, tais como, por exemplo, ésteres preparados por reação do composto ácido original com um álcool adequado, ou amidas preparadas por reação do composto ácido original com uma amina adequada. Exemplos de pró-fármacos incluem, mas não estão limitados a, acetato, formato, benzoato ou outros derivados acilados de grupos funcionais álcool ou amina com os compostos aqui descritos, ou ésteres de fosfato dos compostos aqui descritos.

O termo "solvato" refere-se à associação física de um composto aqui descrito com uma ou mais moléculas de solvente, sejam orgânicas ou inorgânicas. Esta associação física inclui frequentemente ligação de hidrogénio. Em certos casos o solvato será suscetível de ser isolado, por exemplo quando uma ou mais moléculas de solvente são incorporadas na malha de cristal do sólido cristalino. "Solvato" abrange solvatos tanto em fase de solução como isoláveis. Solvatos exemplificativos incluem, mas não estão limitados a, hidratos, etanolatos e metanolatos.

O termo "grupo protetor de N" ou "N protegido" refere-se àqueles grupos capazes de proteger um grupo amino contra reações indesejáveis. Grupos protetores de N habitualmente utilizados são descritos em Greene and Wuts, PROTECTING GROUPS IN CHEMICAL SYNTHESIS (3.ª ed., John Wiley & Sons, NY (1999). Exemplos não limitantes de grupos protetores de N incluem

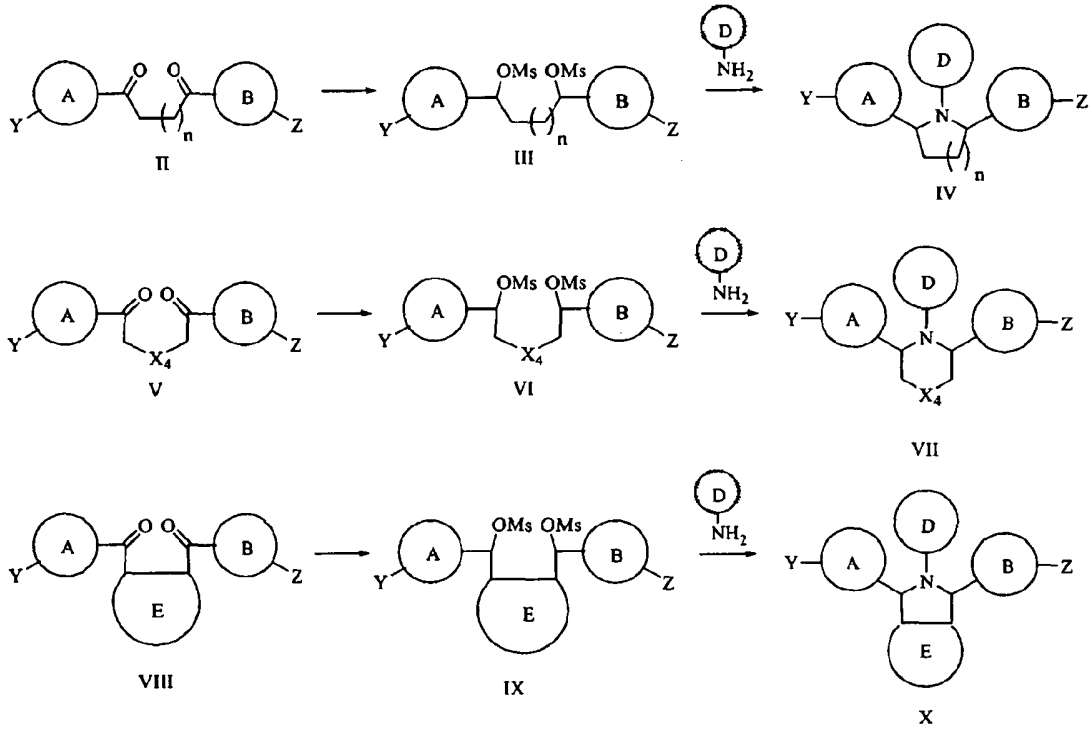
grupos acilo tais como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, t-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftalilo, o-nitrofenoxiacetilo, benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-bromobenzoilo ou 4-nitrobenzoilo; grupos sulfonilo tais como benzenossulfonilo ou p-toluenossulfonilo; grupos sulfenilo tais como fenilsulfenilo (fenil-S-) ou trifenilmetilsulfenilo (tritil-S-); grupos sulfinilo tais como p-metilfenilsulfinilo (p-metilfenil-S(O)-) ou t-butilsulfinilo (t-Bu-S(O)-); grupos formadores de carbamato tais como benziloxicarbonilo, p-clorobenziloxicarbonilo, p-metoxibenziloxicarbonilo, p-nitrobenziloxicarbonilo, 2-nitrobenziloxicarbonilo, p-bromobenziloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenziloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenziloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenziloxicarbonilo, 4-metoxibenziloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenziloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenziloxicarbonilo, 1-(p-bifenilil)-1-metiletoxicarbonilo, dimetil-3,5-dimetoxibenziloxicarbonilo, benzidriloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo, di-isopropilmetoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, 4-nitrofenoxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, ciclo-hexiloxicarbonilo ou feniltiocarbonilo; grupos alquilo tais como benzilo, p-metoxibenzilo, trifenilmetilo ou benziloximetil; p-metoxifenilo; e grupos sililo tais como trimetilsililo. Grupos protetores de N preferidos incluem formilo, acetilo, benzoilo, pivaloilo, t-butilacetilo, fenilsulfonilo, benzilo, t-butiloxicarbonilo (Boc) e benziloxicarbonilo (Cbz).

As abreviaturas que formam utilizadas nas descrições dos Esquemas, Intermediários e Exemplos que se seguem são: Ac para acetilo; APCI para ionização química à pressão atmosférica; aq ou aq. para aquoso; atm para atmosfera; Boc para *t*-butoxicarbonilo; Bu para butilo; *t*-Bu ou *terc*-butilo para butilo terciário; Cbz para benziloxicarbonilo; dba para dibenzilidenoacetona; DCI para ionização química de dessorção; DDQ para 2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona; DEPBT para 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona; DIBAL para hidreto de di-isobutilalumínio; DMA para *N*,*N*-dimetilacetamida; DME para 1,2-dimetoxietano; DMF para *N*,*N*-dimetilformamida;

DMSO para dimetilsulfóxido; DMPU para 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1*H*)-pirimidinona; dppf para 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; EDC, EDAC ou EDCI para cloridrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodi-imida; e.e. para excesso enantiomérico; ELSD para detetor evaporativo de espalhamento de luz; ESI para ionização de *electrospray*; Et para etilo; Et_3N para trietilamina; EtOAc para acetato de etilo; EtOH para etanol; Et_2O para dietiléter; eq ou equiv para equivalentes; Fmoc para 9-fluorenilmetoxicarbonilo; HATU para hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N'*,*N'*-tetrametilurónio; HOBt para 1-hidroxibenzotriazole; HPLC para cromatografia líquida de alta eficiência; HOBt para 1-hidroxibenzotriazole; LCMS para cromatografia líquida/espetrometria de massa; mCPBA para ácido *m*-cloroperoxibenzóico; Me para metilo; MeOH para metanol; OAc para acetato; Ms para metanossulfonilo; OTF para triflato ou trifluorometanossulfonato; PDC para dicromato de piridínio; i-Pr para isopropilo; Ph para fenilo; PPh_3 para trifenilfosfina; psi ou psig para libras por polegada quadrada (gás); PTFE para politetrafluoroetileno; PXPd para $[(t\text{-Bu})_2PCl]_2PdCl_2$, PyBOP para hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfónio; SEM para 2-(trimetilsilil)etoximetilo; T3P para anidrido de ácido propanofosfónico; Tf para trifluorossulfonilo; TFA para ácido trifluoroacético; THF para tetra-hidrofurano; TLC para cromatografia de camada fina; Troc para 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo; v/v para volume/volume; % em peso para percentagem em peso; p/v para peso/volume; p/p para peso/peso; Xantfos para 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno.

Os compostos aqui descritos podem ser preparados utilizando uma variedade de métodos. O composto do invento pode ser preparado de acordo com os Esquemas I-XXXV na extensão aplicável. Como um exemplo não limitante, os compostos aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Esquema I a partir de compostos de Fórmula II (*e.g.*, n = 0 a 8), Fórmula V (X_4 pode ser, por exemplo, O ou NR_A, onde R_A é como aqui descrito acima e é preferivelmente H ou R_E como definido acima tal como C_1-C_6alquilo, carbociclo ou heterociclo de 3 a 12 membros, $-C(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, $-C(O)N(R_SR_S')$, $-SO_2N(R_SR_S')$, $-S(O)_2OR_S$, $-S(O)OR_S$, $-S(O)N(R_SR_S')$, ou um grupo protetor adequado tal como Boc ou Fmoc), ou Fórmula VIII (E pode ser,

por exemplo, carbociclo ou heterociclo de 3 a 7 membros e está opcionalmente substituído com um ou mais R_A), onde A, B, D, Y, Z e R_A são como descritos acima. As 1,4-dicetonas II, V e VIII podem ser reduzidas nos 1,4-dióis utilizando os métodos descritos abaixo, e os 1,4-dióis resultantes, racémicos, enantiomericamente enriquecidos ou meso, podem ser convertidos nos dimesilatos III, VI ou IX, ou, alternativamente, nos ditriflatos, ditosilatos ou di-halogenetos pelos métodos descritos abaixo. Os dimesilatos III, VI e IX, ditriflatos, ditosilatos ou di-halogenetos podem ser feitos reagir com uma amina incluindo, mas não limitada a, anilina, 3,5-difluoroanilina, 3,4-difluoroanilina, 4-fluoroanilina, 3-fluoroanilina, 4-trifluorometilanilina, 4-cloroanilina, heteroarilaminas, alquilaminas, cicloalquilaminas, benzilaminas substituídas ou alilamina, sob as condições descritas abaixo, para dar os compostos aqui descritos. L_1 e L_2 podem ser prontamente introduzidos nas Fórmulas II, V e VIII, como reconhecido pelos peritos na especialidade à luz da presente divulgação. Do mesmo modo, pode-se utilizar D-L_3-NH_2 em vez de D-NH_2, como reconhecido pelos peritos na especialidade.



Esquema I

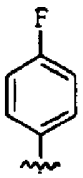
Como outro exemplo não limitante, os compostos aqui descritos podem ser preparados a partir de compostos de Fórmula

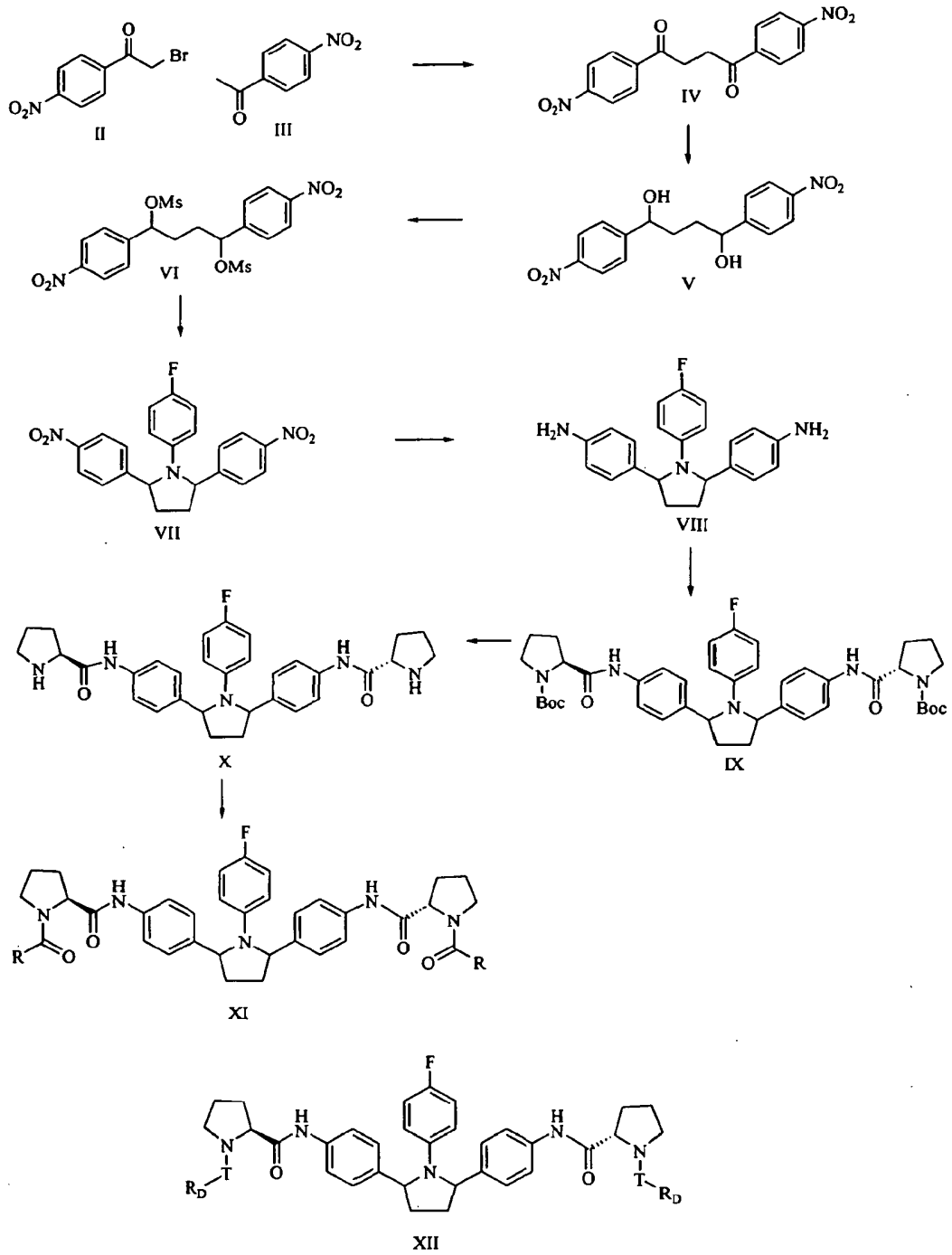
II e Fórmula III como se mostra no Esquema II. As 1,4-dicetonas tais como as de Fórmula IV podem ser preparadas utilizando métodos conhecidos (ver Nevar, *et al.*, Synthesis: 1259-1262 (2000), tais como a reação de α-bromocetonas tais como as de Fórmula II com metilcetonas tais como as de Fórmula III na presença de um ácido de Lewis adequado tal como $ZnCl_2$ ou $Ti(OiPr)_4$. Por exemplo, a reação de II (1 equivalente) com III (1,5 equivalentes) na presença de $ZnCl_2$ (2 equivalentes), dietilamina (1,5 equivalentes) e *terc*-butanol (1,5 equivalentes), num solvente tal como benzeno à volta da temperatura ambiente, pode proporcionar as dicetonas IV. As 1,4-dicetonas IV podem ser reduzidas nos 1,4-dióis tais como V pela ação de $NaBH_4$, $LiAlH_4$ ou DIBAL. Alternativamente, a redução enantiosseletiva de 1,4-dicetonas tais como as de Fórmula IV pode ser realizada por analogia com métodos publicados (ver Chong, *et al.*, Tetrahedron: Asymmetry 6:409-418 (1995), Li, *et al.*, Tetrahedron 63:8046-8053 (2007), Aldous, *et al.*, Tetrahedron: Asymmetry 11:2455-2462 (2000), Masui, *et al.*, Synlett:273-274 (1997), Jing, *et al.*, Adv. Synth. Catal. 347:1193-1197 (2005), Sato, *et al.*, Synthesis: 1434-1438 (2004)), tais como redução com (-) ou (+)-di-isopinocanfeilcloroborano (DIP-cloreto), com borano e um catalisador de oxazaborolidina, ou com hidrogenação assimétrica na presença de um catalisador de Ruténio (II) adequado, tal como [$RuCl_2${(*R*)-BINAP} {(*R*,*R*)-DPEN}] (BINAP = 2,2'-bis(diarilfosfino)-1,1'-binaftilo; DPEN = 1,2-difeniletilenodiamina). As dicetonas IV (1 equivalente) podem ser reduzidas por $NaBH_4$ (3 equivalentes) em solventes tais como tetra-hidrofurano com aquecimento a cerca de 50°C. As dicetonas IV (1 equivalente) podem ser reduzidas de modo enantiosseletivo após adição a uma mistura preparada a partir de *N*,*N*-dietilanilina-borano (cerca de 2 equivalentes), trimetilborato (cerca de 0.2 equivalentes) e quer (*S*) quer (*R*) α,α-difenil-2-pirrolidinametanol (cerca de 0,17 equivalentes) num solvente tal como THF a temperaturas na gama de cerca de 10°C a cerca de 30°C (Synthesis 2507-2510 (2003)). Os 1,4-dióis resultantes, racémicos, enantiomericamente enriquecidos ou meso, V podem ser feitos reagir com cloreto de metanossulfonilo ou anidrido metanossulfónico para proporcionar o dimesilato da Fórmula VI. Por exemplo, dióis V (1 equivalente) podem ser feitos reagir com anidrido metanossulfónico (cerca de 2,5 equivalentes) na presença de uma base tal como di-

isopropiletilamina (cerca de 4 equivalentes) num solvente tal como tetra-hidrofurano ou 2-metiltetra-hidrofurano, a temperaturas a partir de cerca de -15°C a -25°C e aumentando até cerca da temperatura ambiente. Alternativamente os compostos da Fórmula V podem ser convertidos num ditriflato ou ditosilato pela ação de cloreto de p-toluenossulfonilo ou anidrido triflico, ou num di-halogeneto tal como um dibrometo ou dicloreto pela ação de PPh_3 na presença de CCl_4 ou CBr_4, ou pela ação de $SOCl_2$, $POCl_3$ ou PBr_3. O dimesilato, ditriflato, ditosilato ou di-halogeneto podem ser feitos reagir com uma amina, tal como 4-fluoroanilina (como se mostra para ilustração no Esquema II), com ou sem um co-solvente tal como DMF desde a temperatura ambiente até 100°C, para dar as pirrolidinas tais como as de Fórmula VII. O dimesilato VI (1 equivalente) (ou na alternativa o ditriflato, ditosilato ou di-halogeneto) pode ser feito reagir com entre 1 a 20 equiv de uma amina D-NH_2, tal como, por exemplo, uma anilina substituída, em solventes tais como tetra-hidrofurano ou 2-metiltetra-hidrofurano, com ou sem um co-solvente tal como DMF, desde cerca da temperatura ambiente até cerca de 100°C, para dar as pirrolidinas tais como as de Fórmula VII. Onde se utilizam menos equivalentes de amina D-NH_2 (*i.e.*, 1-2 equivalentes), pode-se adicionar uma base, tal como di-isopropiletilamina, para promover a reação. Em certos casos, a amina pode ser utilizada num grande excesso (*i.e.*, como solvente de reação). Por exemplo, a reação de um dimesilato (1 equivalente) com anilina em excesso (cerca de 6,5 equivalentes) pode ser conduzida por aquecimento a 65°C em 2-metiltetra-hidrofurano até a reação estar completa. Numerosas anilinas substituídas podem ser feitas reagir com o dimesilato de Fórmula VI, incluindo, mas não limitadas a, 3-fluoro-4-(piperidin-1-il)anilina, 3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)anilina, 3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)anilina, 3-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)anilina, 4-(4-fenilpiperidin-1-il)anilina, 4-ciclopropilanilina, 4-ciclopropil-2-fluoroanilina, 4-ciclopropil-3,5-difluoroanilina, 4-ciclo-hexil-3-fluoroanilina, bifenil-4-amina, 4-(piridin-2-il)anilina, 3,5-dicloro-4-(piperidin-1-il)anilina, 4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluoroanilina, 4-(4,4-fluoropiperidin-1-il)-3,5-difluoroanilina, 3-metil-4-(piperidin-1-il)anilina, 2,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)anilina, 4-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-

difluoroanilina, 4-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluoroanilina, 2,3,5-trifluoro-4-(piperidin-1-il)anilina, 3,5-difluoro-4-(4-isopropilpiperidin-1-il)anilina, 3,5-difluoro-4-(4-metilpiperidin-1-il)anilina, 3,5-difluoro-4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)anilina, 4-(4-*terc*-butilpiperidin-1-il)-3,5-difluoroanilina, 3,5-difluoro-4-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)anilina, 4-(2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)-3,5-difluoroanilina, 4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)-3,5-difluoroanilina, 4-*terc*-butilanilina, 4-etoxianilina, 4-fenoxianilina, 1-(4-aminofenil)piperidin-2-ona, 4-(ciclopentiloxi)-3-fluoroanilina, 3-cloro-4-(trifluorometoxi)anilina, 2,5-difluoro-4-(trifluorometil)anilina, 4-(2,2-difluoroetoxi)anilina, 4-cloroanilina, 4-(2-metoxietoxi)anilina, 4-(oxazol-2-il)anilina, 4-(2-fluoropiridin-4-il)anilina, 3,4-difluoroanilina, 4-cloro-3-fluoroanilina, 3-fluoro-4-(metilsulfonil)anilina, 4-(3-azabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)-3,5-difluoroanilina, 4-((3-etiloxetan-3-il)metoxi)anilina, 4-ciclopropil-3,5-difluoroanilina, 4-(1,3-dioxan-5-iloxi)anilina, 3,5-difluoro-4-(octa-hidroisoindol-2-il)anilina, 4-((1,3-dioxolan-4-il)metoxi)anilina, 4-((3-etiloxetan-3-il)metoxi)-3,5-difluoroanilina, 4-(pentafluorossulfanil)anilina, *N*1-*terc*-butil-2-fluorobenzeno-1,4-diamina, heteroarilaminas, alquilaminas, cicloalquilaminas, benzilaminas substituídas, alilamina ou anilinas que estão listadas ou podem ser preparadas utilizando os Procedimentos Gerais 1, 1.1 ou 1.2. O dinitro de Fórmula VII pode ser reduzido no diamino de Fórmula VIII utilizando Fe na presença de NH_4Cl, HCl ou ácido acético, ou por tratamento com um agente redutor de hidreto, tal como boro-hidreto de sódio (com ou sem a adição de um sal de metal de transição, tal como $BiCl_3$, $SbCl_3$, $NiCl_2$, Cu_2Cl_2 ou $CoCl_2$), num solvente tal como etanol ou THF. Por exemplo compostos VII (1 equivalente) podem ser reduzidos em VIII por reação com pó de ferro (cerca de 6 equivalentes) e cloreto de amónio numa mistura 1:1 de THF e etanol com aquecimento a cerca de 60-80°C. Alternativamente, o composto de Fórmula VII pode ser reduzido no produto da Fórmula VIII por hidrogenação na presença de um catalisador adequado, tal como um catalisador de paládio ou platina ou Níquel de Raney. Por exemplo, a redução de VII em VIII pode ser efetuada por exposição a 30 psig de hidrogénio gasoso na presença de Níquel de Raney Grace 2800 num solvente tal como

tetra-hidrofurano com agitação. A diamina de Fórmula VIII pode ser feita reagir com um ácido prolina adequadamente protegido (mostra-se o Boc, embora se possam utilizar em substituição Cbz, Troc ou Fmoc) na presença de um reagente de acoplamento de péptido, tal como EDAC/HOBT, PyBOP, HATU, T3P ou DEPBT, num solvente tal como THF, DMF, diclorometano, acetato de etilo ou DMSO, com ou sem a adição de uma base de amina tal como *N*-metilmorfolina, base de Hunig, piridina, 2,6-lutidina ou trietilamina, para dar o composto de Fórmula IX. Por exemplo, a reação de VIII (1 equivalente) com ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (2,5 equivalentes) e HATU (2,5 equivalentes), na presença de di-isopropiletilamina (3 equivalentes) em DMSO cerca da temperatura ambiente, pode proporcionar o produto IX. A remoção dos grupos protetores Boc para dar X pode ser realizada por tratamento com um ácido, tal como TFA, HCl ou ácido fórmico. Por exemplo, a reação de IX (1 equivalente) com TFA:CH_2Cl_2 (1:1) à temperatura ambiente pode proporcionar compostos X. Os compostos XI podem ser preparados por acoplamento de compostos da Fórmula X com um ácido escolhido, utilizando o reagente padrão de acoplamento de péptidos e condições descritas acima. Por exemplo, X (1 equivalente) pode ser feito reagir com ácidos (2 equivalentes) tais como, mas não limitados a, ácido 2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico, ácido 2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanóico, ácido 2-ciclo-hexil-2-(metoxicarbonilamino)acético, ácido 2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)acético, ou ácidos listados no Procedimento Geral 19. Alternativamente, a diamina VIII pode ser feita reagir diretamente com uma prolina apropriadamente *N*-substituída, na presença de um reagente de acoplamento de péptido tal como EDAC/HOBT, PyBOP, HATU, T3P ou DEPBT, num solvente tal como THF, DMF, diclorometano ou DMSO, com ou sem a adição de uma base de amina tal como *N*-metilmorfolina, base de Hunig, piridina, 2,6-lutidina ou trietilamina, para dar diretamente compostos XI. Por exemplo, VIII (1 equivalente) pode ser feito reagir diretamente com ácido 1-(2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidina-2-carboxílico (cerca de 2 equivalentes) e T3P (cerca de 2,8 equivalentes), na presença de di-isopropiletilamina (cerca de 5,5 equivalentes) num solvente tal como acetato de etilo a temperaturas desde cerca de 0°C até cerca da temperatura ambiente, para proporcionar XI. A sequência anterior ilustra

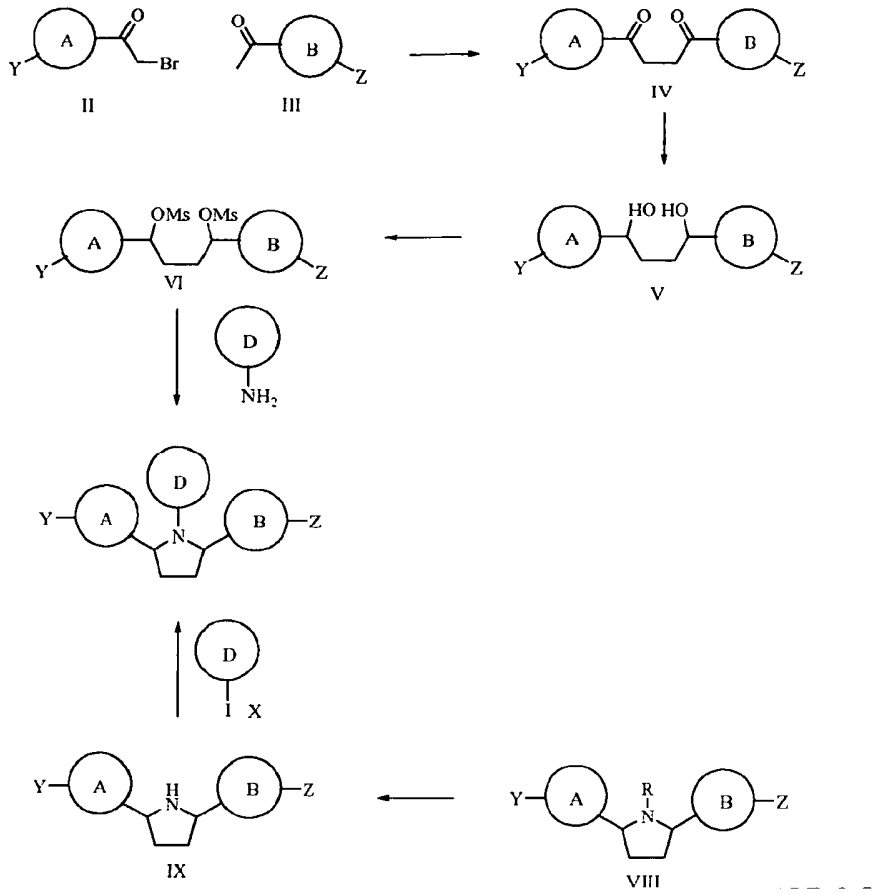
a síntese de compostos particulares aqui descritos XI possuindo um grupo prolina substituído em Y e Z (*i.e.*, R_2 e R_5 considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, e R_9 e R_{12} considerados em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam, cada um, um heterociclo de 5 membros). É entendido que podem ser utilizados procedimentos de síntese análogos para preparar compostos aqui descritos onde Y, Z, R_2, R_5, R_9 e R_{12} são outros que não os mostrados e descritos no Esquema II.  em cada Fórmula no Esquema II pode ser substituído por  onde D é definido acima, e estes compostos podem ser prontamente preparados de acordo com o processo descrito no Esquema II (incluindo a preparação do composto XI diretamente a partir do composto VIII). Do mesmo modo, compostos de Fórmula XII podem ser preparados a partir de compostos de Fórmula X ou diretamente a partir de compostos de Fórmula VIII.



Esquema II

Ainda como outro exemplo não limitante, os compostos aqui descritos podem ser preparados a partir de compostos de Fórmula II e de Fórmula III como se mostra no Esquema III, onde A, B, D, Y e Z são como descritos acima, utilizando condições similares às descritas acima para a preparação de IV no Esquema II. Similarmente, a 1,4-dicetona IV resultante pode ser reduzida nos 1,4-dióis V utilizando os métodos descritos acima

para o Esquema III. Os 1,4-dióis V resultantes, racémicos, enantiomericamente enriquecidos ou meso, podem ser convertidos no dimesilato VI ou alternativamente num ditriflato, ditosilato ou di-halogeneto pelos métodos descritos acima. O dimesilato VI, ditriflato, ditosilato ou di-halogeneto podem ser feitos reagir com uma amina, incluindo mas não limitada a, anilina, 3,5-difluoroanilina, 3,4-difluoroanilina, 4-fluoroanilina, 3-fluoroanilina, 4-trifluorometilanilina, 4-cloroanilina, heteroarilaminas, alquilaminas, cicloalquilaminas, benzilaminas substituídas ou alilamina, sob as condições descritas acima, para dar os compostos aqui descritos. Alternativamente, compostos tais como VIII, onde R é um grupo tal como alilo, 4-metoxibenzilo ou 2,4-dimetoxibenzilo, podem ser tratados com reagentes úteis para a remoção do grupo R (catalisador de ródio tal como $Rh(Ph_3P)_3Cl$ para R = alilo, tratamento com um ácido tal como TFA ou HCl para R = 4-metoxibenzilo ou 2,4-dimetoxibenzilo, hidrogenólise com um catalisador de Pd para R = benzilo substituído) para gerar compostos tais como IX. A amina IX pode ser feita reagir com um halogeneto de arilo ou triflato tal como X (iodeto mostrado para ilustração) utilizando a reação de Buchwald-Hartwig, na presença de um catalisador de paládio (tal como $Pd(OAc)_2$ ou $Pd_2(dba)_3$) e um ligando de fosfina (tal como trifenilfosfina ou Xantfos) e uma base (tal como bis(trimetilsilil)amida sódica, *terc*-butóxido de potássio ou K_3PO_4) para dar os compostos aqui descritos. Alternativamente, os compostos aqui descritos podem ser obtidos por reação de IX com um aldeído ou cetona através de aminação redutiva na presença de um agente redutor de hidreto, tal como boro-hidreto de sódio ou cianoboro-hidreto de sódio (com ou sem a adição de um ácido, tal como ácido acético) num solvente tal como etanol, tolueno, THF ou diclorometano. Alternativamente a aminação redutiva pode ser conduzida através da utilização de hidrogenação na presença de um catalisador adequado, tal como um catalisador de paládio ou platina ou níquel de Raney. Alternativamente, a amina IX pode reagir com reagentes eletrófilos, tais como halogenetos de alquilo, ou com eletrófilos de arilo (adequadamente halogenetos de arilo e heteroarilo deficientes em eletrões e triflatos), através de reações de substituição nucleófila aromática para dar os compostos aqui descritos.

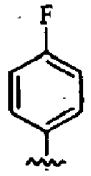


Esquema III

Como exemplo não limitante adicional, os compostos de XIII podem ser preparados a partir de compostos de Fórmula II e Fórmula III como se mostra no Esquema IV, onde X_5 na Fórmula II e na Fórmula III representa um halogéneo (*e.g.*, Cl, Br ou F) ou um grupo nitro. Adicionalmente, cada anel fenilo pode estar substituído com X_{13}, onde X_{13} é X_5, H, alquilo, haloalquilo, alcoxi ou haloalcoxi. As 1,4-dicetonas tais como IV podem ser preparadas utilizando métodos conhecidos descritos acima para a preparação de IV para o Esquema II. As 1,4-dicetonas IV podem ser reduzidas nos 1,4-dióis tais como V pela ação de $NaBH_4$, $LiAlH_4$ ou DIBAL. Alternativamente, a redução enantiosseletiva de 1,4-dicetona tal como IV pode ser realizada pelos métodos descritos acima para a preparação de V no Esquema II. Como descrito para o Intermediário 20D, a redução quiral pode prosseguir com estereosseletividade inferior com um substituinte adicional X_{13} no anel fenilo. Os 1,4-dióis V resultantes, racémicos, enantiomericamente enriquecidos ou meso, podem ser feitos reagir com cloreto de

metanossulfonilo ou anidrido metanossulfónico para proporcionar o dimesilato VI. Alternativamente V pode ser convertido num ditriflato ou ditosilato pelos métodos descritos acima para o Esquema II. O dimesilato, ditriflato, ditosilato ou di-halogeneto pode ser feito reagir, de modo análogo ao Esquema II, com uma amina D-NH_2 incluindo mas não limitada às aminas descritas ou referidas no Esquema II para dar VII. Quando X_5 na Fórmula VII é nitro, os grupos nitro podem ser reduzidos no produto de tetra-amino IX resultante utilizando Fe na presença de NH_4Cl, HCl ou ácido acético, ou com um agente redutor de hidreto, tal como boro-hidreto de sódio (com ou sem a adição de um sal de metal de transição, tal como $BiCl_3$, $SbCl_3$, $NiCl_2$, Cu_2Cl_2 ou $CoCl_2$), num solvente tal como etanol ou THF. Alternativamente, VII (X_5 = nitro) pode ser reduzido no produto IX por hidrogenação na presença de um catalisador adequado, tal como um catalisador de paládio ou platina ou níquel de Raney. Alternativamente, compostos VII onde X_5 = halogéneo podem ser feitos reagir com amónia (R = H) ou uma amina com um grupo protetor adequado (R = benzilo substituído tal como 4-metoxibenzilo ou 2,4-dimetoxibenzilo ou R = alilo). Os produtos resultantes VIII podem ser tratados com um reagente útil para a remoção do grupo protetor de R (catalisador de ródio tal como $Rh(Ph_3P)_3Cl$ para R = alilo, tratamento com um ácido tal como TFA ou HCl para R = 4-metoxibenzilo ou 2,4-dimetoxibenzilo, hidrogenólise com um catalisador de Pd para R = benzilo substituído) para dar o produto IX. O produto de Fórmula IX pode ser feito reagir com um ácido prolina adequadamente protegido (mostra-se Boc, embora se possam utilizar em substituição Cbz, Troc ou Fmoc) na presença de um reagente de acoplamento de péptido, tal como EDAC/HOBT, PyBOP, HATU, T3P ou DEPBT, num solvente tal como THF, DMF, diclorometano ou DMSO, com ou sem a adição de uma base de amina, tal como N-metilmorfolina, base de Hunig, piridina, 2,6-lutidina ou trietilamina, para dar X como uma mistura dos produtos de amida. Ainda que a Fórmula X represente uma reação que ocorre num grupo NH_2 específico, a reação pode ocorrer em qualquer NH_2. A conversão no composto de benzimidazole XI pode ser realizada por aquecimento de X em ácido acético (50-100°C). Alternativamente, XI pode ser preparado por reação de IX com um aldeído, seguindo-se tratamento com um oxidante, tal como $Cu(OAc)_2$ ou MnO_2 (ver Penning, *et al.*, Bioorg. Med. Chem. 2008, 16, 6965-6975. Após

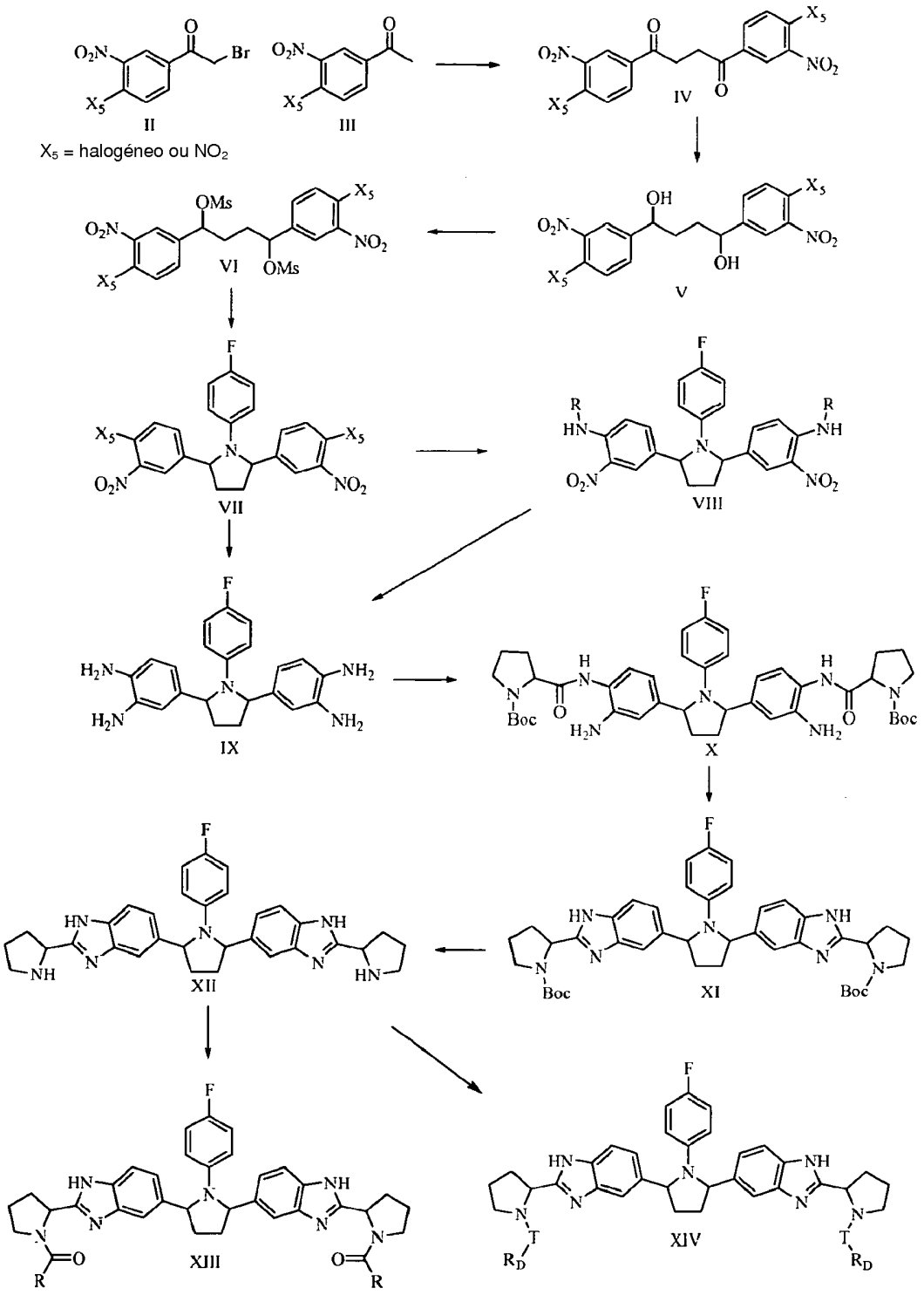
remoção dos grupos protetores Boc de XI (realizada por tratamento com um ácido, tal como TFA, HCl ou ácido fórmico), os compostos aqui descritos podem ser preparados por acoplamento da diamina XII resultante com um ácido escolhido utilizando o reagente padrão de acoplamento de péptidos e as condições descritas acima para o Esquema II para dar XIII.



em cada Fórmula no Esquema IV pode ser substituído por

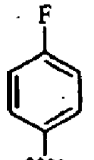


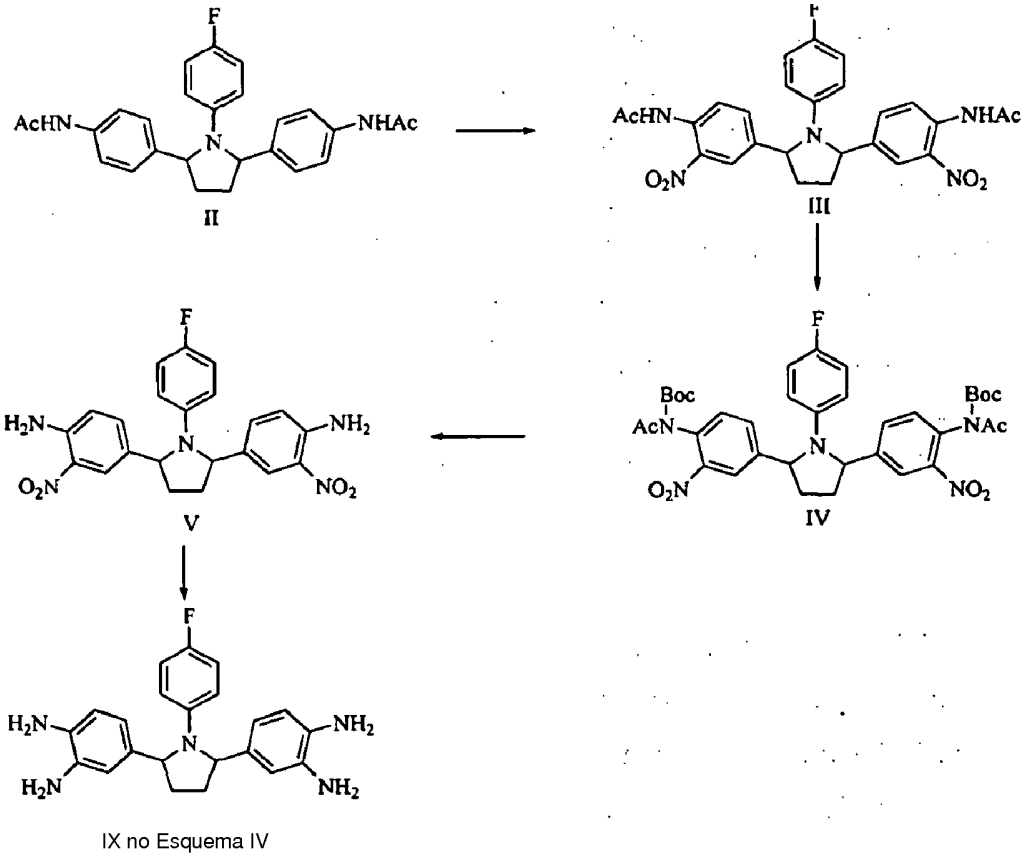
onde D é definido acima, e estes compostos podem ser prontamente preparados de acordo com o processo descrito no Esquema IV. Compostos de Fórmula XIV podem ser preparados similarmente a partir de compostos de Fórmula XII. Quando submetidos a processos de síntese no Esquema IV, dióis V enriquecidos enantiomericamente podem produzir misturas contendo quantidades variáveis de pirrolidinas estereoisoméricas cis e trans VII. As pirrolidinas estereoisoméricas podem ser separadas de acordo com técnicas de cromatografia padrão. Alternativamente, estas separações podem ser realizadas numa fase posterior no processo de síntese incluindo os passos dos Esquemas XIII e XIV, ou após o passo final.



Esquema IV

Alternativamente IX no Esquema IV pode ser preparado a partir de um composto de Fórmula II como se mostra no Esquema V. O composto VIII a partir do Esquema II pode ser tratado com um agente de acilação tal como cloreto de acetilo ou anidrido acético para dar o composto II (Esquema V). A nitração do

composto II para proporcionar III pode ser realizada utilizando métodos conhecidos, tais como tratamento com ácido nítrico ou nitrato de potássio, na presença de um ácido tal como ácido sulfúrico ou tratamento com NO_2BF_4. A remoção do grupo protetor acetamida pode ser realizada por tratamento com anidrido de Boc na presença de DMAP para dar IV, seguindo-se tratamento sequencial de IV com hidróxido (tal como NaOH, KOH ou LiOH) para remover o grupo acetilo, e um ácido forte tal como TFA ou HCl para remover o grupo protetor Boc para proporcionar V. Os grupos nitro em V podem ser reduzidos em grupos amino utilizando os métodos descritos acima para o Esquema IV para proporcionar IX.  em cada Fórmula no Esquema V pode ser substituído por  onde D é definido acima, e estes compostos podem ser prontamente preparados de acordo com o processo descrito no Esquema V.



Esquema V

Ainda como outro exemplo não limitante, os compostos aqui descritos podem ser preparados a partir de compostos de Fórmula II como se mostra no Esquema VI, onde A, B, D, Y e Z são como descritos acima. Um composto de 1,4-dicetona de Fórmula II (preparado como descrito no Esquema III) pode ser feito reagir com uma amina, incluindo, mas não limitada a, anilina, 3,5-difluoroanilina, 3,4-difluoroanilina, 4-fluoroanilina, 3-fluoroanilina, 4-trifluorometilanilina, 4-cloroanilina, heteroarilaminas, alquilaminas, cicloalquilaminas, benzilaminas substituídas ou alilamina, sob condições catalisadas por ácido, tal como ácido acético, TFA, ácido fórmico ou HCl, para dar os compostos aqui descritos.



Esquema VI

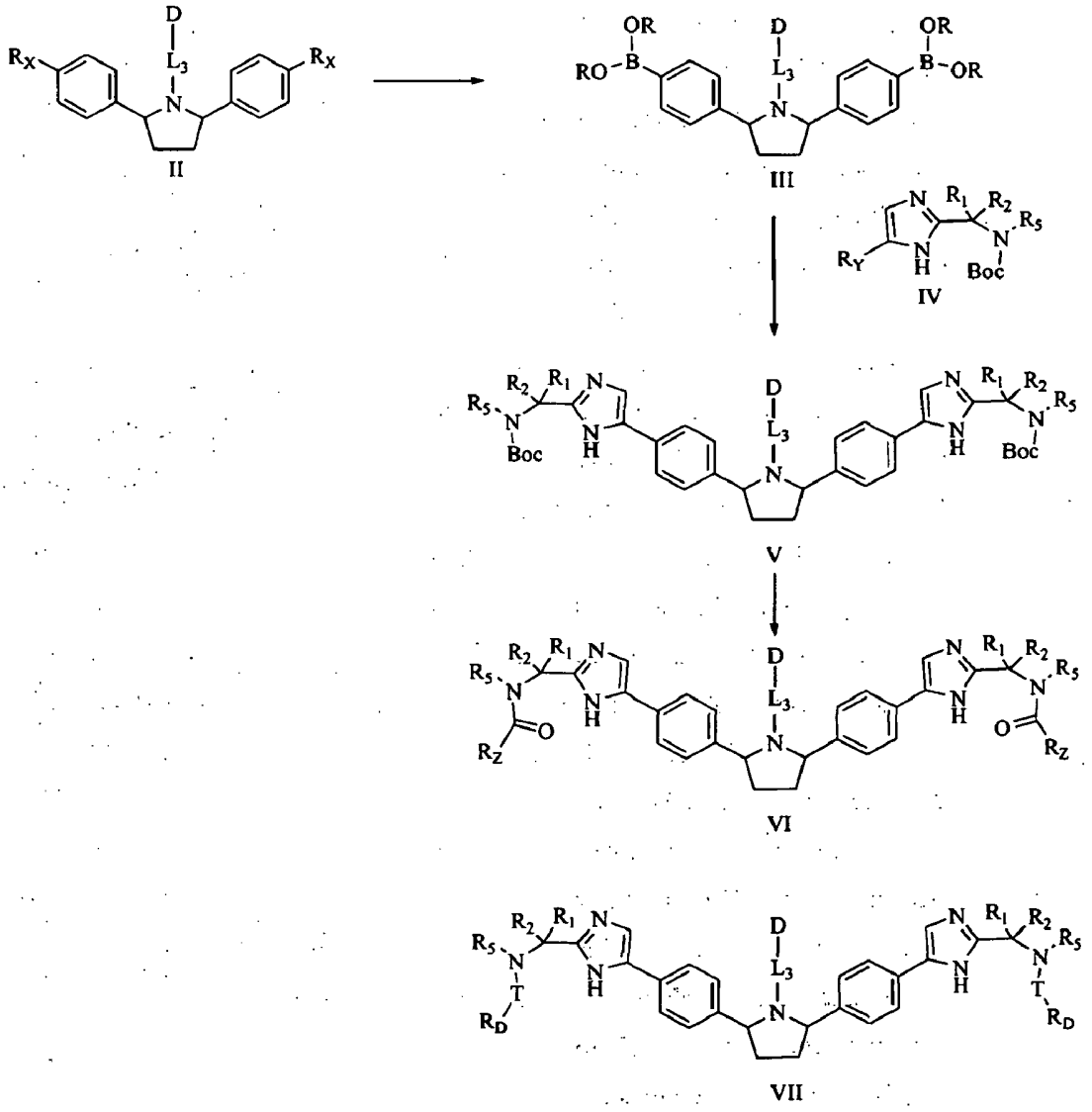
Como um exemplo não limitante adicional, os compostos aqui descritos podem ser preparados a partir de um composto de Fórmula II como se mostra no Esquema VII. Um composto de Fórmula II, onde R_X é um halogéneo, tal como bromo, cloro ou iodo, ou um triflato ou um nonaflato, pode ser convertido num ácido borónico ou éster tal como um composto da Fórmula III, utilizando a química análoga à do Esquema II para preparar VII (no Esquema II); por exemplo, começando com 1-(4-bromofenil)etanona e 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona. Um composto de Fórmula II, onde R_X é um halogéneo, tal como bromo, cloro ou iodo, ou um triflato ou um nonaflato, pode ser convertido num ácido borónico ou éster tal como um da Fórmula III (*e.g.*, um éster de pinacolato cíclico), onde R é hidrogénio, metilo, etilo, ou um éster de pinacolato cíclico. Por exemplo um composto de Fórmula II pode ser transformado num composto de III por tratamento com pinacol-borano na presença de um catalisador tal como, por exemplo, tris(dibenzilidenoacetona)paládio (0), e um ligando tal como, por exemplo, tri-t-butilfosfina, em solventes tais como, por exemplo, tetra-hidrofurano, dioxano ou tolueno, a temperaturas variando desde a temperatura ambiente até cerca de 130°C. Alternativamente, o composto III pode ser feito reagir com bis(pinacolato)diboro na presença de um catalisador tal como,

por exemplo, Combiphos-Pd6 (CombiPhos Catalysts, Inc. (NJ, E.U.A.), aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) ou acetato de paládio na presença de um ligando tal como, por exemplo, 2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropilbifenilo (XPhos), e de uma base tal como, por exemplo, acetato de potássio em solventes tais como, por exemplo, tolueno, dioxano, tetra-hidrofurano, dimetilformamida ou dimetilsulfóxido, a temperaturas desde cerca de 60 até cerca de 130°C, para dar o composto III. Alternativamente, um composto de Fórmula II pode ser feito reagir com um reagente de organolítio, tal como n-BuLi, sec-BuLi ou t-BuLi, seguindo-se reação com trimetilborato ou trietilborato, para dar um composto de Fórmula III.

Um composto de Fórmula III no Esquema VII pode ser acoplado a um composto de Fórmula IV, onde R_Y é um halogéneo, tal como bromo, cloro ou iodo, sob condições de reação de Suzuki para proporcionar um composto de Fórmula V. Estas condições incluem, por exemplo, a utilização de um catalisador de paládio tal como, por exemplo, tris(dibenzilidenoacetona)paládio (0), acetato de paládio, cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paládio ou aduto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II); uma base tal como, por exemplo, carbonato de potássio, fosfato de potássio, t-butóxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de césio ou fluoreto de césio; e um solvente tal como, por exemplo, tolueno, etanol, água ou tetra-hidrofurano, ou suas misturas, com aquecimento numa gama de temperatura de cerca de 40 a cerca de 130°C.

A remoção dos grupos protetores Boc de V pode ser realizada por tratamento com um ácido, tal como TFA, HCl ou ácido fórmico. Certos compostos aqui descritos tais como VI podem ser preparados por acoplamento dos compostos de amino resultantes com um ácido selecionado utilizando os reagentes padrão de acoplamento de péptidos, tais como EDAC/HOBT, PyBOP, HATU ou DEPBT, num solvente tal como THF, DMF, diclorometano ou DMSO, com ou sem a adição de uma base de amina tal como *N*-metilmorfolina, base de Hunig, piridina, 2,6-lutidina ou trietilamina. Cada R_Z é independentemente $-L_Y'-M'-R_D$ (*e.g.*,

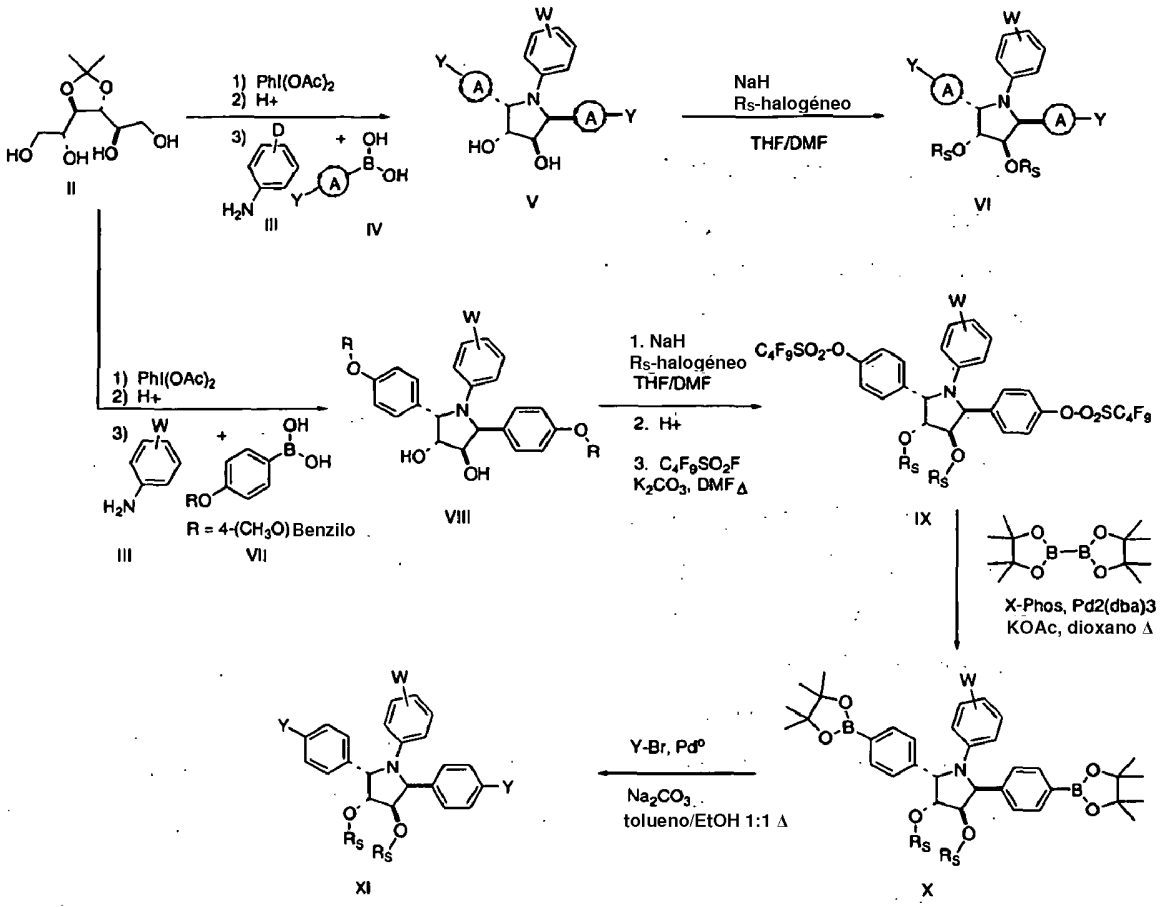
-L_Y-N(R_B")C(O)-L_S-R_E), e D, L_3, R_1, R_2, R_5, L_Y, R_B", L_S, R_E, L_Y', M' e R_D são como definidos acima. Alternativamente, a funcionalidade de T-R_D pode ser introduzida de modo similar após remoção dos grupos protetores Boc em V para dar compostos de Fórmula VII.



Esquema VII

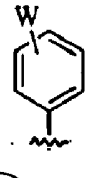
Como outro exemplo não limitante, os compostos aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Esquema VIII a partir do composto de Fórmula II, inicialmente por clivagem do diol de um modo oxidativo, seguindo-se hidrólise ácida subsequente do acetonido. Este dialdeído intermediário é depois tratado com um arilboronato ou ácido arilborónico (composto IV onde A e Y são como anteriormente descrito, ou composto VII) e anilina III (onde W é R_M ou J, e R_M e J são

como definidos acima) resultando na formação de compostos de Fórmula V ou Fórmula VIII respetivamente. O composto de Fórmula V pode ser derivatizado por desprotonação dos grupos hidroxilo com uma base forte tal como hidreto de sódio, butil-lítio ou hidreto de potássio, seguindo-se alquilação com R_S-halogéneo. Alternativamente, o composto de Fórmula VIII pode ser desprotonado com uma base forte (*e.g.*, hidreto de sódio) e também alquilado com R_S-halogéneo, seguindo-se hidrólise ácida dos grupos protetores de fenol. A sulfonilação dos fenóis com fluoreto de nonafluorobutilsulfonilo na presença de um agente neutralizante tal como carbonato de potássio, num solvente aprótico polar tal como DMF, seguindo-se aquecimento proporciona um composto de Fórmula IX. O boronato de Fórmula X é produzido por aquecimento do composto de Fórmula IX com bis(pinacolato)diboro na presença de X-Phos e de um catalisador de paládio, tal como $Pd_2(dba)_3$ e de uma base tal como acetato de potássio, num solvente orgânico tal como dioxano. O composto de Fórmula X é adicionalmente derivatizado no produto final por aquecimento de um halogeneto de heteroarilo adequadamente substituído na presença de um catalisador de paládio tal como $PdCl_2(dppf)$, na presença de uma base tal como carbonato de sódio, numa mistura de tolueno e etanol. R_S é como definido acima.  em cada Fórmula no Esquema VIII pode ser substituído por  onde D é definido acima, e estes compostos podem ser prontamente preparados de acordo com o processo descrito no Esquema VIII.



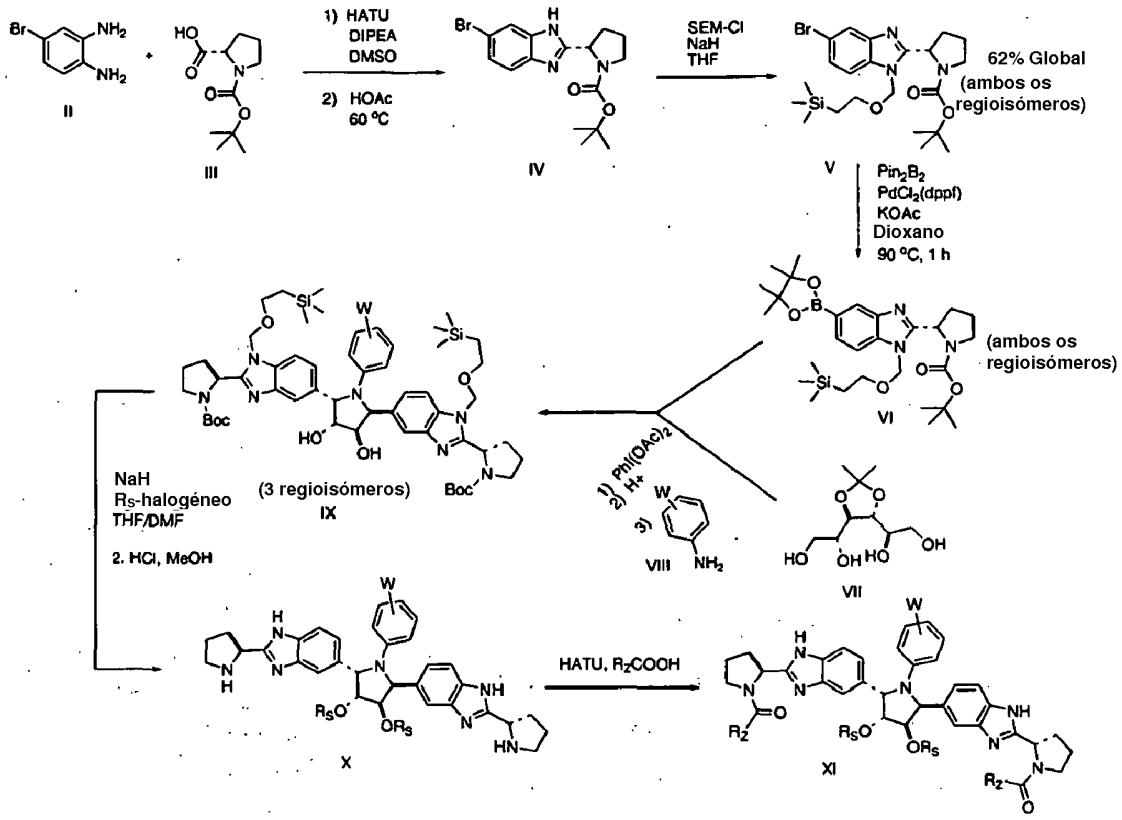
Esquema VIII

Ainda como outro exemplo não limitante, os compostos aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Esquema IX a partir dos compostos de Fórmula II e Fórmula III. O ácido carboxílico de Fórmula III é ativado para acoplamento utilizando reagentes tais como cloroformato de isobutilo, DCC, EDAC ou HATU, na presença de uma base orgânica, tal como di-isopropiletilamina. Após ativação, a dianilina de Fórmula II é adicionada à mistura reacional, com o isolamento de uma amida intermediária, que é aquecida em ácido acético, preferivelmente a 60°C, para dar o composto de Fórmula IV. O benzimidazole de Fórmula IV é tratado com SEM-Cl na presença de uma base num solvente aprótico tal como THF, proporcionando dois regioisómeros de benzimidazole protegidos V. Os ésteres de boronato VI são produzidos por aquecimento do produto da Fórmula V com bis(pinacolato)diboro na presença de um catalisador de paládio, tal como $PdCl_2$(dppf), X-Phos, e de um base tal como acetato de potássio, num solvente orgânico tal como dioxano. O aquecimento proporciona ambos os regioisómeros de benzimidazole VI. O diol VII é clivado de um modo oxidativo

seguindo-se hidrólise ácida subsequente do acetonido. Este dialdeído intermediário é depois tratado com um arilboronato VI e anilina VIII (onde W é R_M ou J, e R_M e J são como definidos acima) resultando na formação dos 3 regioisómeros de benzimidazole de Fórmula IX. O composto de Fórmula X é produzido por desprotonação dos grupos hidroxilo com uma base forte tal como hidreto de sódio, butil-lítio ou hidreto de potássio, seguindo-se alquilação com R_S-halogéneo, seguindo-se hidrólise ácida dos grupos protetores de pirrolidina e benzimidazole, preferivelmente por tratamento com um ácido mineral, tal como ácido clorídrico, num solvente alcoólico tal como metanol. O ácido carboxílico R_Z-COOH é ativado para acoplamento utilizando reagentes tais como cloroformato de isobutilo, DCC, EDAC ou HATU, na presença de uma base orgânica, tal como di-isopropiletilamina. Após ativação, o composto de Fórmula X é adicionado à mistura reacional, com o isolamento de composto de Fórmula XI. 

em cada Fórmula no Esquema IX pode ser substituído por 

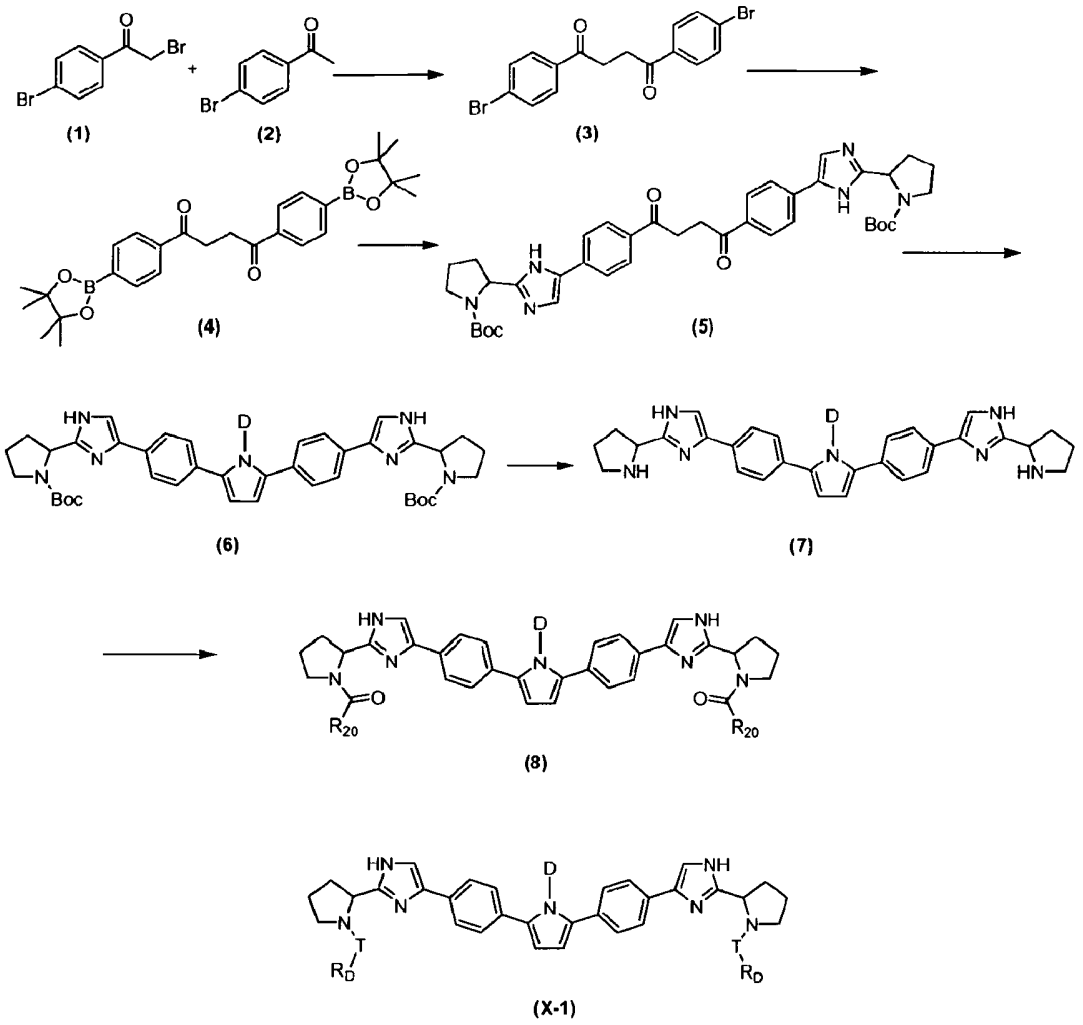
onde D é definido acima, e estes compostos podem ser prontamente preparados de acordo com o processo descrito no Esquema IX.



Esquema IX

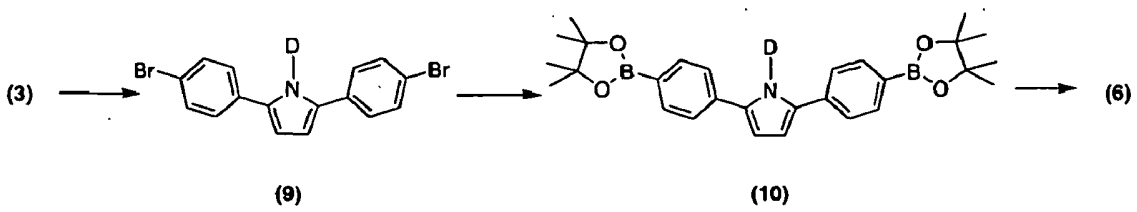
Certos compostos aqui descritos de fórmula geral (8), onde R_{20} é $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ e D é como descrito acima, podem ser preparados de acordo com os métodos do Esquema X. A bromoalquilcetona (1) pode ser feita reagir com uma arilalquilcetona (2) utilizando as condições mediadas por um ácido de Lewis, descritas acima no Esquema II, para dar a diarildicetona (3). A dicetona (3) pode ser convertida no bisboronato (4) por reação com bis(pinacolato)diborano na presença de uma base tal como acetato de potássio, um catalisador tal como $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$, num solvente tal como DMSO, dimetoxietano ou dioxano, com aquecimento a 60-100°C. O bisboronato (4) pode ser convertido no intermediário (5) por uma reação de Suzuki utilizando, de modo análogo, as condições de Suzuki descritas no Esquema VII. O intermediário (5) pode ser convertido em (6) por reação com uma amina $D-NH_2$ sob condições análogas às descritas no Esquema VI. Por exemplo, a reação de (5) com $D-NH_2$ na presença de um ácido tal como, mas não limitado a, TFA, num solvente tal como, mas não limitado a, tolueno, e com aquecimento até 110°C, pode proporcionar intermediários de estrutura geral (6). Compostos (6) podem ser convertidos em compostos de fórmulas gerais (7) e depois (8)

utilizando, de um modo análogo, os métodos descritos no Esquema VII. Alternativamente, a funcionalidade de T-R_D pode ser introduzida de modo similar nos compostos de Fórmula (7) para dar compostos de Fórmula (X-1).



Esquema X

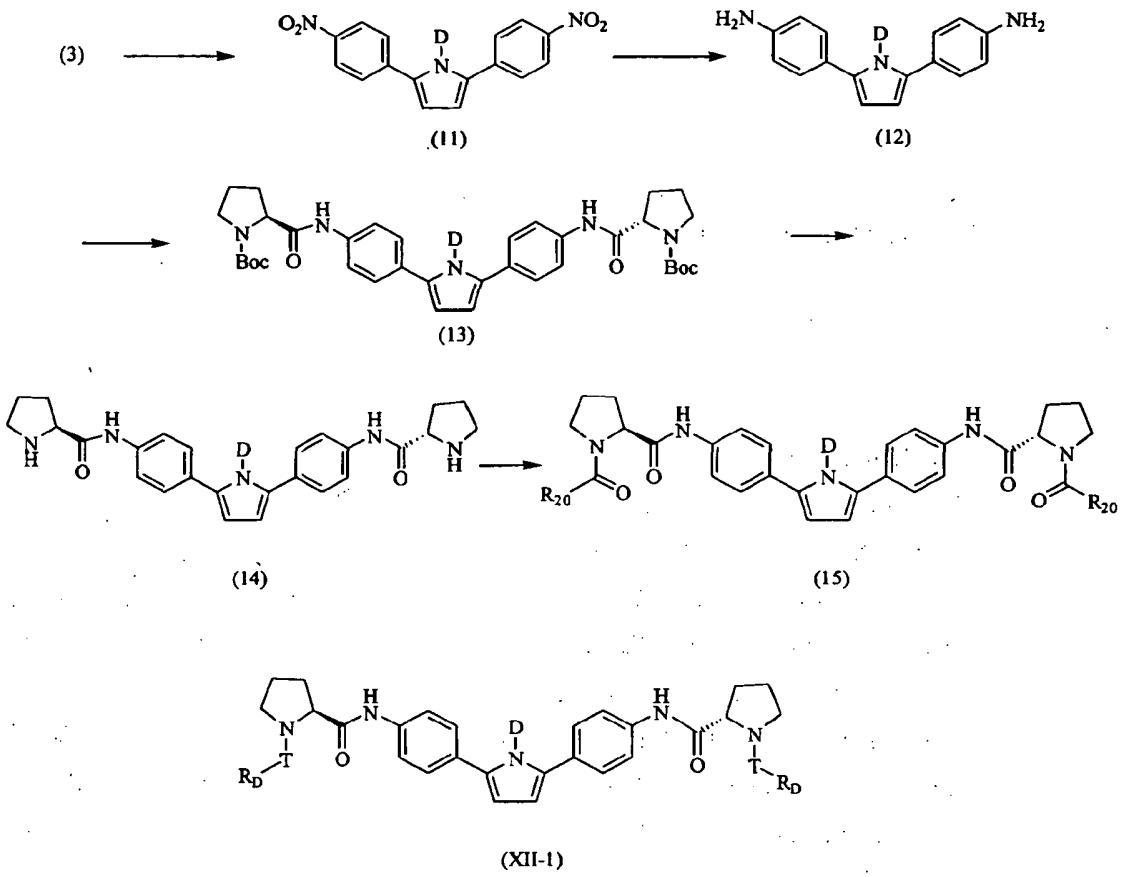
Os intermediários (6) podem também ser preparados utilizando o percurso representado no Esquema XI. O intermediário (3) pode ser feito reagir com uma amina D-NH_2 utilizando, de modo análogo, as condições descritas nos Esquemas VI e X para proporcionar o intermediário (9), que pode ser convertido em (10) utilizando, de modo análogo, condições como as descritas acima no Esquema X; e (10), por sua vez, pode ser convertido em compostos (6) utilizando as condições de reação de Suzuki descritas no Esquema VII.



Esquema XI

Ainda como outro exemplo não limitante, os compostos aqui descritos de fórmula geral (15), onde R_{20} é $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ e D é como descrito acima, podem ser preparadas como se mostra no Esquema XII. Um composto de 1,4-dicetona (3) pode ser feito reagir com uma amina $D-NH_2$, sob condições catalisadas por ácido, tal como ácido acético, TFA, ácido fórmico ou HCl, para dar os compostos (11). Por exemplo, uma dicetona (3) (1 equivalente) pode ser feita reagir com uma anilina (1,2 equivalentes) e TFA (2 equivalentes), num solvente tal como tolueno com aquecimento a entre à volta de 80 e 120°C, para proporcionar os compostos (11). Alternativamente, uma dicetona (3) pode ser feita reagir com uma anilina (cerca de 10 equivalentes) com aquecimento em ácido acético a cerca de 70°C, para proporcionar os compostos (11). Aminas que podem ser feitas reagir de acordo com a descrição anterior incluem, mas não estão limitados a, aquelas aminas descritas ou referidas no Esquema II como adequadas para reação com intermediário (5). Compostos de fórmula (11) podem ser convertidos em compostos de fórmula (12) por redução com ferro na presença de cloreto de amónio. Por exemplo, a reação de compostos (11) (1 equivalente) com pó de ferro (cerca de 6 equivalentes), na presença de cloreto de amónio (cerca de 3 equivalentes) num solvente misto de etanol/THF/água (1:1:0,25) ao refluxo, pode proporcionar compostos (12). A conversão de (11) em (12) pode também ser efetuada por outros métodos descritos acima no Esquema II para converter VII em VII, por exemplo por hidrogenação catalítica. Compostos (12) (1 equivalente) podem ser convertidos em compostos (13) utilizando as condições de acoplamento de péptido descritas para a conversão de VIII em IX no Esquema II, por exemplo utilizando EDAC/HOBt (2 equivalentes) e um ácido apropriado, em solventes tais como DMF à volta da temperatura ambiente. Compostos (13) podem ser convertidos em compostos (14) utilizando TFA/CH_2Cl_2 como descrito acima para conversão de IX em X no Esquema II. Compostos (14) podem ser convertidos em compostos (15)

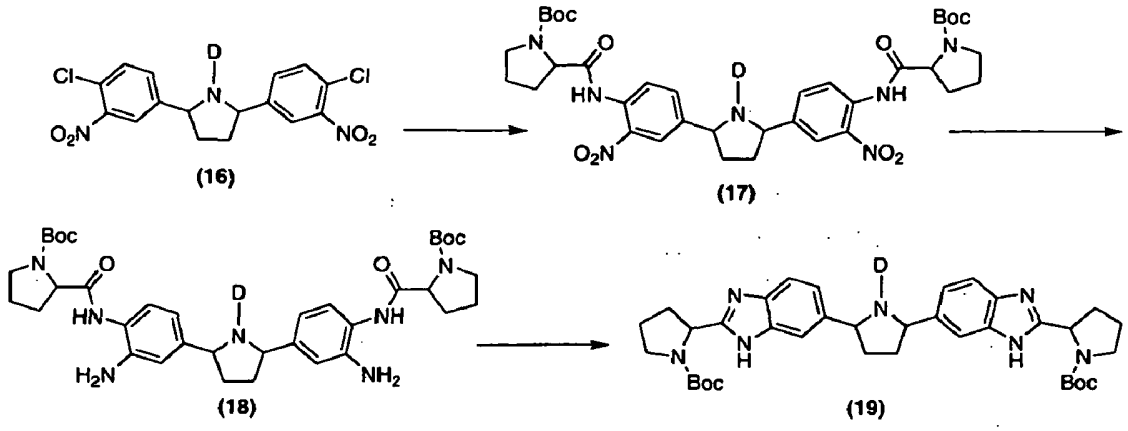
utilizando procedimentos análogos aos do Esquema II para converter X em XI, tais como o procedimento de acoplamento para converter (12) em (13). Alternativamente, a funcionalidade de T-R_D pode ser introduzida de modo similar em compostos de Fórmula (14) para dar compostos de Fórmula (XII-1).



Esquema XII

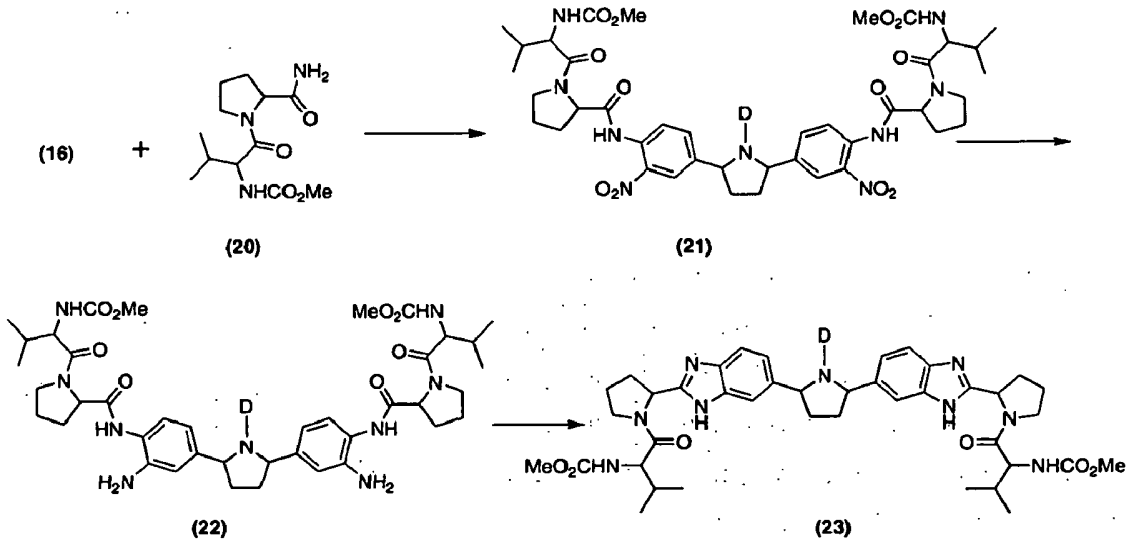
Compostos de fórmula geral (19), onde D é como descrito acima, podem ser preparados de acordo com os métodos do Esquema XIII. Compostos de fórmula geral (16) podem ser convertidos em compostos de fórmula geral (17) utilizando uma reação de Buchwald com 2-carbamoilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Esta reação de Buchwald pode ser conduzida na presença de uma base (*e.g.*, carbonato de césio), um catalisador de paládio (*e.g.*, tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0)), um ligando de fosfina (*e.g.*, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno), num solvente tal como dioxano, com aquecimento a cerca de 80-120°C. O intermediário (17) pode ser reduzido em (18) e ciclizado em (19) utilizado, de modo

análogo, as condições descritas em geral no Esquema IV. Compostos (19) podem ainda ser feitos reagir como ilustrado no Esquema IV para proporcionar compostos aqui descritos. Cada anel fenilo nas estruturas acima pode estar substituído com X_{13}, onde X_{13} é H, halogéneo, alquilo, haloalquilo, alcoxi ou haloalcoxi. Misturas de pirrolidinas estereoisoméricas cis e trans no Esquema XIII podem ser separadas nos isómeros cis e trans utilizando técnicas cromatográficas padrão.



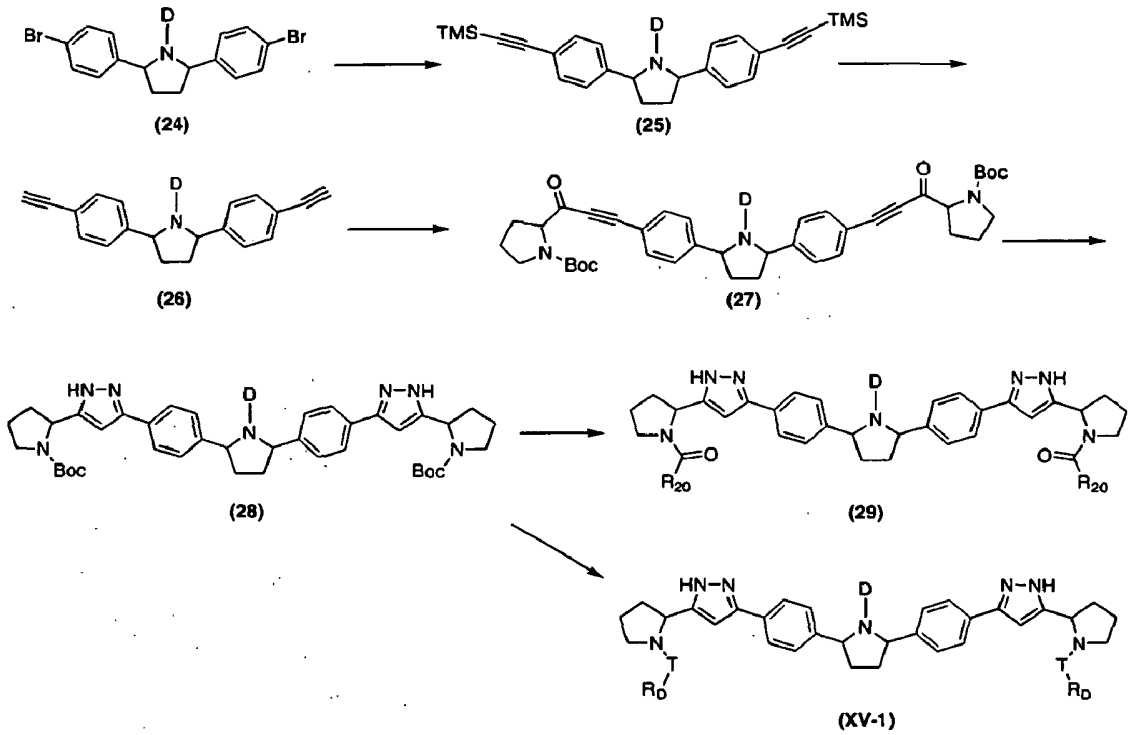
Esquema XIII

Certos compostos aqui descritos de fórmula geral (23), onde D é como descrito acima, podem ser preparados de acordo com os métodos do Esquema XIV. Compostos (16) podem ser feitos reagir com composto (20) utilizando uma reação de Buchwald como descrito em geral no Esquema XIII, para proporcionar compostos (21). Compostos (21) podem ser reduzidos em compostos (22) e ciclizados em (23) utilizando, de modo análogo, as condições descritas em geral nos Esquemas anteriores.



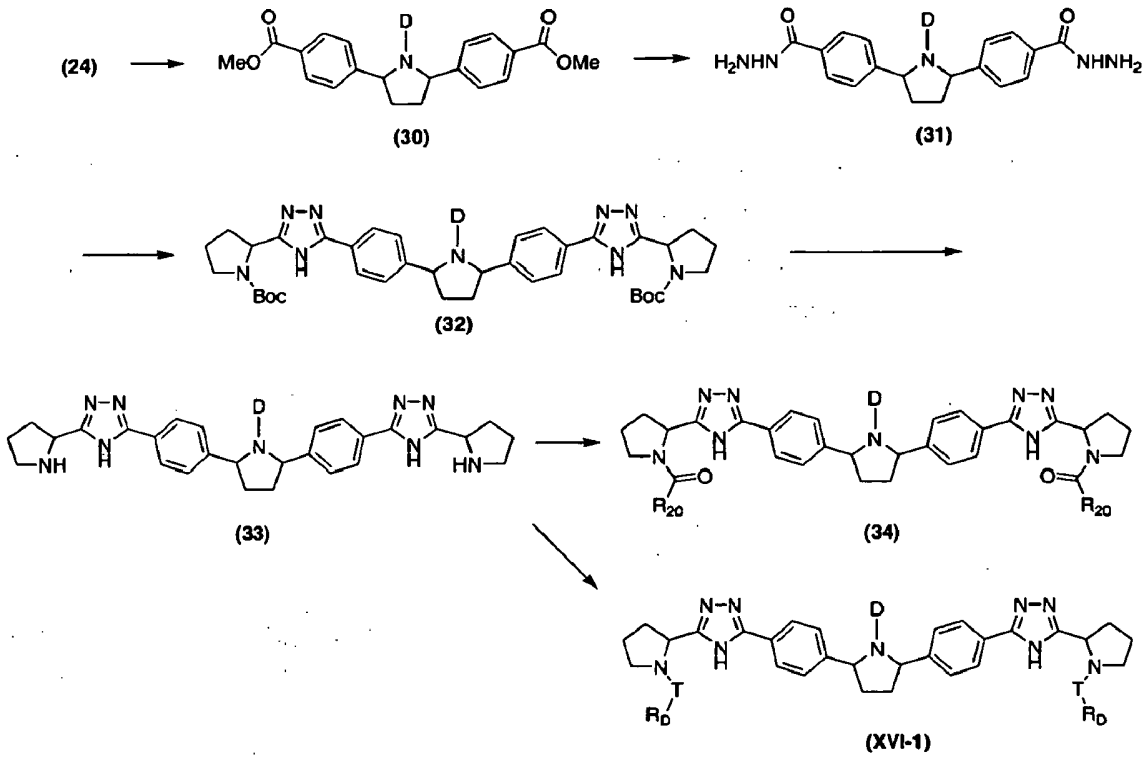
Esquema XIV

Certos compostos aqui descritos de fórmula geral (29), onde R_{20} é $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ e D é como descrito acima, podem ser preparados de acordo com os métodos do Esquema XV. Compostos de fórmula (24) podem ser convertidos em compostos de fórmula (25) (reação de Sonogashira) por reação com trimetilsililacetileno, um catalisador de paládio (*e.g.*, cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II)), um catalisador de cobre (*e.g.*, iodeto de cobre(I)) e uma base (*e.g.*, trietilamina), onde se pode também utilizar uma base de amina como solvente. Os compostos (25) podem ser dessililados em compostos (26) por reação com uma fonte de fluoreto (*e.g.*, fluoreto de tetrabutilamónio) num solvente tal como THF. Compostos (26) podem ser convertidos em compostos (27) por formação do dianião de (26) com n-butil-lítio e reação subsequente com uma amida de Weinreb (*e.g.*, N-(*terc*-butoxicarbonil)-L-prolina-N'-metoxi-N'-metilamida). Esta reação pode ser conduzida num solvente apropriado tal como THF ou dimetoxietano. Compostos (27) podem ser convertidos em compostos (28) por reação com hidrazina num solvente tal como etanol. Os compostos (28) podem ser convertidos em compostos (29) utilizando os métodos descritos em geral nos Esquemas anteriores. Alternativamente, a funcionalidade de $T-R_D$ pode ser introduzida de modo similar compostos de Fórmula (28) para dar compostos de Fórmula (XV-1).



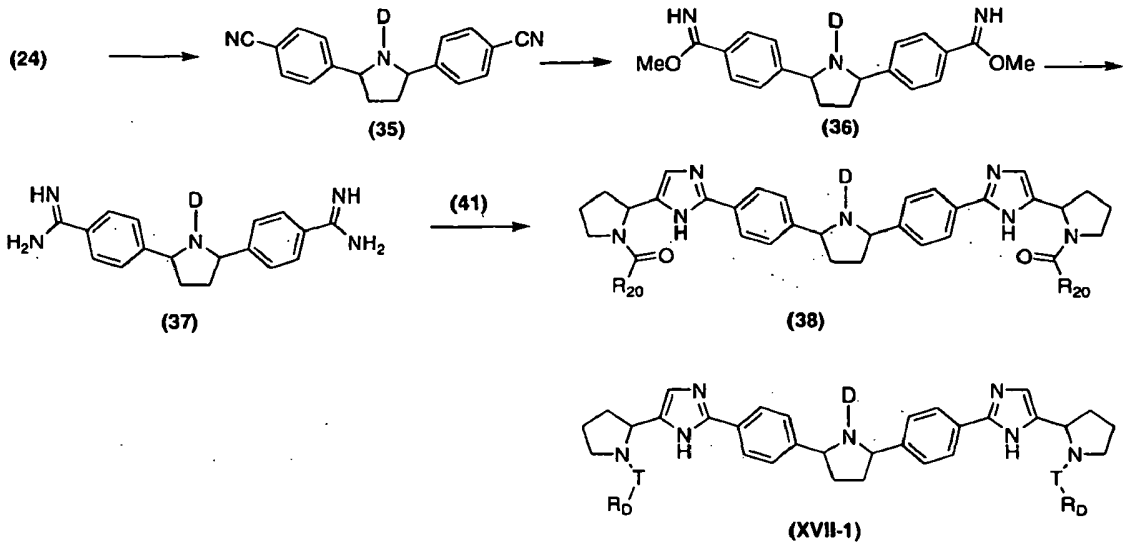
Esquema XV

Certos compostos aqui descritos de fórmula geral (34), onde R_{20} é -L_S'-M'-L_S"-R_D e D é como descrito acima, podem ser preparados de acordo com os métodos do Esquema XVI. Compostos (24) podem ser convertidos em compostos (30) por reação de (24) com CO (g) sob pressão (ca. 60 psi) na presença de um catalisador de paládio (*e.g.*, $PdCl_2$(dppf)) em metanol como solvente e com aquecimento à volta de 100°C. Compostos (30) podem ser convertidos em compostos (31) por reação com hidrazina num solvente tal como metanol com aquecimento a cerca de 60-80°C. Compostos (31) podem ser convertidos em compostos (32) por reação com *N*-Boc-2-ciano-pirrolidina na presença de uma base (*e.g.*, carbonato de potássio) num solvente tal como butanol e com aquecimento à volta de 150°C com irradiação num reator de micro-ondas. Compostos (32) podem ser desprotegidos em compostos (33) e acilados em (34) utilizando, de modo análogo, as condições descritas em geral nos Esquemas anteriores. Alternativamente, a funcionalidade de T-R_D pode ser introduzida de modo similar em compostos de Fórmula (33) para dar compostos de Fórmula (XVI-1).



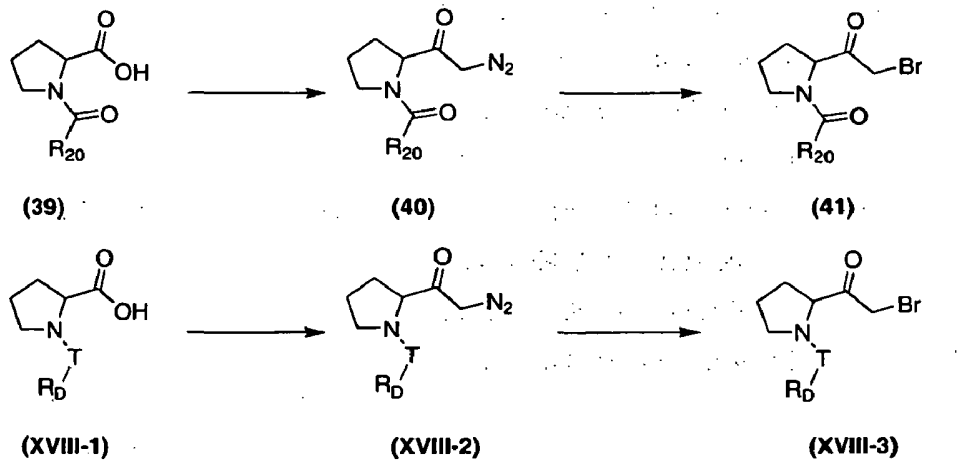
Esquema XVI

Certos compostos aqui descritos de fórmula geral (38), onde R_{20} é $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ e D é como descrito acima, podem ser preparados de acordo com os métodos do Esquema XVII. Compostos de fórmula (24) podem ser convertidos em compostos (35) por reação com CuCN num solvente tal como DMF e com aquecimento a cerca de 160°C com irradiação de micro-ondas. Compostos (35) podem ser convertidos em compostos (36) por reação com HCl (g) em metanol anidro a 0°C com aquecimento até à temperatura ambiente. Compostos (36) podem ser convertidos em compostos (37) por reação com NH_3 (g) em metanol anidro a 0°C com aquecimento até à temperatura ambiente. Compostos (37) podem ser convertidos em compostos (38) por reação com (41), em THF na presença de uma base (*e.g.*, carbonato de potássio). Alternativamente, a funcionalidade de $T-R_D$ pode ser introduzida de modo similar em compostos de Fórmula (33) para dar compostos de Fórmula (XVII-1).



Esquema XVII

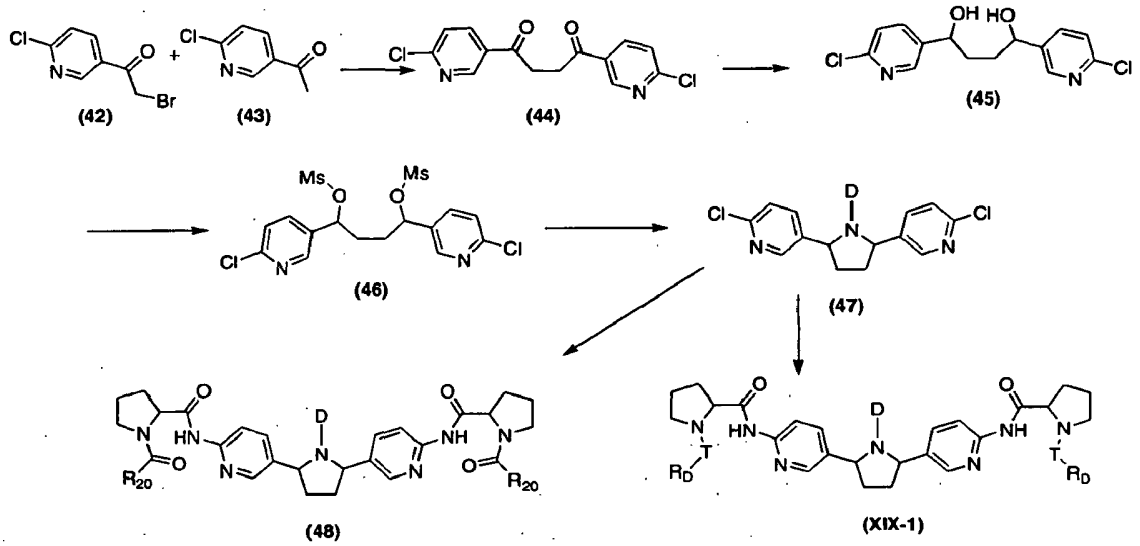
Compostos de fórmula (41), onde R_{20} é $-L_S'-M'-L_S''-R_D$, podem ser preparados utilizando os métodos do Esquema XVIII. Compostos (39) podem ser convertidos em compostos (40) por reação sequencial de (39) com cloroformato de isobutilo em THF a 0°C seguido de diazometano. Compostos (40) podem ser convertidos em compostos (41) por reação com HBr em ácido acético. Similarmente, compostos de fórmula (XVIII-1) podem ser convertidos em compostos de fórmula (XVIII-2) e depois (XVIII-3), onde $T-R_D$ são como definidos acima.



Esquema XVIII

Certos compostos aqui descritos de fórmula geral (48), onde R_{20} é $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ e D é como descrito acima, podem ser preparados de acordo com os métodos do Esquema XIX. O composto (42) pode ser feito reagir com composto (43) utilizando, de modo análogo, as condições mediadas por ácido de Lewis

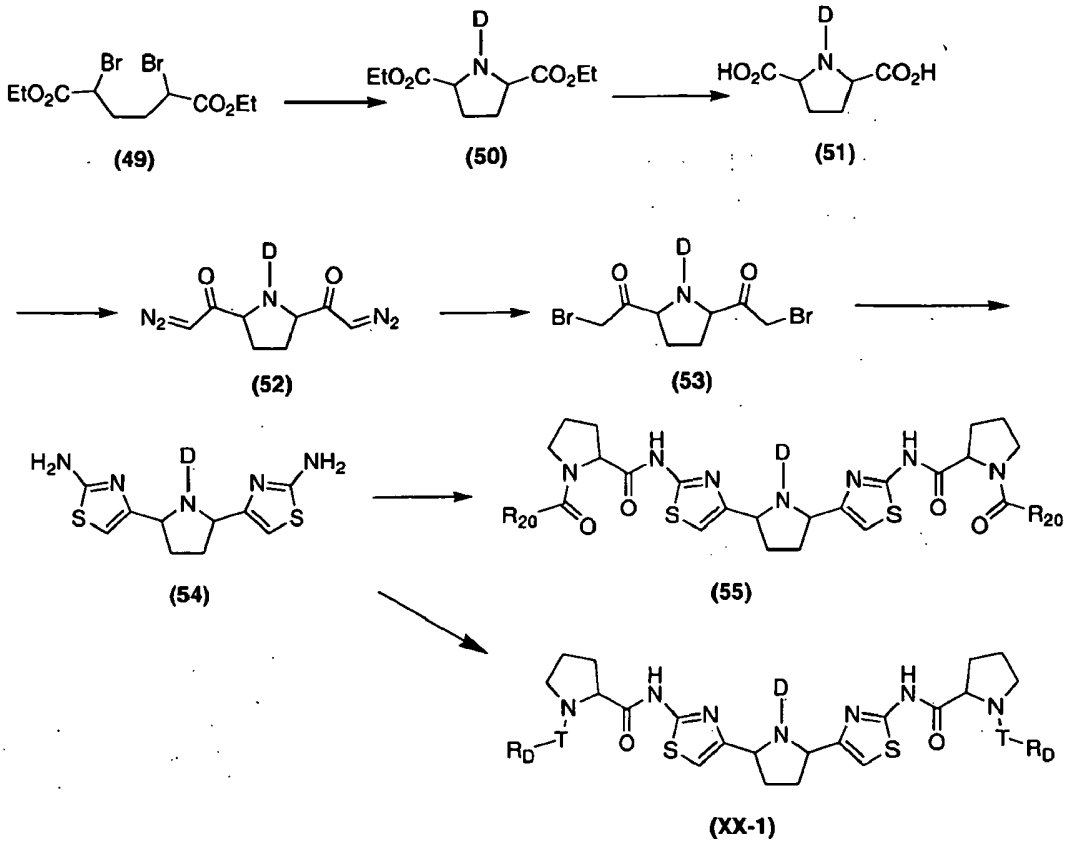
descritas acima no Esquema II para proporcionar composto (44). O composto (44) pode ser convertido sequencialmente no diol (45), no mesilato (46) e no intermediário cíclico (47) utilizado, de modo análogo, as condições do Esquema II. Compostos (47) podem ser convertidos em compostos (48) por reação com (20), sob condições de Buchwald tais como as referidas no Esquema XIV e descritas no Esquema XIII. Alternativamente, a funcionalidade de T-R_D, onde T e R_D são como definidos acima, pode ser introduzida de modo similar em compostos de Fórmula (47) para dar compostos de Fórmula (XIX-1).



Esquema XIX

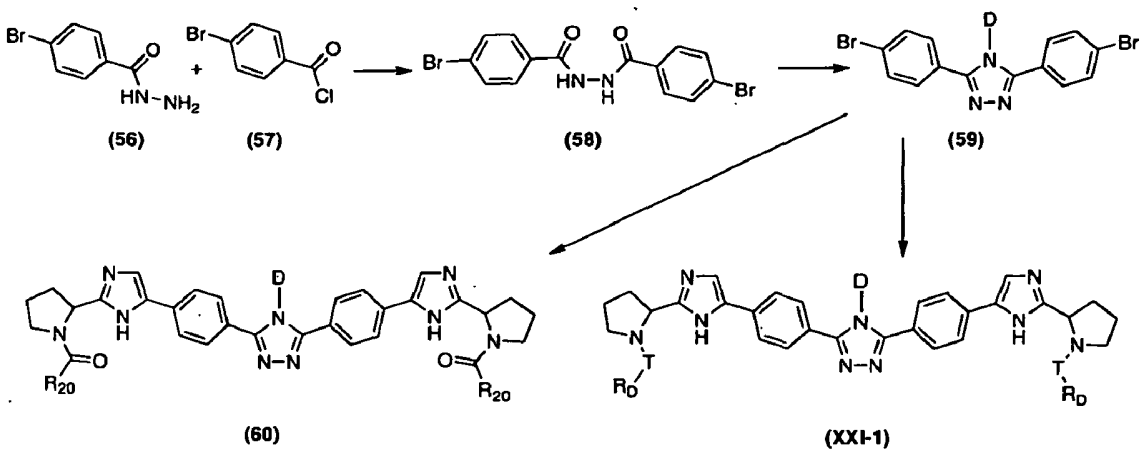
Certos compostos aqui descritos de fórmula geral (55), onde R_{20} é -L_S'-M'-L_S"-R_D e D é como descrito acima, podem ser preparados de acordo com os métodos do Esquema XX. Meso-2,5-dibromoadipato de dietilo (49) pode ser feito reagir com uma amina D-NH_2, num solvente tal como THF, dioxano ou dimetoxietano com aquecimento de 50-100°C, para dar compostos (50). Compostos (50) podem ser convertidos em (51) por hidrólise alcalina com uma base (*e.g.*, NaOH, KOH) numa mistura de álcool (*e.g.*, metanol, etanol) e água para solvente. Compostos (51) podem ser convertidos em (52) por reação primeiro com cloreto de oxalilo, e tratamento do cloreto de ácido intermediário com diazometano a 0°C. Compostos (52) podem ser convertidos em (53) por reação com HBr aquoso. Compostos (53) podem ser convertidos em compostos (54) por reação com tioureia em etanol ou num solvente similar. Compostos (54)

podem ser convertidos em compostos (55) utilizando, de modo análogo, as condições descritas acima no Esquema II. Similarmente, a funcionalidade de T-R_D, onde T e R_D são como definidos acima, pode ser introduzida em compostos de Fórmula (54) para dar compostos de Fórmula (XX-1).



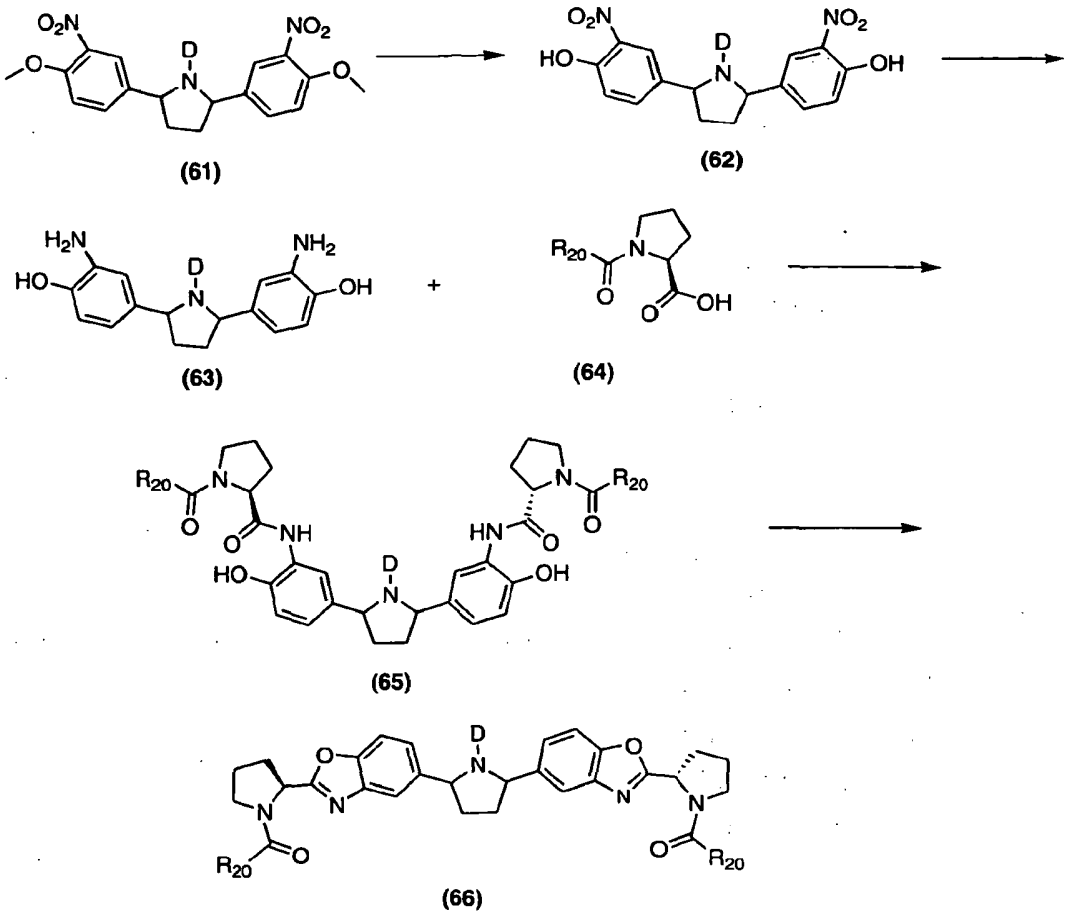
Esquema XX

Certos compostos aqui descritos de fórmula geral (60), onde R_{20} é -L_S'-M'-L_S"-R_D e D é como descrito acima, podem ser preparados de acordo com os métodos do Esquema XXI. O composto (56) pode ser feito reagir com composto (57) em piridina, com aquecimento a cerca de 135°C, para formar composto (58). O composto (58) pode ser convertido em compostos (59) por reação de uma amina D-NH_2 com $POCl_3$ seguindo-se a adição de (58) e aquecimento a cerca de 200°C em 1,2-diclorobenzeno. O composto (59) pode ser convertido em compostos (60) utilizando, de modo análogo, as condições descritas acima no Esquema VII. Similarmente, a funcionalidade de T-R_D, onde T e R_D são como definidos acima, pode ser introduzida em compostos de Fórmula (59) para dar compostos de Fórmula (XXI-1).



Esquema XXI

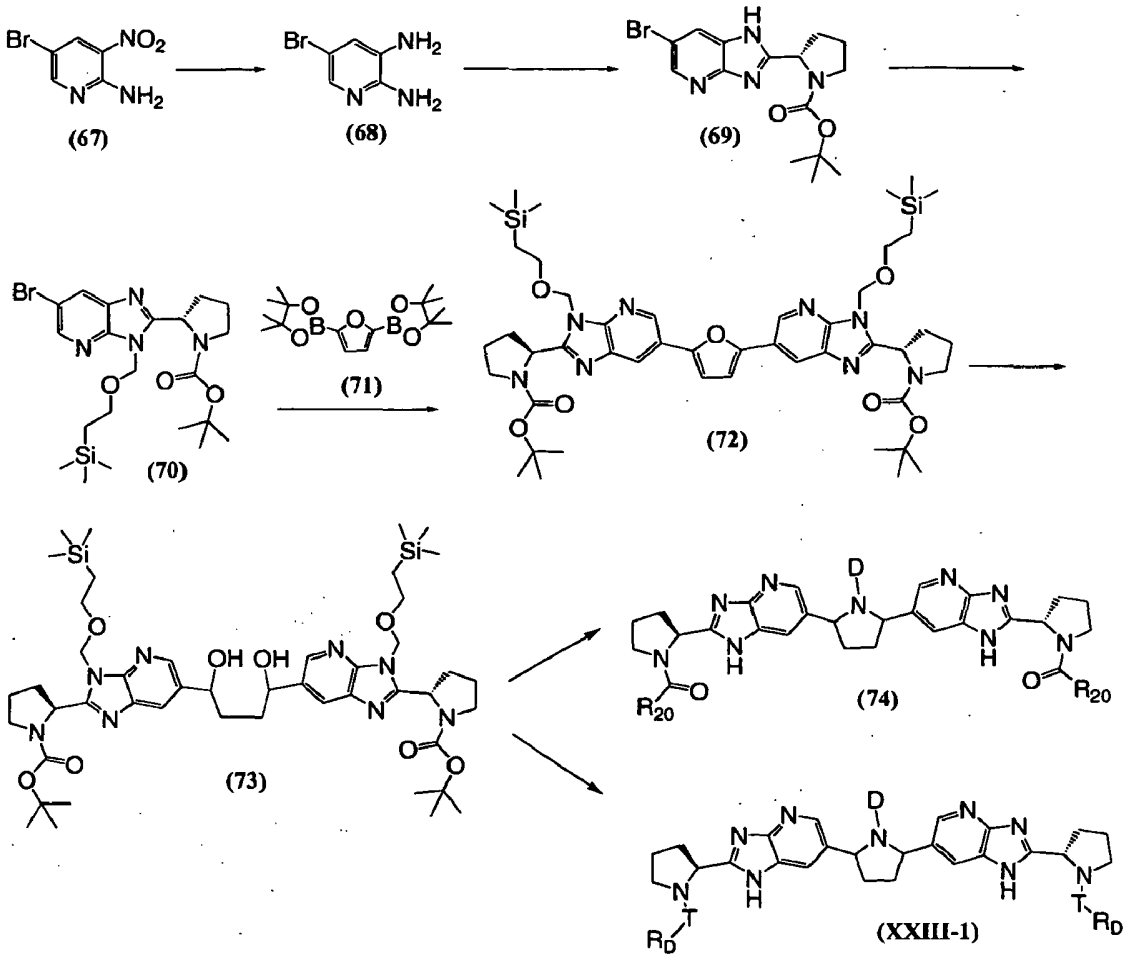
Certos compostos aqui descritos de fórmula geral (66), onde R_{20} é $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ e D é como descrito acima, podem ser preparados de acordo com os métodos do Esquema XXII. Compostos de fórmula geral (61) podem ser feitos reagir com tribrometo de boro em diclorometano a 0°C para dar compostos (62), que podem ser submetidos a condições de hidrogenação utilizando óxido de platina(II) para dar compostos (63). O acoplamento entre compostos (63) e derivados de prolina (64) pode ser realizado utilizando condições de acoplamento padrão descritas acima para dar compostos (65), que podem ser convertidos em (66) pela ação de azodicarboxilato de dietilo e trifenilfosfina em THF.



Esquema XXII

Certos compostos aqui descritos de fórmula geral (74), onde R_{20} é $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ e D é como descrito acima, podem ser preparados de acordo com os métodos do Esquema XXIII. O composto (67) pode ser convertido em (68) por redução do grupo nitro utilizando cloreto de estanho(II) em etanol. O composto (69) pode ser preparado a partir de (68) por acoplamento peptídico com Boc-prolina, seguindo-se aquecimento da amida resultante em ácido acético a 80°C. O composto (69) pode ser feito reagir com SEM-Cl e di-isopropiletilamina em diclorometano para dar (70), que pode ser acoplado com (71) utilizando um catalisador de paládio tal como PXPd utilizando uma base tal como fluoreto de césio, num solvente tal como N,N-dimetilformamida a 100°C para dar (72). O composto (72) pode ser convertido em (73) por reação com Selectfluor numa mistura de THF e água, seguindo-se hidrogenação utilizando 3% de Pt sobre carbono em acetato de etilo e depois redução utilizando boro-hidreto de sódio em metanol. O composto (73) pode ser feito reagir com cloreto de metanossulfonilo e trietilamina em diclorometano a -10°C, seguindo-se adição de

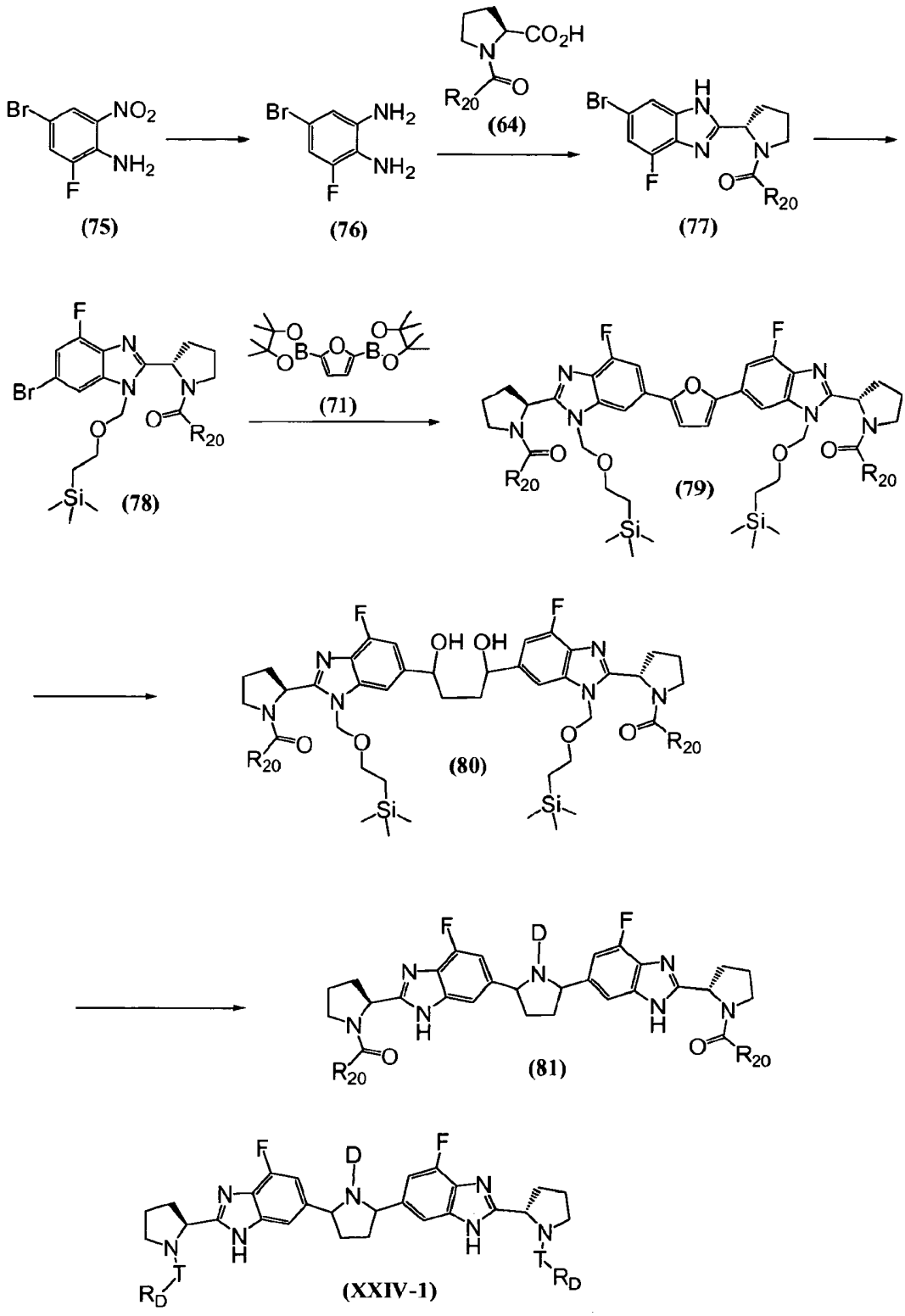
uma amina (H_2N-D) para dar um intermediário que pode ser convertido em (74), por desproteção utilizando HCl 4 N em 1,4-dioxano e depois acoplamento com $R_{20}CO_2H$ utilizando procedimentos de acoplamento peptídico descritos acima. Similarmente, a funcionalidade de T-R_D, onde T e R_D são como definidos acima, pode ser introduzida em compostos de Fórmula (73) para dar compostos de Fórmula (XXIII-1).



Esquema XXIII

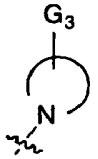
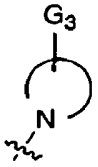
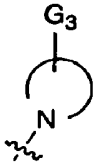
Certos compostos aqui descritos de fórmula geral (81), onde R_{20} é -L_S'-M'-L_S"-R_D e D é como descrito acima, podem ser preparados de acordo com os métodos do Esquema XXIV. O composto (75) pode ser convertido em (76) utilizando $SnCl_2$ em etanol. Adicionalmente, o anel fenilo do composto (75) pode estar substituído com X_{13} em qualquer posição substituída com hidrogénio ou flúor, onde X_{13} é H, alquilo, haloalquilo, alcoxi ou haloalcoxi, e estes compostos são submetidos à sequência subsequente. Acoplamento de (76) com (64) utilizando

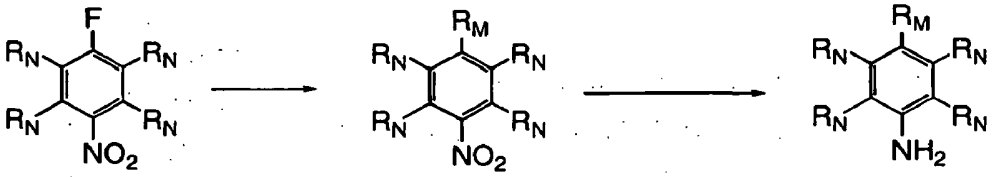
procedimentos de acoplamento peptídico descritos acima para dar uma amida que pode ser aquecida em ácido acético a 100°C para dar (77). O composto (77) pode ser feito reagir com SEM-Cl e di-isopropiletilamina em diclorometano para dar (78). Para ilustração conveniente, os grupos protetores SEM nos benzimidazoles são mostrados ligados a azotos particulares do benzimidazole. As posições de substituição reais dos grupos SEM podem ser em qualquer azoto (*i.e.*, (78) pode ser uma mistura de regioisómeros). Em compostos subsequentes (79) a (80), o isomerismo posicional do grupo SEM resulta em misturas de regioisómeros de SEM que podem ser ou não separáveis. Na prática os regioisómeros de SEM podem ser processados como misturas. O composto (78) pode ser feito reagir com (71) como descrito acima para dar (79). O composto (79) pode ser convertido em (80) utilizando Selectfluor numa mistura de THF e água, seguindo-se hidrogenação com Pt sobre carbono em acetato de etilo e redução com boro-hidreto de sódio em metanol ou condições de redução quiral com (*S*) ou (*R*) α,α-difenil-2-pirrolidinametanol, dietilanilina-borano e trimetilborano. O composto (80) pode ser convertido em compostos (81) por mesilação com cloreto de metanossulfonilo e trietilamina a temperaturas inferiores a 0°C, seguindo-se reação com amina primária H_2N-D e desproteção utilizando HCl 4 N em 1,4-dioxano. Similarmente, a funcionalidade de T-R_D, onde T e R_D são como definidos acima, pode ser introduzida em compostos de Fórmula (77) para dar compostos de Fórmula (XXIV-1) no final da sequência de síntese.



Esquema XXIV

Certas aminas, D-NH_2, nos Esquemas anteriores são representadas pela fórmula (84), e podem ser preparadas de acordo com o método geral que se mostra no Esquema XXV, onde R_N é como definido acima (*e.g.*, halogéneo, alquilo,

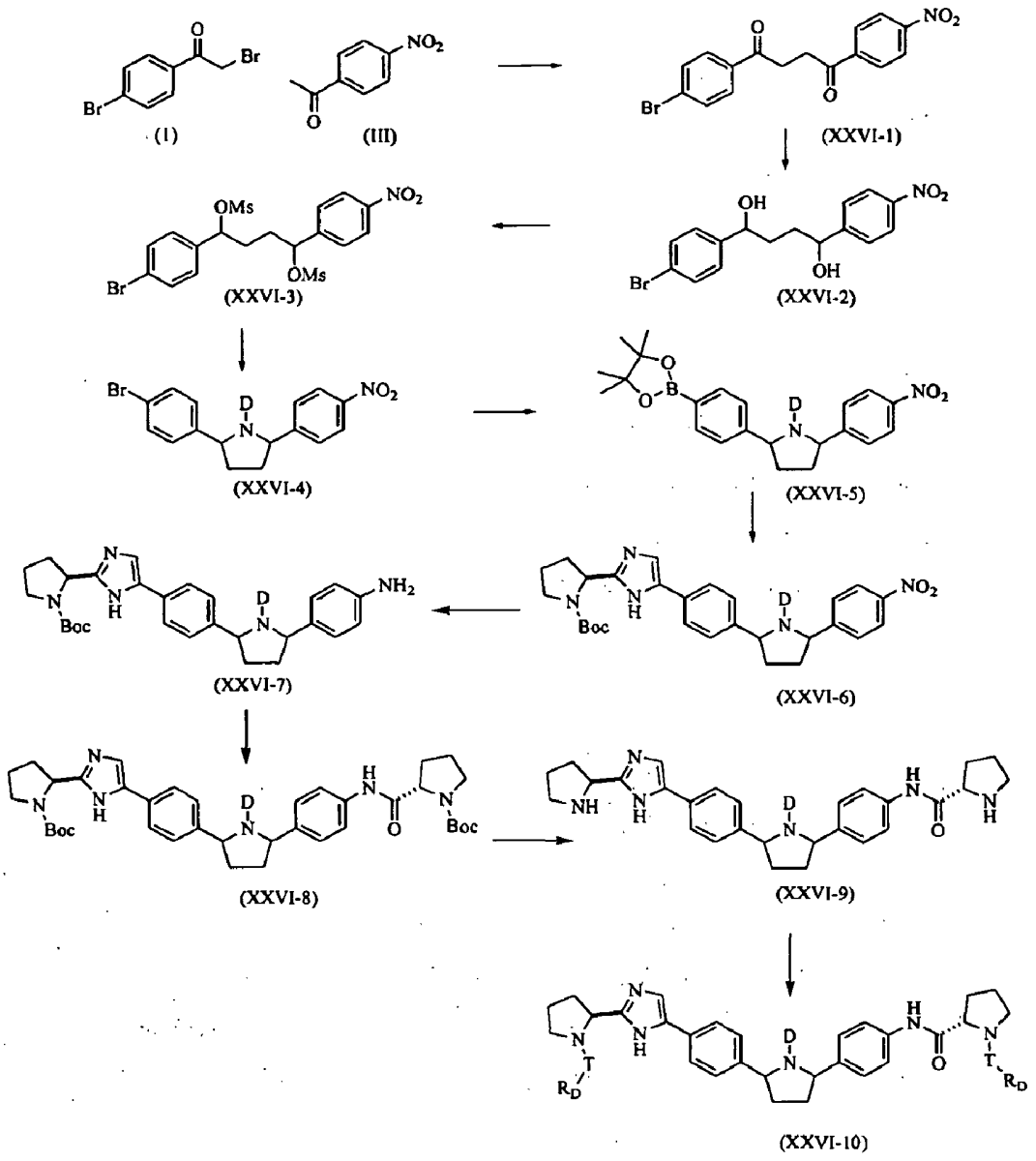
haloalquilo) e R_M é -N($R_S$$R_S$) (*e.g.*, -$NEt_2$), heterociclilo (*e.g.*, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo,  ,  etc., onde G_3 é definido acima,  é um heterociclo contendo azoto substituído com G_3, e  é um heterociclo bicíclico com ponte contendo azoto) ou -OR_S (*e.g.*, -O-t-butilo, -O-isopropilo, etc.). Os fluoronitrobenzenos (82) podem ser feitos reagir com uma amina apropriada na presença de fosfato de potássio dibásico, num solvente tal como DMSO, opcionalmente com aquecimento, para dar intermediários (83), onde R_M é -N($R_S$$R_S$) (*e.g.*, -$NEt_2$) ou heterociclilo (*e.g.*, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo,  ,  , etc.). Os fluoronitrobenzenos (82) podem também ser feitos reagir com alcóxidos de metal alcalino (*e.g.*, *terc*-butóxido de potássio) para dar intermediários (83), onde R_M é -OR_S (*e.g.*, -O-t-butilo, -O-isopropilo, etc.). Os intermediários (83) podem ser convertidos em (84) utilizando condições de redução de nitro bem conhecidas. Por exemplo, (83) pode ser convertido em (84) por hidrogenação catalítica utilizando paládio sobre carbono. Alternativamente, (83) pode ser convertido em (84) por reação com ferro/cloreto de amónio em THF/metanol/água como solvente. Outras condições para efetuar a redução de nitro incluem aquelas descritas nos esquemas anteriores e aquelas geralmente conhecidas de um perito na especialidade.



Esquema XXV

Certos compostos aqui descritos (XXVI-10) podem ser preparados como se mostra em geral no Esquema XXVI, onde D, T, e R_D são como descritos acima. A reação de compostos (I) com compostos (III), utilizando as condições descritas em geral no Esquema II para a preparação de compostos (IV), podem proporcionar compostos de dicetona (XXVI-1). Compostos (XXVI-1) podem ser convertidos em compostos (XXVI-2) utilizando as condições gerais do Esquema II para a conversão de (IV) em (V). Compostos (XXVI-2) podem ser convertidos em compostos (XXVI-3) utilizando as condições gerais do Esquema II para a conversão de (V) em (VI). Compostos (XXVI-3) podem ser convertidos em compostos (XXVI-4) utilizando as condições gerais do Esquema II para a conversão de (VI) em (VII). Compostos de fórmula (XXVI-4) podem ser convertidos em compostos (XXVI-5) utilizando as condições gerais do Esquema VII para a conversão de (II) em (III). Compostos (XXVI-5) podem ser convertidos em compostos (XXVI-6) utilizando as condições gerais do Esquema VII para a conversão de (III) em (IV). Compostos (XXVI-6) podem ser convertidos em compostos (XXVI-7) utilizando as condições gerais do Esquema II para a conversão de (VII) em (VIII). Por exemplo, compostos (XXVI-6) (1 equivalente) podem ser feitos reagir com hidrogénio gasoso (1 atm) na presença de PtO_2 (cerca de 0,2 equivalentes) num solvente tal como etanol/THF (1:1). Compostos (XXVI-7) podem ser convertidos em compostos (XXVI-8) utilizando os métodos descritos em geral no Esquema II para conversão de (VIII) em (IX). Por exemplo, a reação de (XXVI-7) (1 equivalente) com ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (1,5 a 3 equivalentes) e HATU (cerca de 1,6 equivalentes), na presença de di-isopropiletilamina (3 equivalentes) em DMSO cerca da temperatura ambiente, pode proporcionar os compostos (XXVI-8). Compostos (XXVI-8) podem ser convertidos em compostos (XXVI-9) utilizando os métodos descritos em geral no Esquema II para conversão de (IX) em (X). Por exemplo, a reação de (XXVI-8) (1 equivalente) com HCl em dioxano cerca da temperatura ambiente pode proporcionar os compostos (XXVI-9). Compostos (XXVI-9) podem ser convertidos em compostos (XXVI-10) por reação com um ácido apropriado utilizando os métodos descritos em geral no Esquema II para a conversão de (X) em (XI). Por exemplo, a reação de (XXVI-9) (1 equivalente) com ácido 2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico (cerca de 2 a 3 equivalentes), HATU (cerca de 2,5 a 3,5 equivalentes) e di-

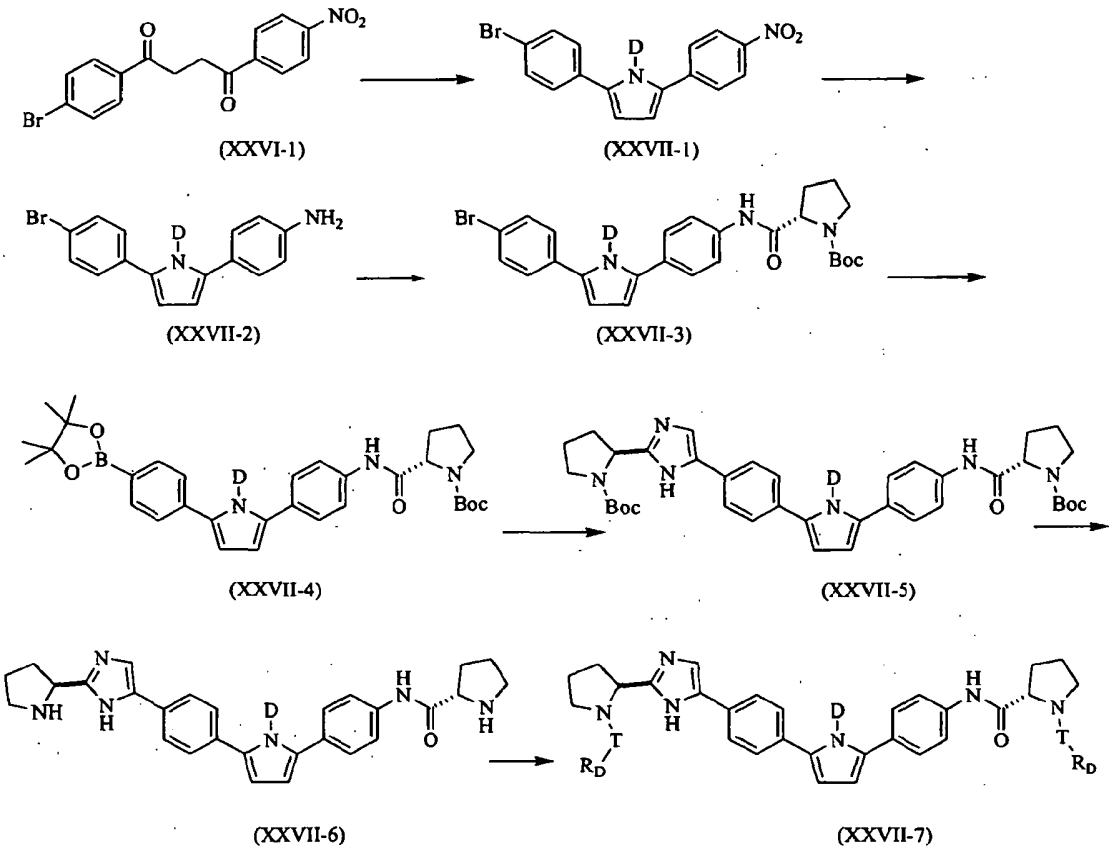
isopropiletilamina (cerca de 10 equivalentes), num solvente tal como DMSO, pode proporcionar os produtos (XXVI-10).



Esquema XXVI

Certos compostos aqui descritos (XXVII-7) podem ser preparados como se mostra em geral no Esquema XXVII, onde D, T e R_D são como descritos acima. Compostos (XXVI-1) podem ser convertidos em compostos (XXVII-1) utilizando as condições gerais do Esquema XII para a conversão de (3) em (11). Compostos (XXVII-1) podem ser convertidos em compostos (XXVII-2) por redução utilizando condições descritas em geral acima no Esquema II. Por exemplo (XXVII-1) (1 equivalente) pode ser reduzido com pó de ferro (cerca de 6 equivalentes) e cloreto

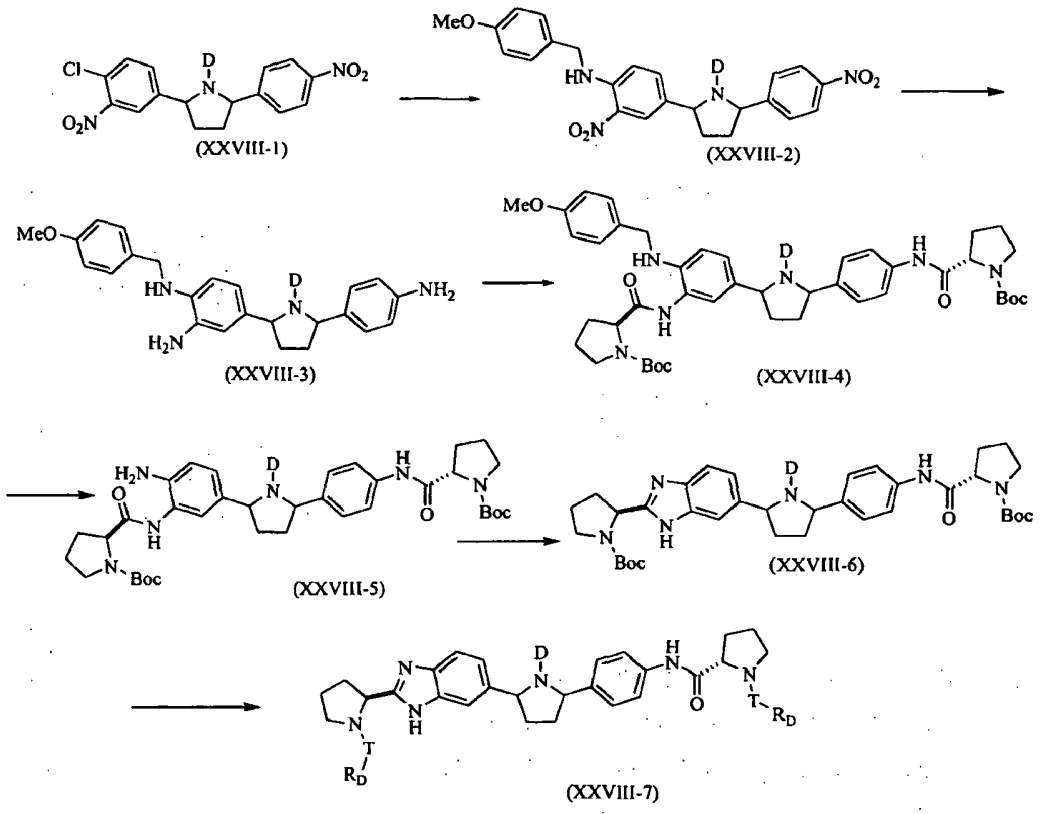
de amónio (cerca de 3 equivalentes) em etanol/THF/água (1:1:0,25), com aquecimento até à temperatura de refluxo, para proporcionar (XXVII-2). Compostos (XXVII-2) podem ser convertidos em compostos (XXVII-3) utilizando as condições descritas acima para conversão de VIII em IX no Esquema II, (12) em (13) no Esquema XII, ou (XXVI-7) em (XXVI-8) no Esquema XXVI. Compostos (XXVII-3) podem ser convertidos sequencialmente em compostos (XXVII-4) e (XXVII-5), utilizando os métodos e condições descritas em geral no Esquema VII para a conversão de (III) em (V). Compostos (XXVII-5) podem ser convertidos sequencialmente em compostos (XXVII-6) e (XXVII-7) utilizando os métodos e condições descritos em geral acima, por exemplo utilizando os métodos para converter (IX) em (X) e em (XI) no Esquema II.



Esquema XXVII

Certos compostos aqui descritos de fórmula geral (XXVIII-7), onde D, T e R_D são como descritos acima, podem ser preparados de acordo com a sequência do Esquema XXVIII. Compostos (XXVIII-1) podem ser preparados a partir de 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanona, 1-(4-cloro-3-nitrofenil)etanona e

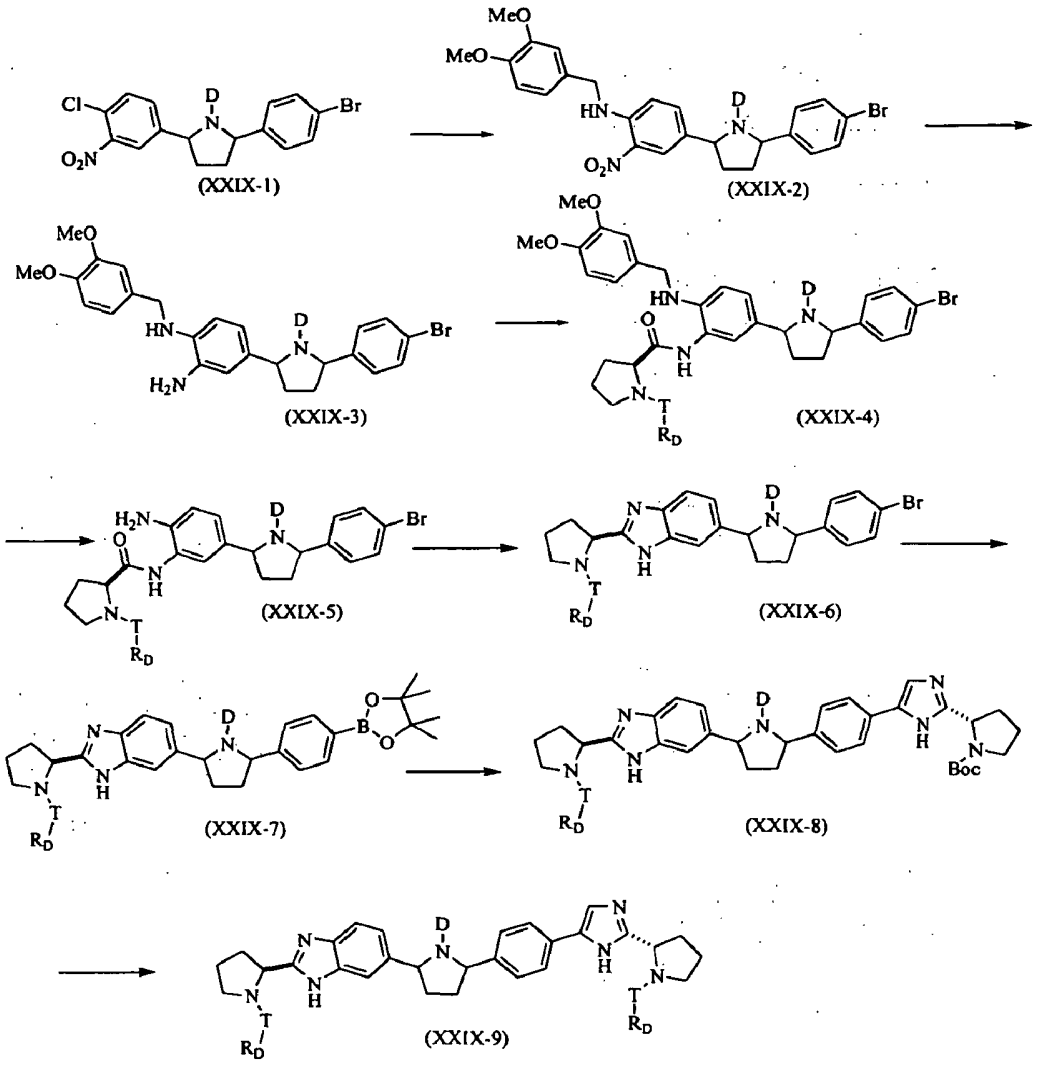
uma amina D-NH_2 de acordo com os métodos descritos acima para preparar compostos (VII) no Esquema II, (XXVI-4) no Esquema XXVI e (VII) no Esquema IV. Compostos (XXVIII-1) (1 equivalente) podem ser convertidos em compostos (XXVIII-2) por reação com 4-metoxibenzilamina pura (cerca de 4-6 equivalentes) com aquecimento a cerca de 140-150°C. Compostos (XXVIII-2) podem ser convertidos em compostos (XXVIII-3) por redução de acordo com as condições descritas em geral no Esquema II para preparar compostos (VIII). Por exemplo, a reação de (XXVIII-2) (1 equivalente) com PtO_2 (cerca de 0,4-0,5 equivalentes), num solvente tal como etanol/THF (1:1) sob uma atmosfera de hidrogénio (1-4 atm), pode proporcionar compostos (XXVIII-3). Compostos (XXVIII-3) podem ser convertidos em compostos (XXVIII-4) de acordo com as condições descritas em geral no Esquema II para preparar compostos (IX). Por exemplo, a reação de (XXVIII-3) (1 equivalente) com ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (cerca de 2-3 equivalentes), HATU (cerca de 2-3 equivalentes) e di-isopropiletilamina (cerca de 3 equivalentes), num solvente tal como DMSO à temperatura ambiente, pode proporcionar compostos (XXVIII-4). Compostos (XXVIII-4) (1 equivalente) podem ser convertidos em compostos (XXVIII-5) por reação com DDQ (cerca de 1,2 equivalentes) numa mistura de solventes de CH_2Cl_2/água (20:1) à temperatura ambiente. Compostos (XXVIII-5) podem ser convertidos em compostos (XXVIII-6) de acordo com os métodos gerais descritos no Esquema IV para preparar compostos (XI) (*e.g.*, aquecimento em ácido acético à volta de 60-70°C). Compostos (XXVIII-6) podem ainda ser convertidos em compostos (XXVIII-7) utilizando os métodos padrão de desproteção e acoplamento referidos no Esquema IV para preparar compostos (XIII) ou (XIV).



Esquema XXVIII

Certos compostos aqui descritos (XXIX-9), onde D, T e R_D são como descritos acima, podem ser preparados de acordo com a sequência do Esquema XXIX. Compostos (XXIX-1) podem ser preparados a partir de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona, 1-(4-cloro-3-nitrofenil)etanona e uma amina D-NH_2 de acordo com os métodos descritos acima para preparar compostos (VII) no Esquema II, (XXVI-4) no Esquema XXVI e (VII) no Esquema IV. Compostos (XXIX-1) (1 equivalente) podem ser convertidos em compostos (XXIX-2) por reação com 3,4-dimetoxibenzilamina pura (cerca de 10 equivalentes) com aquecimento à volta de 140-150°C. Compostos (XXIX-2) podem ser convertidos em compostos (XXIX-3) por redução de acordo com as condições descritas em geral no Esquema II para preparar compostos (VIII). Por exemplo, a reação de (XXIX-2) (1 equivalente) com PtO_2 (cerca de 0,1 equivalente), num solvente tal como etanol/THF/EtOAc (1:1) sob uma atmosfera de hidrogénio (*e.g.*, 1 atm), pode proporcionar compostos (XXIX-3). Compostos (XXIX-3) podem ser convertidos em compostos (XXIX-4) de acordo com as condições descritas em geral no Esquema II para preparar compostos (IX). Por exemplo, a reação de (XXIX-3) (1 equivalente) com prolina substituída tal como ácido (*S*)-1-((*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-

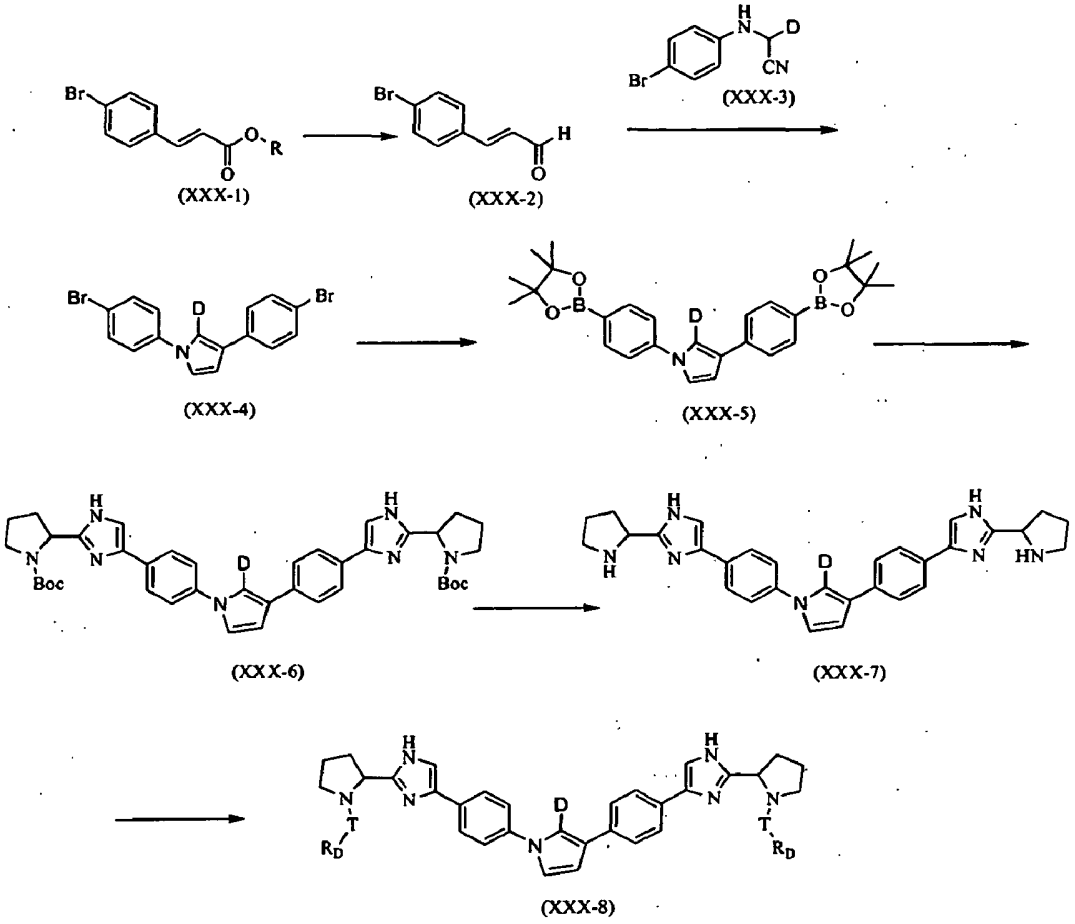
3-metilbutanoil)pirrolidina-2-carboxílico (cerca de 1,2-1,5 equivalentes), HOBt (cerca de 1,2-1,5 equivalentes), EDAC (cerca de 1,2-1,5 equivalentes) e *N*-metilmorfolina (cerca de 5-6 equivalentes), num solvente tal como DMF à temperatura ambiente, pode proporcionar compostos (XXIX-4). Compostos (XXIX-4) podem ser desprotegidos em compostos (XXIX-5) por reação com TFA em excesso em solventes tais como diclorometano cerca da temperatura ambiente. Compostos (XXIX-5) podem ser convertidos em compostos (XXIX-6) de acordo com os métodos gerais descritos no Esquema IV para preparar compostos (XI) (*e.g.*, aquecimento em ácido acético à volta de 60-80°C). Compostos (XXIX-6) podem ser convertidos em compostos (XXIX-7) de acordo com as condições gerais do Esquema VII para preparar compostos (III). Por exemplo, a reação de (XXIX-6) (1 equivalente) com $PdCl_2$(dppf) (cerca de 0,1 equivalente), acetato de potássio (cerca de 3-5 equivalentes) e bis(pinacolato)diboro (cerca de 3 equivalentes), num solvente tal como tolueno com aquecimento a 80-100°C, pode proporcionar compostos (XXIX-7). Compostos (XXIX-7) podem ser convertidos em compostos (XXIX-8) de acordo com as condições gerais do Esquema VII para preparar compostos (V). Por exemplo, a reação de compostos (XXIX-7) (1 equivalente) com Intermediário 1D (cerca de 2 equivalentes), carbonato de sódio 1 M (cerca de 3 equivalentes) e $PdCl_2$(dppf) (cerca de 0,1 equivalente), num solvente tal como tolueno à volta de 80-100°C, pode proporcionar compostos (XXIX-8). Compostos (XXIX-8) podem ainda ser convertidos em compostos (XXIX-9) utilizando os métodos padrão de desproteção (*e.g.*, HCl/dioxano) e acoplamento (*e.g.*, ácido carboxílico, HOBt, EDAC e *N*-metilmorfolina) referidos no Esquema IV para preparar compostos (XIV).



Esquema XXIX

Certos compostos aqui descritos (XXX-8) podem ser preparados como se mostra no Esquema XXX. Um éster (XXX-1) pode ser feito reagir com um agente redutor adequado, tal como DIBAL-H, num solvente tal como THF, diclorometano ou dietiléter, no álcool correspondente e depois oxidado no aldeído (XXX-2) utilizando um agente oxidante adequado tal como PDC num solvente tal como diclorometano, THF ou dietiléter. Um pirrole de fórmula (XXX-4) pode ser preparado fazendo reagir (XXX-3) (disponível a partir de uma anilina, um aldeído e KCN utilizando uma reação de Strecker) em conjunto com aldeído (XXX-2), com uma base tal como hidróxido de potássio num solvente tal como etanol (Synlett, 2003, págs. 1427-1430). Os átomos de bromo nos compostos de pirrole (XXX-4) podem ser convertidos num composto de bis-borano (XXX-5) por utilização de um catalisador de paládio como descrito acima

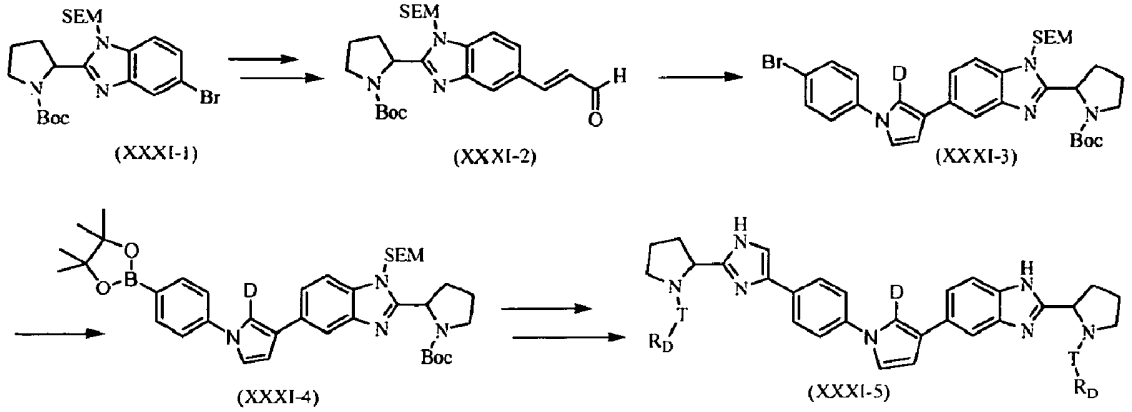
no Esquema VII. Os compostos de pirrole (XXX-5) podem ser feitos reagir com bromoimidazoles tais como Intermediário 1D utilizando condições de reação de Suzuki para dar o fenilimidazole (XXX-6). Uma variedade de condições de reação são bem conhecidas dos peritos na especialidade como eficazes na mediação da reação de Suzuki. Em particular, a reação para produzir (XXX-6) pode ser realizada com catalisador de $Pd(dppf)Cl_2$ e carbonato de potássio, numa mistura de tolueno e água e com aquecimento a cerca de 100°C. A remoção dos grupos protetores Boc para dar (XXX-7) pode ser realizada por tratamento com um ácido, tal como TFA, HCl ou ácido fórmico. Certos compostos aqui descritos (XXX-8), onde T, R_D e D são como descritos acima, podem ser preparados por acoplamento de (XXX-7) com um ácido selecionado utilizando o reagente padrão de acoplamento de péptidos e as condições descritas acima.



Esquema XXX

São também aqui divulgados os Esquemas XXXI-XXXIII para preparar um composto aqui descrito. Por exemplo, compostos (XXXI-5) podem ser preparados utilizando a sequência de passos

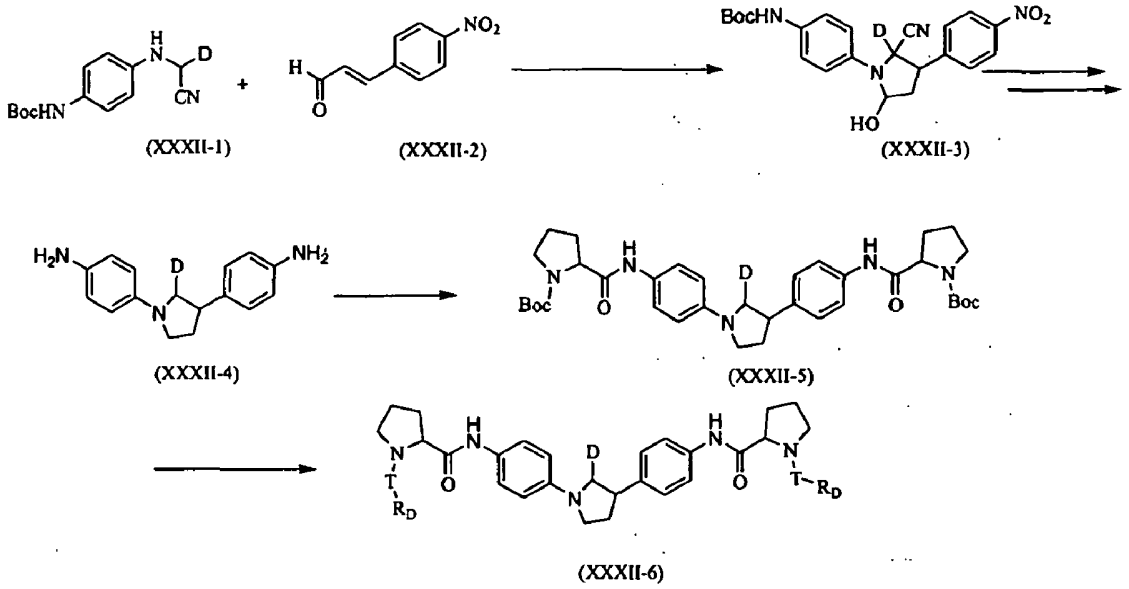
delineada em geral no Esquema XXXI. Esta sequência é paralela da sequência do Esquema XXX. Um composto (XXXI-1) pode ser convertido num composto (XXXI-2) por reação de Heck sequencial com acrilato de etilo seguindo-se redução num aldeído (XXXI-2). Um aldeído tal como (XXXI-2) pode ser feito reagir com um composto (XXX-3) de modo análogo às condições do Esquema XXX para proporcionar compostos (XXXI-3). Compostos (XXXI-3) por sua vez podem ser convertidos em compostos de boronato (XXXI-4) utilizando a condição descrita em geral acima no Esquema VII. Compostos (XXXI-4) podem ser convertidos em compostos (XXXI-5) em vários passos incluindo reação de Suzuki, desproteção e acoplamento como descrito em geral nos Esquemas anteriores.



Esquema XXXI

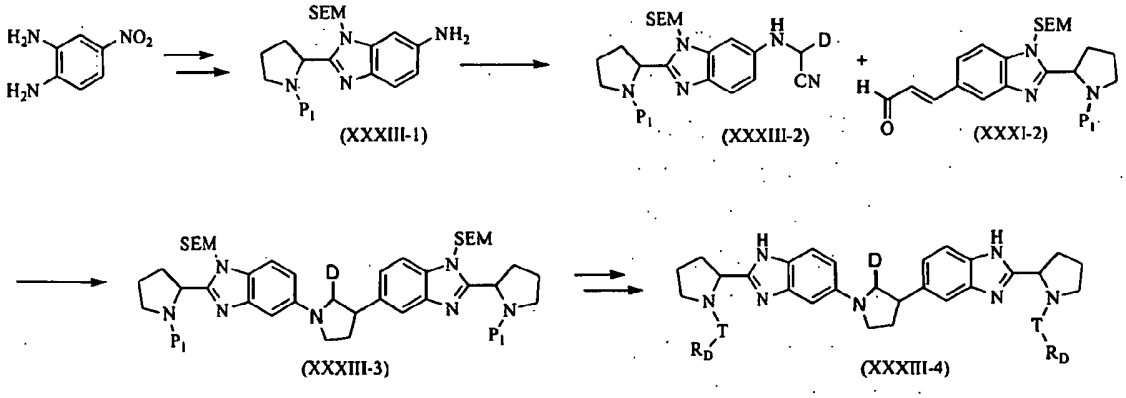
Como descrito em Meyer *et al.* Synthesis, 2005, págs. 945-956 e em Meyer *et al.* Synlett, 2003, págs. 1427-1430, α-aminonitrilos substituídos podem ser feitos reagir com compostos de carbonilo α,β-insaturados para proporcionar hidroxi-ciano-pirrolidinas substituídas. De um modo análogo, um composto (XXXII-1) pode ser feito reagir com um aldeído α,β-insaturado (XXXII-2) para dar uma pirrolidina (XXXII-3). Os grupos hidroxi e ciano de compostos tais como (XXXII-3) podem ser reduzidos utilizando reagentes tais como $NaBH_3CN$ ou $NaBH_3CN$ com $FeSO_4$ como descrito em Synthesis, 2005, págs. 945-956. O grupo nitro de compostos tais como (XXXII-3) pode ser reduzido utilizando condições padrão, tais como hidrogenação catalítica ou redução com pó de ferro e cloreto de amónio. Condições típicas de redução de nitro são aqui descritas noutro local. O grupo Boc de compostos tais como (XXXII-3) pode ser removido utilizando condições padrão tais como com TFA/CH_2Cl_2 ou HCl em dioxano. Compostos tais como (XXXII-4) podem ser

feitos reagir com um ácido prolina *N*-protegido apropriado sob condições padrão como aqui descrito noutro local para dar compostos (XXXII-5). Compostos tais como (XXXII-5) podem ser desprotegidos e acoplados a um ácido selecionado como aqui descrito para dar compostos (XXXII-6) onde T, R_D e D são como aqui descrito.



Esquema XXXII

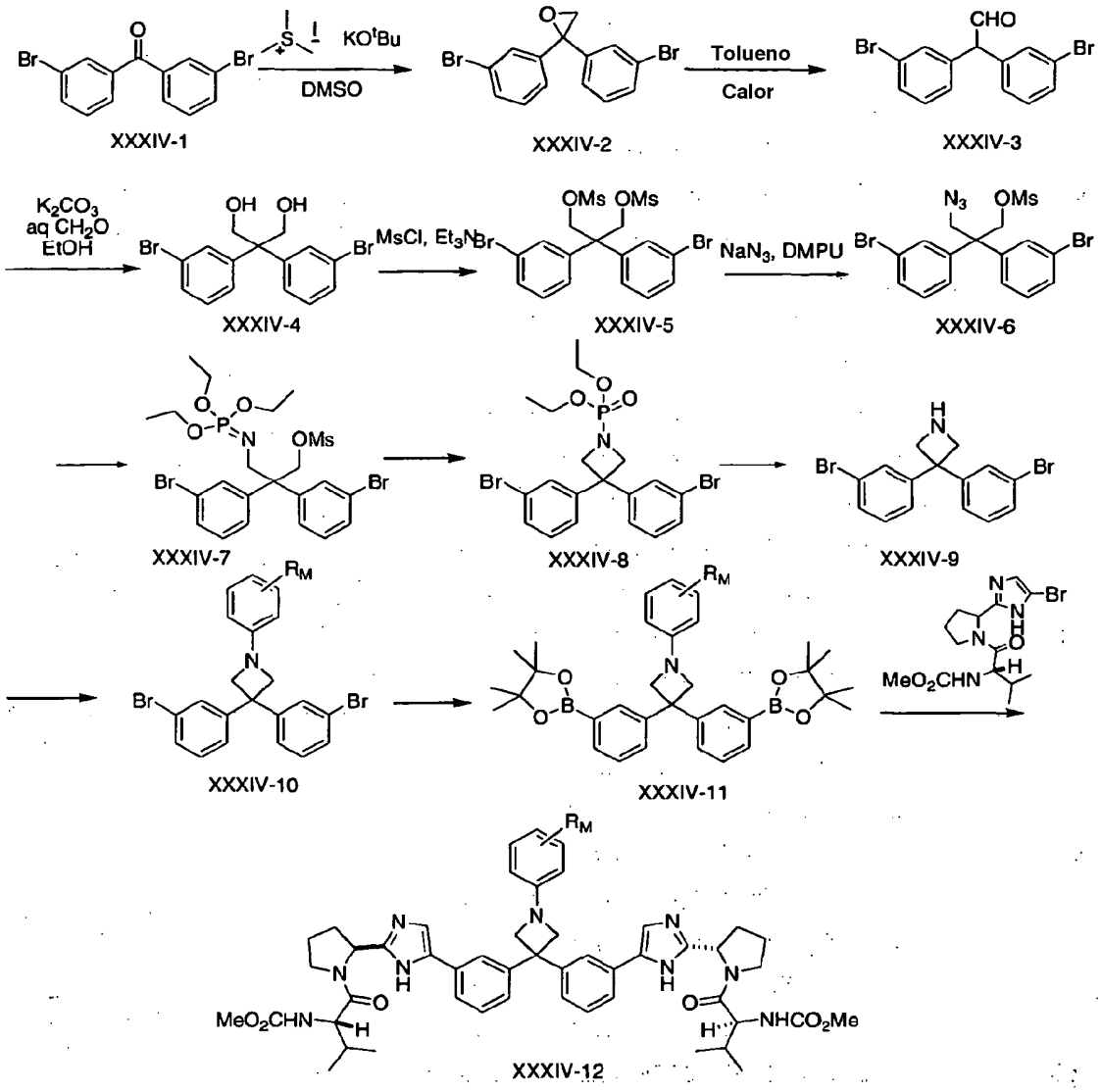
Compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados como delineado em geral no Esquema XXXIII. Compostos tais como (XXXIII-1) podem ser preparados a partir de 4-nitro-o-fenilenodiamina por acilação com um ácido prolina protegido (ver Tetrahedron 2003, págs. 2701-2712), ciclização (ver Tet. Lett. 2003, 5807-5810), proteção com SEM e redução de nitro. Compostos tais como (XXXIII-1) podem ser convertidos no produto de Strecker (XXXIII-2) por reação com um aldeído D-CHO e KCN, em analogia com o processo referido no Esquema XXX. Compostos tais como (XXXIII-2) podem ser condensados com compostos tais como (XXXI-2) seguindo-se redução para dar compostos tais como (XXXIII-3) (ver por exemplo Meyer *et al*. Synthesis, 2005, págs. 945-956 e Meyer *et al*. Synlett, 2003, págs. 1427-1430). Compostos tais como (XXXIII-3) podem ser desprotegidos utilizando condições padrão para remoção dos grupos Boc e SMS (ver Procedimento Geral 23) e o composto de amino resultante é feito reagir com um ácido apropriado, sob condições convencionais de formação de ligações amida para dar compostos (XXXIII-4) onde T, R_D e D são como aqui descrito.



Esquema XXXIII

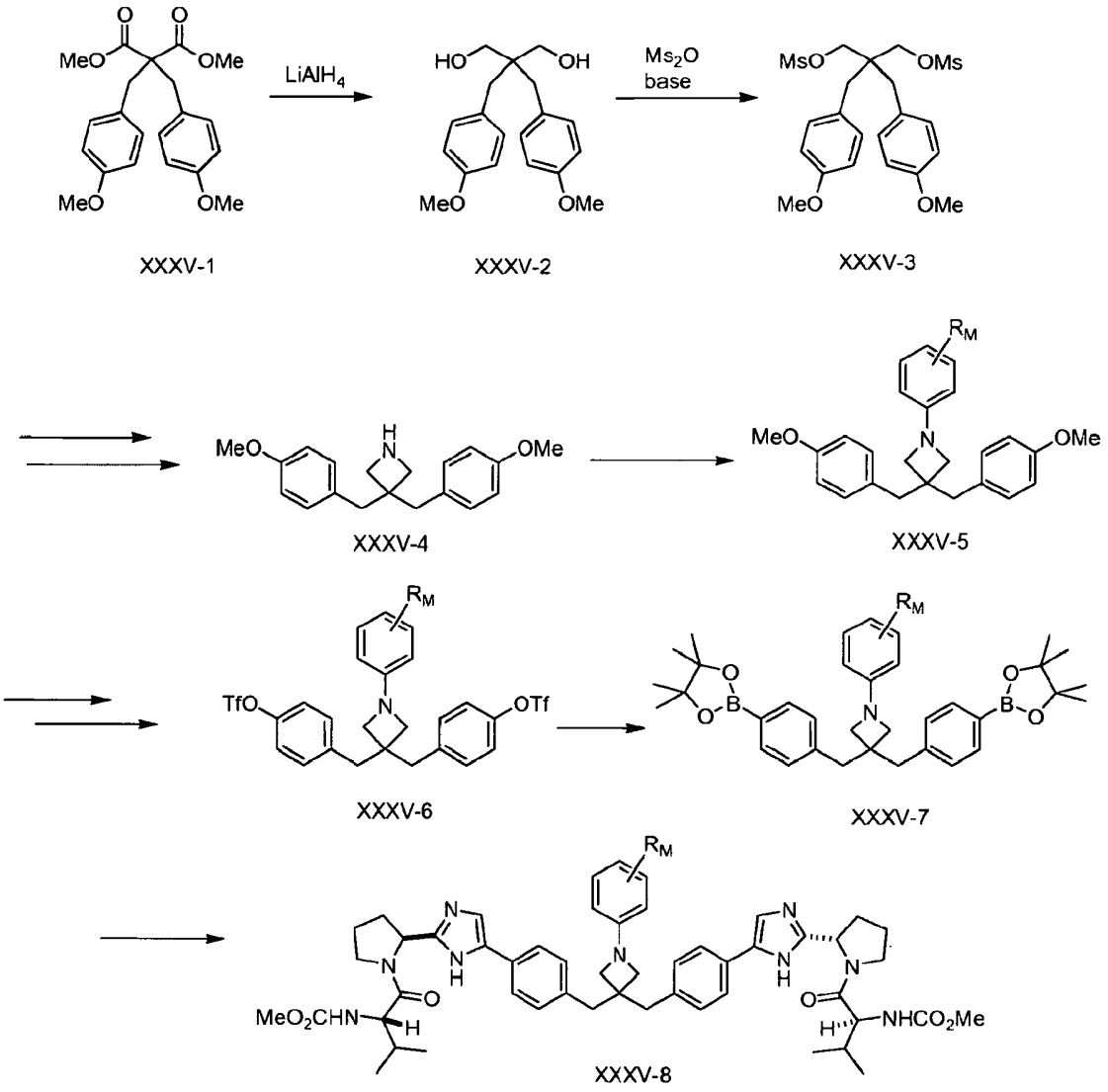
Certos compostos aqui descritos podem também ser preparados utilizando os métodos geralmente apresentados no Esquema XXXIV. A cetona XXXIV-1 (Referência: US20090076076; pág.19, [0146]) pode ser processada de modo homólogo em dois passos no aldeído XXXIV-3. No primeiro passo, a cetona pode ser feita reagir com metileto de dimetilsulfónio em dimetilsulfóxido para produzir o epóxido XXXIV-2. O epóxido pode ser rearranjado no aldeído por tratamento com um ácido tal como ácido p-toluenossulfónico com aquecimento em tolueno a temperaturas entre à volta de 80-110°C (Referências: J. Am. Chem. Soc. (1965) 1353, 1358; J. Org. Chem. (1972) 4075, 4076, 4077; Bioorg. Med. Chem. Lett. (2009) 5684, 5686). O aldeído XXXIV-3 pode ser convertido no diol XXXIV-4 com carbonato de potássio e formaldeído em etanol como descrito em geral em J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, pág. 5171 e US5095153, Exemplo 3a. O diol pode ser convertido no bismesilato XXXIV-5 por reação com cloreto de metanossulfonilo em excesso e trietilamina em diclorometano, a uma temperatura de 0°C até temperatura ambiente. O bismesilato pode ser convertido na azida XXXIV-6 por reação com azida de sódio (cerca de 1 equivalente) em DMPU e aquecimento até cerca de 110°C. A azida pode ser convertida no fosforimidato XXXIV-7, por reação com trietilfosfito destilado de fresco (cerca de 1 equivalente) em tolueno/tetra-hidrofurano anidros à temperatura ambiente. O fosforimidato pode ser convertido no azetidina-fosfonato XXXIV-8 por aquecimento em o-xileno até cerca de 150°C. O azetidina-fosfonato pode ser convertido na azetidina XXXIV-9 por reação com ácido trifluoroacético em diclorometano à temperatura ambiente. A azetidina pode ser feita reagir com um halogeneto de arilo apropriado (*e.g.*, iodeto) utilizando a reação de Buchwald para gerar uma N-arilazetidina XXXIV-10. Condições apropriadas incluem reação com um iodeto de arilo (cerca de 2

equivalentes), $Pd_2(dba)_3$ (cerca de 0,025 equivalentes), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantfos; cerca de 0,1 equivalentes) e *terc*-butóxido de sódio (cerca de 1,2 equivalentes) com aquecimento num solvente tal como dioxano a 80-100°C, opcionalmente com irradiação de micro-ondas. O bisbrometo pode ser convertido no bisboronato XXXIV-11 por reação com bis(pinacolato)diborano, acetato de potássio e $PdCl_2$(dppf), num solvente tal como DME, dioxano ou DMSO, com aquecimento até cerca de 85°C. O bisboronato pode ser convertido em compostos XXXIV-12 por reação com um halogeneto apropriado (*i.e.* reação de Suzuki) tal como (*S*)-1-((*S*)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo.



Esquema XXXIV

Certos compostos aqui descritos podem também ser preparados utilizando os métodos apresentados em geral no Esquema XXXV. Compostos tais como XXXV-1 podem ser preparados utilizando métodos conhecidos por alquilação de um éster de malonato com um halogeneto de benzilo. O composto XXXV-1 pode ser convertido em composto XXXV-2 por redução com alumino-hidreto de lítio. O composto XXXV-2 pode ser convertido em composto XXXV-3 por reação com Ms_2O e uma base tal como di-isopropiletilamina. O composto XXXV-3 pode ser convertido em composto XXXV-4 utilizando métodos análogos aos utilizados para converter XXXIV-5 e XXXIV-9 (ver Esquema XXXIV). Similarmente, o composto XXXV-4 pode ser convertido em composto XXXV-5 utilizando uma reação de Buchwald análoga à do Esquema XXXIV. Compostos XXXV-5, por sua vez, podem ser convertidos em XXXV-6 por desmetilação (*e.g.* com BBr_3) e formação de triflato com Tf_2O. Compostos XXXV-6 podem ser convertidos em compostos XXXV-7 por analogia com a conversão de XXXIV-10 em XXXIV-11. Finamente, os compostos XXXV-7 pode ser convertidos em compostos XXXV-8 utilizando o acoplamento de Suzuki do Esquema XXXIV.



Esquema XXXV

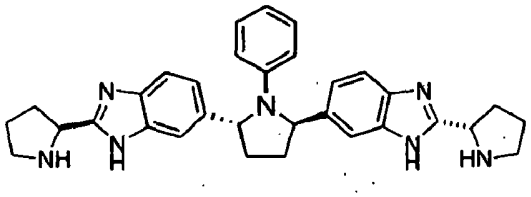
Nos Esquemas anteriores (Esquemas I-XXXV), são mostrados compostos onde um anel aromático (*e.g.*, fenilo) está substituído com grupos numa regioquímica particular (*e.g.*, para). Um material de partida ou intermediário com substituição para proporciona um produto final com substituição para nos Esquemas anteriores. É entendido por um perito na especialidade que a substituição nos Esquemas de um material de partida ou intermediário com uma regioquímica diferente (*e.g.*, meta) proporcionará um produto final com uma regioquímica diferente. Por exemplo, uma substituição de um material de partida ou intermediário para-substituído nos esquemas anteriores por um material de partida ou intermediário meta-substituído conduziria a um produto meta-substituído.

Se uma porção aqui descrita (*e.g.*, $-NH_2$ ou -OH) não for compatível com os métodos de síntese, a porção pode ser protegida com um grupo protetor adequado que é estável nas condições reacionais utilizadas nos métodos. O grupo protetor pode ser removido num ponto adequado na sequência reacional para proporcionar um intermediário desejado ou composto alvo. Grupos protetores e métodos adequados para proteger ou desproteger porções são bem conhecidos na especialidade, exemplos dos quais podem ser encontrados em Greene e Wuts, *supra*. As condições reacionais e tempos de reação ótimos para cada passo individual podem variar dependendo dos reagentes particulares utilizados e dos substituintes presentes nos reagentes utilizados. Solventes, temperaturas e outras condições reacionais podem ser prontamente selecionados por uma pessoa competente na especialidade com base na presente divulgação.

Outros compostos aqui descritos podem ser preparados similarmente de acordo com os esquemas acima descritos bem como com os procedimentos descritos em Intermediários, Procedimentos Gerais e Exemplos seguintes, como reconhecido pelos peritos na especialidade. Deverá ser entendido que as concretizações e esquemas acima descritos e os Intermediários, Procedimentos Gerais e Exemplos seguintes são fornecidos como ilustração, e não como limitação. Várias alterações e modificações tornar-se-ão evidentes para os peritos na especialidade a partir da presente divulgação.

Os compostos exemplificativos abaixo foram denominados utilizando o programa ACD Name versão 12 (ACD Name v12). Outros compostos foram denominados utilizando o programa ChemDraw versão 9.0 (v9), a não ser que indicado de outro modo como sendo denominados utilizando o programa ACD Name v12. Ambos os programas de nomenclatura podem proporcionar um nome químico que depende da estrutura tautomérica escolhida para a denominação. As estruturas podem ser mostradas ou denominadas como qualquer tautómero distinto quimicamente.

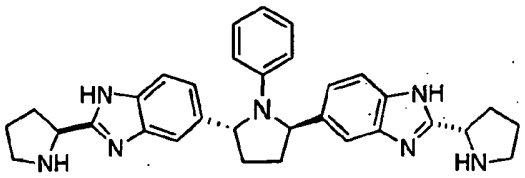
Por exemplo, à estrutura tautomérica



são atribuídos os nomes seguintes:

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-fenilpirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole) (Chemdraw v9); 6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-fenilpirrolidina-2,5-di-il]bis{2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazole} (ACD Name v12).

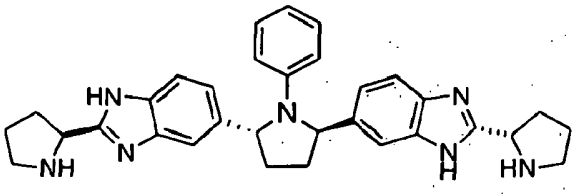
À estrutura tautomérica



são atribuídos os nomes seguintes:

(*S*)-5,5'-((2*R*,5*R*)-1-fenilpirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole) (Chemdraw v9); 5,5'-[(2*R*,5*R*)-1-fenilpirrolidina-2,5-di-il]bis{2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazole} (ACD Name v12).

À estrutura tautomérica



são atribuídos os nomes seguintes:

(*S*)-5,5'-((2*R*,5*R*)-1-fenilpirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole) (Chemdraw v9); 5-[(2*R*,5*R*)-1-fenil-5-{2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazole (ACD Name v12).

Certos compostos nos exemplos abaixo podem ser purificados utilizando HPLC de fase reversa. A purificação

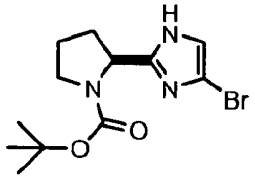
pode ser conduzida utilizando uma coluna de fase reversa C18 ou C8. Os compostos podem ser eluídos utilizando um gradiente de cerca de 10-100% de acetonitrilo em TFA aquoso a 0,1%; cerca de 60-100% de metanol em acetato de amónio aquoso 10 mM; ou cerca de 10-95% de metanol em acetato de amónio aquoso 10 mM. Para purificações conduzidas com TFA, o produto assim obtido pode estar na forma de um sal de TFA. Os compostos podem ser caracterizados como o sal de TFA ou como a base livre após neutralização, extração e isolamento.

Certos compostos nos exemplos abaixo podem ser purificados utilizando cromatografia em sílica gel de fase normal incluindo cromatografia *flash* tradicional ou um sistema de purificação automático (*e.g.*, Isco Combi-Flash, Analogix Intelliflash) utilizando colunas de sílica gel pré-empacotadas (sílica gel de 55 ou 35 µm, colunas Isco Gold). Os compostos podem também ser purificados por TLC preparativa

Solventes típicos para cromatografia em sílica gel incluem: acetato de etilo em hexanos, dietiléter em hexanos, THF em hexanos, acetato de etilo em diclorometano, metanol em diclorometano, metanol em diclorometano com NH_4OH, acetona em hexanos e diclorometano em hexanos.

Síntese de intermediários

A síntese seguinte de intermediários deve ser considerada como parte do invento na extensão aplicável para obtenção do composto do invento.



Intermediário 1

(*S*)-2-(4-bromo-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Intermediário 1A

(*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A um balão de 3 tubuladuras de 500 mL seco em estufa purgado com azoto adicionaram-se cloreto de oxalilo (5,32 mL, 60,8 mmol) e diclorometano anidro (125 mL), e arrefeceu-se a solução a -78°C. Adicionou-se uma solução de DMSO anidro (7,30 mL, 103 mmol) e diclorometano anidro (25 mL) gota a gota a partir de um tubo de carga a pressão constante durante um período de 20 minutos. Adicionou-se uma solução de (*S*)-2-(hidroximetilo)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (9,41 g, 46,8 mmol) e diclorometano anidro (50 mL) gota a gota a partir de um tubo de carga a pressão constante durante um período de 20 minutos, e depois agitou-se a mistura reacional a -78°C durante 30 minutos. Adicionou-se trietilamina (32,6 mL, 234 mmol) gota a gota através de seringa durante um período de 5 minutos e agitou-se a mistura branca espessa num banho de gelo-água durante 30 minutos. Extinguiu-se a reação com ácido cítrico aquoso a 10% (p/v) (30 mL). Repartiu-se a mistura numa ampola de decantação entre Et_2O (550 mL) e ácido cítrico aquoso a 10% (p/v). Separaram-se as fases e lavou-se a fase orgânica com água e salmoura. Secou-se a fase orgânica sobre Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e concentrou-se para proporcionar um óleo amarelo (9,4 g), que foi utilizado diretamente na reação seguinte.

Intermediário 1B

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

Dissolveu-se o produto Intermediário 1A (20 g, 100 mmol) em metanol (50,2 mL) e adicionou-se hidróxido de amónio (50,2 mL). A esta solução, adicionou-se solução de glioxal (40% em água; 24,08 mL, 211 mmol), gota a gota, durante 10 minutos. Agitou-se a mistura reacional à temperatura ambiente de um dia para o outro. Concentrou-se a mistura reacional sob pressão reduzida, diluiu-se com 50 mL de água, e depois extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se (Na_2SO_4) e concentrou-se até se obter um sólido castanho. Tratou-se o sólido com éter e concentrou-se. Triturou-se depois o sólido com dietiléter/hexanos 2:1 (150 mL) para proporcionar 17 g de sólido, que foi utilizado diretamente na reação seguinte. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,14-1,40 (s, 9H),

1,81-2,12 (m, 4H), 3,32-3,33 (m, 1H), 3,35-3,50 (m, 1H), 4,72-4,81 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 11,68 (s, 1H).

Intermediário 1C

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

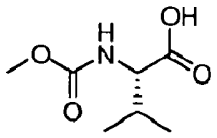
Adicionou-se *N*-bromo-sucinimida (108 mmol) a uma solução fria (0°C) do produto Intermediário 1B (12,05 g, 50,8 mmol) em diclorometano (200 mL). Agitou-se a mistura num banho de gelo durante 2 horas e depois concentrou-se, dissolveu-se em acetato de etilo (250 mL), lavou-se com água (3×150 mL) e salmoura (1×100 mL), secou-se ($MgSO_4$) e concentrou-se até um resíduo muito escuro. Misturou-se o resíduo com e concentrou-se a partir de diclorometano/hexanos (1:1) para se obter um sólido castanho (~19 g). Triturou-se o sólido com éter (~100 mL) e filtrou-se para isolar um sólido castanho (13,23 g, 65% de rendimento). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,49 (s, 9H), 1,86-2,17 (m, 3H), 2,80-2,95 (m, 1H), 3,30-3,44 (m, 2H), 4,85 (dd, J = 7,54, 2,55 Hz, 1H), 10,82 (s, 1H); MS (DCI+) *m*/z 394/396/398 $(M+H)^+$.

Intermediário 1D

(*S*)-2-(4-bromo-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Dissolveu-se o produto Intermediário 1C (6,25 g, 15,82 mmol) em dioxano (200 mL) e água (200 mL) num balão de fundo redondo de 1 L equipado com um condensador e rolha de vidro. Adicionou-se uma solução de sulfito de sódio (22,38 g, 174 mmol) em água (200 mL), e aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 16 horas. Arrefeceu-se a mistura reacional até à temperatura ambiente, e removeram-se dioxano e alguma água por evaporação rotativa. Extraiu-se o resíduo com diclorometano. Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com salmoura (50 mL), secou-se sobre Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e concentrou-se por evaporação rotativa, coevaporando com hexanos/diclorometano 2:1 (100 mL) para dar uma espuma castanho-clara (4,38 g). Dissolveu-se a espuma em diclorometano (2 mL), adicionaram-se hexanos (2 mL) e aplicou-se a solução resultante a uma coluna,

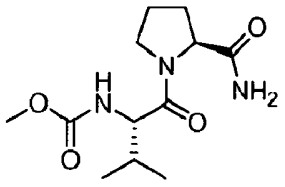
e purificou-se por cromatografia *flash* em sílica gel por eluição com 30% a 80% de acetato de etilo/hexanos para proporcionar o composto do título como um sólido branco (3,48 g). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,48 (s, 9H), 1,83-2,33 (m, 3H), 2,79-3,02 (m, 1H), 3,37 (dd, *J* = 7,10, 5,37 Hz, 2H), 4,88 (dd, *J* = 7,59, 2,49 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 10,70 (s largo, 1H); MS (ESI+) *m/z* 316/318 $(M+H)^-$.



Intermediário 2

Ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico

A ácido (*S*)-2-amino-3-metilbutanóico (57 g, 487 mmol) dissolvido em dioxano (277 mL) adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 2 N (803 mL, 1606 mmol) seguindo-se a adição gota a gota de cloroformato de metilo (75 mL, 973 mmol) durante 1 hora, o que causou a ocorrência de aquecimento da solução. Após a adição, aqueceu-se a mistura a 60°C durante 22 horas, depois arrefeceu-se e extraiu-se com diclorometano (400 mL). Arrefeceu-se a fase aquosa resultante num banho de gelo, e depois adicionou-se ácido clorídrico 12 N gota a gota até o pH ser 2. Agitou-se a mistura resultante a 0°C durante 2 horas, e depois recolheu-se o sólido resultante por filtração de vácuo, e secou-se numa estufa de vácuo para proporcionar 80 g (94%) do composto do título como um sólido incolor. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,50 (s largo, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,84 (dd, *J* = 8,6, 6,0 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 0,86 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H).



Intermediário 3

(*S*)-1-((*S*)-2-carbamoilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

Intermediário 3A

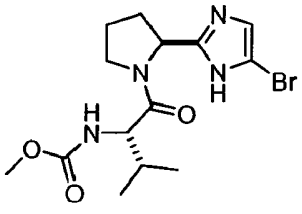
Sal de cloridrato de (*S*)-pirrolidina-2-carboxamida

A (*S*)-2-carbamoilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (29,8 g, 139 mmol) adicionou-se uma solução de HCl 4 N em dioxano (209 mL, 836 mmol), e agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 18 horas. Concentrou-se depois a mistura e triturou-se com dietiléter, depois filtrou-se sob vácuo e secou-se sob vácuo para proporcionar 21,6 g (104%) do produto do título como um sólido incolor.

Intermediário 3B

(*S*)-1-((*S*)-2-carbamoilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

Dissolveram-se Intermediário 3A (21,6 g, 144 mmol), Intermediário 2 (29,1 g, 166 mmol), 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ol hidrato (27,6 g, 180 mmol), cloridrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (34,6 g, 180 mmol) e 4-metilmorfolina (63,5 mL, 578 mmol) em diclorometano (960 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante 18 horas. A solução resultante foi depois concentrada até se obter um resíduo, adicionou-se depois água e extraiu-se a solução com uma solução de isopropanol a 25% em clorofórmio (2×2000 mL). Lavou-se a fase orgânica com salmoura, e depois secou-se o extrato orgânico sobre $MgSO_4$, e depois concentrou-se até se obter um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia de coluna por eluição com um gradiente de 0-10% de metanol em diclorometano para proporcionar 25 g (64%) do composto do título como um sólido incolor. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,28 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,24 (dd, *J* = 8,1, 4,4 Hz, 1H), 4,00 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 0,92 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,86 (d, *J* = 8,6 Hz, 3H).



Intermediário 4

(*S*)-1-((*S*)-2-(5-bromo-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

Intermediário 4A

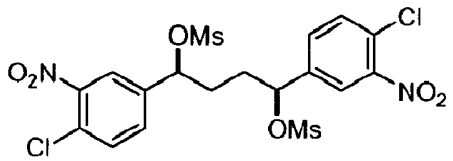
Cloridrato de (*S*)-5-bromo-2-(pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazole

Deixou-se uma mistura de Intermediário 1D (5,0 g, 15,8 mmol) em HCl 4 M/dioxano (40 mL) agitar durante uma hora. Concentrou-se a mistura para proporcionar 3,99 g (100%) do composto do título. MS (ESI) *m/z* 217 $(M+H)^+$.

Intermediário 4B

(*S*)-1-((*S*)-2-(5-bromo-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

Deixou-se uma mistura de Intermediário 4A (3,99 g, 15,8 mmol), Intermediário 2 (2,77 g, 15,8 mmol), cloridrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodi-imida (3,63 g, 19,0 mmol), 1-hidroxi-benzotriazole hidrato (2,90 g, 19,0 mmol) e *N*-metilmorfolina (12,2 mL, 111,0 mmol) em DMF (150 mL) agitar de um dia para o outro. Diluiu-se a mistura com H_2O e extraiu-se com EtOAc (3×300 mL). Lavou-se a fase orgânica com H_2O e salmoura. Secou-se depois a fase orgânica ($MgSO_4$), filtrou-se e concentrou-se. A purificação por cromatografia (sílica gel, EtOAc a 75% em hexanos) proporcionou 5,2 g (88%) do composto do título. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,79 (dd, *J* = 6,67, 3,63 Hz, 6H), 1,84-1,96 (m, 3H), 2,02-2,14 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,66-3,80 (m, 2H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,91-4,99 (m, 1H), 7,06 (d, *J* = 1,52 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,46 Hz, 1H), 12,01 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 373 $(M+H)^-$.



Intermediário 5

Dimetanossulfonato de (1*S*,4*S*)-1,4-bis(4-cloro-3-nitrofenil)butano-1,4-di-ilo

Intermediário 5A

2-bromo-1-(4-cloro-3-nitrofenil)etanona

Método A:

A um balão equipado com uma barra de agitação magnética e sob uma atmosfera de N_2 adicionou-se 4'-cloro-3'-nitroacetofenona (10,0 g, 50,1 mmol) e THF (100 mL). A esta mistura com agitação adicionou-se em porções tribrometo de feniltrimetilamónio (19,78 g, 52,6 mmol) durante um período de tempo de 15 minutos. Agitou-se depois a mistura resultante com monitorização de hora a hora *via* LCMS. Após 3 horas, filtrou-se depois a mistura e lavaram-se os sólidos resultantes com EtOAc. Concentrou-se depois a solução orgânica, adicionaram-se H_2O e $NaHCO_3$ a 10% aq. e lavou-se a mistura com EtOAc (2×300 mL). Lavaram-se depois as fases orgânicas combinadas com salmoura, secou-se ($MgSO_4$), filtrou-se e concentrou-se. Submeteu-se depois o material residual a purificação *via* cristalização. Dissolveu-se o resíduo em EtOAc (100 mL) e adicionaram-se lentamente hexanos até a mistura estar turva. Após permanecer em repouso durante algumas horas, recolheu-se a 2-bromo-1-(4-cloro-3-nitrofenil)etanona (9,81 g, 70%) como um produto sólido colorido esbranquiçado. RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5,00 (s, 2H) 7,98 (d, J = 8,54 Hz, 1H) 8,24 (dd, J = 8,54, 2,14 Hz, 1H) 8,61 (d, J = 1,98 Hz, 1H).

Método B:

Num balão de fundo redondo de 500 mL adicionou-se 1-(4-cloro-3-nitrofenil)etanona (11,98 g, 60 mmol) em benzeno (75 mL) para dar uma suspensão branca. Adicionou-se bromo (9,59 g, 60,0 mmol) gota a gota durante 5 minutos para dar uma solução vermelha forte. Agitou-se a mistura durante 1 hora para dar uma solução amarela que foi concentrada *in vacuo* até um sólido amarelo. Recristalizado a partir de hexano/acetato de etilo 9:1 deu 2-bromo-1-(4-cloro-3-nitrofenil)etanona como agulhas amarelas.

Intermediário 5B

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

Adicionou-se cloreto de zinco (II) (14,68 g, 108 mmol) a tolueno (81 mL) seguindo-se dietilamina (8,35 mL, 81 mmol) e *terc*-butanol (7,73 mL, 81 mmol). Agitou-se a solução heterogénea resultante à temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. Depois, adicionaram-se Intermediário 5A (15,0 g, 53,9 mmol) e 4'-cloro-3'-nitroacetofenona (16,13 g, 81 mmol) à solução numa porção, e agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 42 horas. Extinguiu-se depois a reação com ácido sulfúrico aquoso a 5% (500 mL) e agitou-se vigorosamente para induzir a formação de sólido. Recolheu-se o sólido resultante por filtração de vácuo, depois lavou-se sucessivamente com tolueno, água e metanol. Adicionou-se depois o sólido a uma solução de acetato de etilo quente e agitou-se a solução heterogénea resultante durante 30 minutos. Recolheu-se depois o sólido e secou-se de um dia para o outro numa estufa de vácuo para proporcionar 16,6 g (78%) do composto do título. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 8,27 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,48 (s, 4H).

Intermediário 5C

(1*S*,4*S*)-1,4-bis(4-cloro-3-nitrofenil)butano-1,4-diol

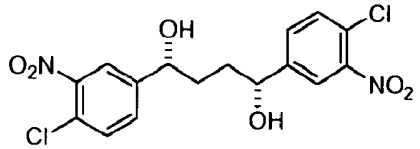
Dissolveu-se (*R*)-(+)-α,α-difenil-2-pirrolidinametanol (1,08 g, 4,28 mmol) em 70 mL de THF à temperatura ambiente num balão seco sob azoto e adicionou-se trimetilborato (650 µL, 5,54 mmol) gota a gota. Agitou-se a solução resultante durante 1 hora. Arrefeceu-se a solução num banho de gelo a ~10°C e adicionou-se o *N*,*N*-dietilanilina-borano (9,18 mL, 51,6 mmol) gota a gota com alguma formação de bolhas. Após 15 minutos, transferiu-se esta solução para um tubo de carga e adicionou-se gota a gota a 1,4-bis(4-cloro-3-nitrofenil)butano-1,4-diona (Intermediário 5B) (10,0 g, 25,2 mmol) suspensa em 200 mL de THF e arrefeceu-se a ~10°C. Observou-se formação de bolhas. Após a adição, agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 4 horas. Arrefeceu-se a mistura num banho de gelo e adicionaram-se 30 mL de metanol gota a gota até parar a

formação de bolhas, e depois deixou-se a mistura agitar à temperatura ambiente durante 30 minutos. Filtrou-se a mistura para remover um resto de material de partida insolúvel não reagido. Concentrou-se o filtrado, verteu-se em HCl 1 M e extraiu-se para acetato de etilo, secou-se sobre sulfato de sódio, e concentrou-se para dar o composto do título (9,9 g, 99%) como um sólido ceroso amarelo. HPLC quiral e.e. >99,9% (o diol *RR* não era detetável). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,94 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 2H), 4,65 (m, 2H), 1,62 (m, 4H).

Intermediário 5D

Dimetanossulfonato de (1*S*,4*S*)-1,4-bis(4-cloro-3-nitrofenil)butano-1,4-di-ilo

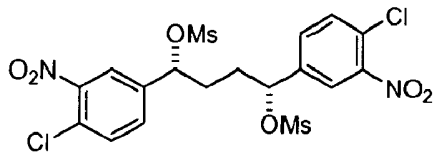
Num balão de fundo redondo de 1 L contendo Intermediário 5C (20,0 g, 49,9 mmol) adicionaram-se 310 mL de diclorometano com agitação e arrefecimento num banho de gelo. À lama adicionou-se trietilamina (20,84 mL, 150 mmol) e após 10 minutos de agitação no banho de gelo, adicionou-se gota a gota à mistura reacional uma solução de cloreto de metanossulfonilo (8,5 mL, 110 mmol) em diclorometano (10 mL). Após a adição estar completa, removeu-se o balão do banho de gelo e agitou-se à temperatura ambiente durante 3 horas. À mistura reacional adicionou-se água (400 mL) com agitação vigorosa durante 20 minutos. Recolheu-se o sólido por filtração e lavou-se exaustivamente com água, diclorometano e dietiléter. Secou-se o sólido de um dia para o outro numa estufa de secagem de vácuo a 60°C para proporcionar um sólido branco (20,49 g, 73,7% de rendimento). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,81-1,91 (m, 2H) 2,06 (m, 2H) 3,18 (s, 6H) 5,73-5,84 (m, 2H) 7,71-7,77 (m, 2H) 7,80-7,85 (m, 2H) 8,13 (d, *J* = 1,74 Hz, 2H).



Intermediário 5.1

(1*R*,4*R*)-1,4-bis(4-cloro-3-nitrofenil)butano-1,4-diol

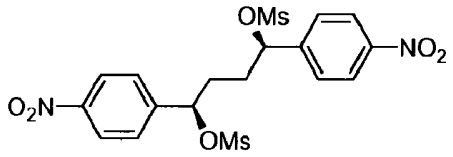
O (1*R*,4*R*)-1,4-bis(4-cloro-3-nitrofenil)butano-1,4-diol pode ser preparado utilizando (*S*)-(-)-α,α-difenil-2-pirrolidinametanol e o método do Intermediário 5C.



Intermediário 5.2

Dimetanossulfonato de (1*R*,4*R*)-1,4-bis(4-cloro-3-nitrofenil)butano-1,4-di-ilo

O (1*R*,4*R*)-1,4-bis(4-cloro-3-nitrofenil)butano-1,4-diol pode ser transformado em dimetanossulfonato de (1*R*,4*R*)-1,4-bis(4-cloro-3-nitrofenil)butano-1,4-di-ilo como descrito para o Intermediário 5D.



Intermediário 6

Dimetanossulfonato de (1*R*,4*R*)-1,4-bis(4-nitrofenil)butano-1,4-di-ilo

Intermediário 6A

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

Agitou-se cloreto de zinco(II) anidro (2,73 g, 20,00 mmol) agitou-se em benzeno seco (15 mL) ao mesmo tempo que se adicionavam dietilamina (1,558 mL, 15,00 mmol) e *t*-butanol (1,435 mL, 15,00 mmol), e agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 90 minutos para dar uma solução turva. A esta mistura adicionaram-se 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanona (2,44 g, 10,00 mmol) e 1-(4-nitrofenil)etanona (2,477 g, 15,00 mmol), e agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente de um dia para o outro. Verteu-se a mistura em água (50 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3×50 mL). Secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre Na_2SO_4, filtrou-se e concentrou-se. Triturou-se o resíduo

resultante com diclorometano para dar um sólido cor-de-laranja que foi recolhido por filtração e seco para dar o composto do título (2,0 g, 61% de rendimento).

Intermediário 6B

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

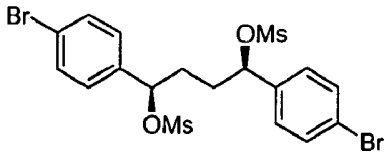
A (*S*)-(-)-α,α-difenil-2-pirrolidinametanol (2,71 g, 10,70 mmol) adicionou-se THF (80 mL) a 23°C. Tratou-se a suspensão muito fina com trimetilborato (1,44 g, 13,86 mmol) durante 30 segundos, e agitou-se a solução resultante a 23°C durante 1 hora. Arrefeceu-se a solução a 16-19°C, e adicionou-se *N*,*N*-dietilanilina-borano (21,45 g, 132 mmol) gota a gota através de seringa durante 3-5 minutos (cuidado: libertação vigorosa de H_2), enquanto a temperatura interna era mantida a 16-19°C. Após 15 minutos, a libertação de H_2 tinha cessado. A um vaso separado adicionou-se o produto do Exemplo 6A (22,04 g, 95% em peso, 63,8 mmol), seguindo-se THF (80 mL), para formar uma lama cor-de-laranja. Após arrefecimento da lama até 11°C, transferiu-se a solução de borano através de uma cânula para a lama de diona durante 3-5 minutos. Durante este período, a temperatura interna da lama subiu para 16°C. Após a adição estar completa, manteve-se a mistura reacional a 20-27°C durante 2,5 horas adicionais. Após a reação estar completa, arrefeceu-se a mistura a 5°C e adicionou-se metanol (16,7 g, 521 mmol) gota a gota durante 5-10 minutos, mantendo uma temperatura interna <20°C (nota: libertação vigorosa de H_2). Após a reação exotérmica ter cessado (ca. 10 minutos), ajustou-se a temperatura a 23°C, e agitou-se a mistura reacional até a dissolução completa dos sólidos ter ocorrido. Adicionaram-se acetato de etilo (300 mL) e HCl 1 M (120 mL), e separaram-se as fases. Lavou-se depois a fase orgânica sucessivamente com HCl 1 M (2×120 mL), H_2O (65 mL) e NaCl aq. a 10% (65 mL). Secou-se a fase orgânica secou-se sobre $MgSO_4$, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Durante a concentração ocorreu cristalização do produto. Aqueceu-se a lama a 50°C, e adicionou-se heptano (250 mL) durante 15 minutos. Deixou-se a lama a mexer a 23°C durante 30 minutos e filtrou-se. Lavou-se o bolo húmido com heptano/acetato de etilo 3:1 (75 mL), e secaram-se os sólidos cor-de-laranja cristalinos a 45°C durante 24 horas para proporcionar o composto do título (15,35

g, 99,3% e.e., 61% de rendimento), que estava contaminado com 11% do isómero meso (*vs.* isómero dl).

Intermediário 6C

Dimetanossulfonato de (1*R*,4*R*)-1,4-bis(4-nitrofenil)butano-1,4-di-ilo

Combinou-se o produto Intermediário 6B (5,01 g, 13,39 mmol) com 2-metiltetra-hidrofurano (70 mL) a arrefeceu-se até -5°C, e adicionou-se *N*,*N*-di-isopropiletilamina (6,81 g, 52,7 mmol) durante 30 segundos. Separadamente, preparou-se uma solução de anidrido metanossulfónico (6,01 g, 34,5 mmol) em 2-metiltetra-hidrofurano (30 mL) e adicionou-se à lama de diol durante 3 minutos, mantendo a temperatura interna entre -15°C e -25°C. Após mistura durante 5 minutos a -15°C, removeu-se o banho de arrefecimento e deixou-se a mistura reacional aquecer lentamente até 23°C e agitou-se durante 30 minutos. Após a reação estar completa, a lama em bruto é utilizada diretamente sem purificação ou isolamento.



Intermediário 7

Dimetanossulfonato de ((1*R*,4*R*)-1,4-bis(4-bromofenil)butano-1,4-di-ilo

Intermediário 7A

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

A uma solução de cloreto de zinco(II) (19,62 g, 144 mmol) em benzeno (108 mL) adicionaram-se dietilamina (11,16 mL, 108 mmol) e 2-metilpropan-2-ol (10,32 mL, 108 mmol) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionaram-se 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (20,0 g, 72 mmol) e 1-(4-bromofenil)etanona (21,48 g, 108 mmol) numa porção, e agitou-se a mistura de um dia para o outro (18 horas). Extinguiu-se a mistura reacional com H_2SO_4 a 5% (500 mL) e agitou-se

vigorosamente para induzir precipitação do produto, que foi recolhido por filtração de vácuo e lavado sucessivamente com benzeno, água, metanol e depois diclorometano. Secou-se o produto sob vácuo para dar o composto do título como um sólido branco (11,15 g, 39,1% de rendimento).

Intermediário 7B

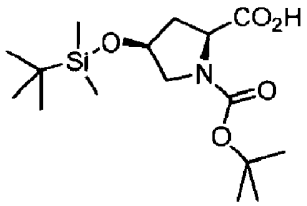
(1*R*,4*R*)-1,4-bis(4-bromofenil)butano-1,4-diol

A (*S*)-(-)-α,α-difenil-2-pirrolidinametanol (3,81 g, 15,04 mmol) adicionou-se THF (140 mL) a 23°C. Tratou-se a lama fina com trimetilborato (2,189 mL, 19,63 mmol) para formar uma solução límpida. Após agitação durante 1,5 horas, arrefeceu-se a solução a 10-15°C e adicionou-se *N,N*-dietilanilina-borano (33,1 mL, 186 mmol) durante 5-10 minutos através de uma seringa. Observou-se uma ligeira reação exotérmica e libertação de H_2. Num vaso separado carregou-se Intermediário 7A (35,045 g, 88 mmol), seguindo-se THF (140 mL), para formar uma lama. Arrefeceu-se a lama até 10°C. Transferiu-se a solução de borano arrefecida através de uma cânula para a lama de diona durante aproximadamente 5 minutos, mantendo a temperatura interna <25°C. Após a transferência estar completa, manteve-se a lama a 15°C durante 5 minutos e depois manteve-se a temperatura a 23°C durante 3 horas. Após a reação estar completa, arrefeceu-se a solução a 5°C, e adicionou-se metanol (31,6 mL, 780 mmol) lentamente para manter uma temperatura <20°C (nota: libertação vigorosa de hidrogénio). Agitou-se a solução turva durante 1 hora adicional de modo a assegurar extinção completa. Diluiu-se a solução turva com EtOAc (500 mL) e HCl 1 M (220 mL). Separaram-se as fases e lavou-se a fase orgânica sucessivamente com HCl 1 M (2×220 mL), H_2O (110 mL) e NaCl aq. a 25% (110 mL). Concentrou-se a fase orgânica *in vacuo*; depois dissolveu-se o resíduo em EtOAc, filtrou-se concentrou-se e cristalizou-se a partir de EtOAc/hexano para proporcionar o composto do título (16,92 g; 100% e.e.; 47% de rendimento isolado).

Intermediário 7C

Dimetanossulfonato de (1*R*,4*R*)-1,4-bis(4-bromofenil)butano-1,4-di-ilo

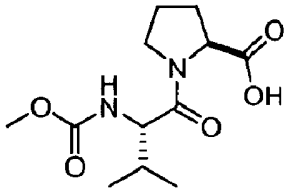
A Intermediário 7B (0,60 g, 1,500 mmol) em CH_2Cl_2 seco (15 mL) a 0°C adicionou-se Et_3N (0,627 mL, 4,50 mmol), e agitou-se a mistura resultante a 0°C durante 10 minutos até se obter uma solução homogénea. À solução arrefecida adicionou-se cloreto de metanossulfonilo (0,292 mL, 3,75 mmol) gota a gota, e agitou-se a mistura resultante a 0°C durante 1,5 horas até a reação estar completa conforme determinado por TLC (EtOAc/hexanos 1:1). Removeu-se o solvente *in vacuo* para dar um sólido, que foi seco *in vacuo*.



Intermediário 8

Ácido (2*S*,4*S*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(*terc*-butildimetilsililoxi)pirrolidina-2-carboxílico

Combinaram-se ácido (2*S*,4*S*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico (5,31 g, 22,96 mmol) e imidazole (7,82 g, 115 mmol) em diclorometano (106 mL) e dimetilformamida (22 mL) à temperatura ambiente, e tratou-se com adição de *terc*-butilclorodimetilsilano (7,61 g, 50,5 mmol) em porções. Agitou-se a mistura durante 18 horas, depois diluiu-se com água e extraiu-se para acetato de etilo e concentrou-se para proporcionar o composto do título.



Intermediário 9

Ácido (*S*)-1-((*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidina-2-carboxílico

Carregaram-se num balão Intermediário 2 (150 g, 856 mmol), HOBt hidrato (138 g, 899 mmol) e DMF (1500 mL). Agitou-se a mistura durante 15 minutos para dar uma solução límpida.

Carregou-se cloridrato de EDC (172 g, 899 mmol) e agitou-se durante 20 minutos. Arrefeceu-se a mistura a 13°C e carregou-se cloridrato de éster de benzilo de (*L*)-prolina (207 g, 856 mmol). Carregou-se depois trietilamina (109 g, 1079 mmol) em 30 minutos. Agitou-se suspensão resultante à temperatura ambiente durante 1,5 horas. Arrefeceu-se a mistura reacional até 15°C carregaram-se 1500 mL de $NaHCO_3$ a 6,7% em 1,5 horas, seguindo-se a adição de 1200 mL de água durante 60 minutos. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 30 minutos, e depois filtrou-se e lavou-se com mistura de água/DMF (1:2, 250 mL) e depois com água (1500 mL). Secou-se o bolo húmido a 55°C durante 24 horas para dar 282 g de produto (*S*)-1-((*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidina-2-carboxilato de benzilo como um sólido branco (90%).

Carregaram-se (*S*)-1-((*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidina-2-carboxilato de benzilo (40 g) e 5% de Pd/Alumina num reator de Parr seguindo-se se THF (160 mL). Fechou-se o reator e purgou-se com azoto (6×20 psig) seguindo-se uma purga com hidrogénio (6×30 psig). Pressurizou-se o reator a 30 psig com hidrogénio e agitou-se à temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas. Filtrou-se a lama resultante através de um filtro GF/F e concentrou-se até aproximadamente 135 g de solução. Adicionou-se heptano (120 mL), e agitou-se a solução até se formarem sólidos. Após mais 2-3 horas, adicionou-se mais heptano (240 mL) gota a gota, agitou-se a lama durante aproximadamente 1 hora, e depois filtrou-se. Secaram-se os sólidos para proporcionar o composto do título ácido (*S*)-1-((*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidina-2-carboxílico.

Intermediário 10

Cloridrato de 4-ciclo-hexil-3-fluoroanilina

Intermediário 10A

3-Fluoro-4-iodoanilina

A uma suspensão de 3-fluoroanilina (1,0 mL, 1,16 g, 10,39 mmol) e bicarbonato de sódio sólido (1,75 g, 20,79 mmol) em metanol/diclorometano 1:1 (20 mL) a 0°C adicionou-se uma

solução de dicloroiodato de benziltrimetilamónio (3,62 g, 10,39 mmol) em diclorometano (15 mL) durante 30 minutos. Deixou-se depois a mistura aquecer até à temperatura ambiente durante 1 hora. Extinguiu-se a mistura pela adição de água e extraiu-se a fase orgânica com água (2×). A secagem (Na_2SO_4) e concentração *in vacuo* proporcionou um óleo, que foi cromatografado num cartucho de sílica gel de 100 g, por eluição com 10-100% de acetato de etilo em hexanos. Estes procedimentos proporcionaram o composto do título (2,20 g, 89%) como um sólido cor-de-rosa. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 7,41 (dd, *J* = 8,3, 7,3 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 9,9, 2,5 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H); MS +ESI *m/z* (abundância rel) 238 (100, M+H).

Intermediário 10B

4-(Ciclo-hexen-1-il)-3-fluoroanilina

O procedimento para preparar o composto do título está descrito em Procedimento Geral 1.2A.

Intermediário 10C

Cloridrato de 4-ciclo-hexil-3-fluoroanilina

Tratou-se uma solução de 4-(ciclo-hexen-1-il)-3-fluoroanilina (Procedimento Geral 1.2A) (1,16 g, 6,07 mmol) em etanol (30 mL) com 10% de paládio sobre carbono (300 mg) seguindo-se hidrogenação a uma atmosfera durante 18 horas. Filtrou-se a mistura através de terra de diatomáceas e concentrou-se até cerca de um quarto do volume e tratou-se com uma solução de cloreto de hidrogénio em dioxano (4 N, 10 mL). Concentrou-se depois parcialmente a mistura *in vacuo* até cerca de um quarto do volume e diluiu-se com éter (*ca.* 100 mL) e recolheram-se os sólidos por filtração. Após secagem numa estufa de vácuo a 50°C durante 3 horas, estes procedimentos proporcionaram o composto do título (1,13 g, 81%) como um sólido cinzento claro. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,35 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H), 2,76 (dd, *J* = 15,6, 6,9 Hz, 1H), 1,74 (m, 5H), 1,40 (m, 4H), 1,21 (m, 1H). MS (DCI+) *m/z* (abundância rel) 194 (100, M+H), 211 (67, $M+NH_4$).

Intermediário 11A

***N*-(4-bromo-5-fluoro-2-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida**

A um balão contendo anidrido trifluoroacético (10,0 mL, 70,5 mmol) a 0°C adicionou-se 4-bromo-3-fluoroanilina (2,0,g, 10,5 mmol) e continuou-se a agitação durante 30 minutos (Charifson, P.S., *et al.* J. Med. Chem. 2008, 51, 5243-5263). Adicionou-se nitrato de potássio (1,3 g, 12,6 mmol) e deixou-se a solução aquecer até 25°C. Concentrou-se a solução, dissolveu-se o resíduo em EtOAc e lavou-se com $NaHCO_3$ a 10%, salmoura, secou-se (Na_2SO_4) e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado para dar o composto do título (3,5 g, 10,5 mmol, 100%).

Intermediário 11B

4-bromo-5-fluoro-2-nitroanilina

A *N*-(4-bromo-5-fluoro-2-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (3,5 g, 10,5 mmol) adicionou-se CH_3OH (30 mL) seguindo-se K_2CO_3 1,0 M (10,5mL, 10,5 mmol), e agitou-se a solução durante 30 minutos (Charifson, P.S., *et al.* J. Med. Chem. 2008, 51, 5243-5263). Diluiu-se a solução com H_2O e agitou-se durante 1 hora. Recolheu-se por filtração o sólido resultante cor-de-laranja e secou-se numa estufa de vácuo para dar o composto do título (2,1,g, 8,8 mmol, 84%).

Intermediário 11C

4-bromo-5-fluorobenzeno-1,2-diamina

A uma solução de 4-bromo-5-fluoro-2-nitroanilina (1,0 g, 4,3 mmol) em THF (9,0mL), EtOH (9,0 mL) e H_2O (3 mL) adicionou-se pó de ferro (1,2 g, 21,3 mmol) e cloreto de amónio (0,34 g, 6,4 mmol), e aqueceu-se a mistura a 95°C durante 4 horas. Diluiu-se a mistura arrefecida com EtOH, filtrou-se através de terra de diatomáceas até o filtrado a partir do filtro não ter qualquer cor, e concentrou-se. Dissolveu-se o resíduo em EtOAc, lavou-se com H_2O, salmoura, secou-se (Na_2SO_4), filtrou-se e concentrou-se. Adicionou-se hexano e recolheu-se por filtração

o sólido resultante para dar o composto do título (710 mg, 3,5 mmol, 81%).

Intermediário 12

4-bromo-3-clorobenzeno-1,2-diamina

Intermediário 12A

4-bromo-3-cloro-2-nitroanilina

Dissolveu-se 3-cloro-2-nitroanilina (5,00 g, 29,0 mmol) em ácido acético glacial (258 mL). Adicionou-se *N*-bromo-sucinimida (5,06 g, 28,4 mmol) e levou-se a mistura resultante ao refluxo durante 1 hora. Arrefeceu-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e verteu-se em água para dar um precipitado que foi filtrado, enxaguado com água e seco até peso constante para dar o composto do título (4,78 g, 67%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCL_3$) δ ppm 7,46 (d, *J* = 9,0, 1H), 6,64 (d, *J* = 9,0, 1H), 4,74 (s, 2H).

Intermediário 12B

4-bromo-3-clorobenzeno-1,2-diamina

Dissolveu-se 4-bromo-3-cloro-2-nitroanilina (4,78 g, 19,01 mmol) em etanol (112 mL). Adicionou-se cloreto de estanho (II) (14,42 g, 76 mmol), e agitou-se a mistura resultante ao refluxo durante 12 horas. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente, verteu-se em água e ajustou-se a pH 5 com solução saturada de bicarbonato de sódio. Filtrou-se o sólido resultante e enxaguou-se bem com acetato de etilo. Lavou-se o filtrado com água e salmoura, secou-se sobre Na_2SO_4, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o produto em bruto por cromatografia de coluna em sílica gel utilizando um gradiente de solvente de 0-50% de EtOAc em hexano para dar o composto do título (3,32 g, 79%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,94 (d, 1H), 6,51 (d, *J* = 7,0, 1H), 3,87 (s largo, 2H), 3,46 (s largo, 2H).

Intermediário 13

4-bromo-3-metilbenzeno-1,2-diamina

Intermediário 13A

***N*-(3-bromo-2-metil-6-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida**

A uma solução de 3-bromo-2-metilanilina (1,0 g, 5,37 mmol) em CH_2Cl_2 (4,0 mL) a 0°C adicionou-se anidrido trifluoroacético (2,0 mL, 14,2 mmol). Agitou-se a mistura a 0°C durante 30 minutos, e adicionou-se nitrato de potássio sólido (0,679 g, 6,72 mmol). Removeu-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura à temperatura ambiente de um dia para o outro. A LCMS mostrou a formação de um único produto. Concentrou-se a mistura *in vacuo*, e repartiu-se o resíduo entre água e CH_2Cl_2 (2×). Combinaram-se as fases orgânicas e secou-se sobre Na_2SO_4. Removeu-se por filtração o agente de secagem e purificou-se o produto em bruto por cristalização a partir de EtOH aq para dar o composto do título (1,3 g, 74%).

Intermediário 13B

3-bromo-2-metil-6-nitroanilina

Tratou-se uma solução de *N*-(3-bromo-2-metil-6-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (1,3 g, 3,97 mmol) em CH_3OH (30 mL) com carbonato de potássio (1,099 g, 7,95 mmol), e agitou-se a mistura a 50°C de um dia para o outro. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e verteu-se em água, adicionou-se HCl aq 1 N para ajustar a pH 6, e extraiu-se a mistura com CH_2Cl_2 (3×). Secaram-se os extratos combinados sobre Na_2SO_4. Removeu-se por filtração o agente de secagem e removeu-se o solvente *in vacuo* para dar o composto do título como um sólido amarelo (0,57 g, 62%).

Intermediário 13C

4-bromo-3-metilbenzeno-1,2-diamina

A uma solução de 3-bromo-2-metil-6-nitroanilina (0,45 g, 1,95 mmol) em EtOH (6 mL) adicionou-se cloreto de estanho(II) (1,48 g, 7,8 mmol), e agitou-se a solução resultante a 70°C durante 4 horas. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura

ambiente e verteu-se em água, e adicionou-se NaOH aq. 1 N para ajustamento a pH>7. Extraiu-se a mistura resultante com CH_2Cl_2 (2×) e secaram-se os extratos combinados sobre Na_2SO_4. Removeu-se por filtração o agente de secagem e removeu-se o solvente *in vacuo* para dar o composto do título como um óleo (0,34 g, 88%).

Intermediário 14

5-bromo-3-fluorobenzeno-1,2-diamina

A uma solução de 4-bromo-2-fluoro-6-nitroanilina (0,5 g, 2,1 mmol) em THF (4,6 mL), EtOH (4,6 mL) e H_2O (1,5 mL) adicionou-se pó de ferro (0,6 g, 10,6 mmol) e cloreto de amónio (0,17 g, 3,2 mmol). Agitou-se a mistura resultante a 95°C durante 22 horas. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e filtrou-se através de terra de diatomáceas. Lavou-se o sólido com EtOH até o filtrado a partir do filtro não ter qualquer cor. Concentrou-se o filtrado e dissolveu-se o resíduo em EtOAc, lavou-se com H_2O e salmoura, secou-se sobre Na_2SO_4, filtrou-se e concentrou-se para dar o composto do título (0,43 g, 99%) como um sólido ceroso castanho.

Intermediário 15

4-bromo-3-fluorobenzeno-1,2-diamina

Intermediário 15A

3-fluoro-2-nitroanilina

A um tubo de pressão adicionou-se 1,3-difluoro-2-nitrobenzeno (2,8 mL, 26,4 mmol) e NH_3 7 N em CH_3OH (10 mL, 70 mmol). Vedou-se o tubo e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 5 dias. Diluiu-se a solução com H_2O, extraiu-se com CH_2Cl_2, e lavaram-se os extratos combinados com salmoura, secou-se sobre Na_2SO_4, filtrou-se e concentrou-se para dar um óleo. Triturou-se o óleo com hexano e recolheu-se por filtração o sólido cor-de-laranja resultante para dar o composto do título (2,1 g, 51%).

Intermediário 15B

4-bromo-3-fluoro-2-nitroanilina

A uma solução de 3-fluoro-2-nitroanilina (2,1 g, 13,4 mmol) em DMF (30 mL) a 0°C adicionou-se uma solução de *N*-bromo-sucinimida (2,4 g, 13,4 mmol) em DMF (20 mL). Agitou-se a solução resultante a 0°C durante 30 minutos e depois aqueceu-se até à temperatura ambiente durante 1 hora. Diluiu-se a solução com EtOAc, lavou-se com H_2O e salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$, filtrou-se e concentrou-se para dar o composto do título (3,1 g, 97%).

Intermediário 15C

4-bromo-3-fluorobenzeno-1,2-diamina

A uma solução de 4-bromo-3-fluoro-2-nitroanilina (3,0 g, 12,8 mmol) em THF (30 mL) adicionou-se EtOH (30 mL) e H_2O (10 mL) seguindo-se pó de ferro (3,6 g, 63,8 mmol) e cloreto de amónio (1,0 g, 19,2 mmol). Agitou-se a mistura resultante a 80°C durante 16 horas. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e filtrou-se através de terra de diatomáceas. Lavou-se o sólido com EtOH até o filtrado a partir do filtro não ter qualquer cor. Concentrou-se o filtrado *in vacuo* e purificou-se o produto em bruto por cromatografia de coluna em sílica gel utilizando um gradiente de solvente de 0-40% de EtOAc em hexano para dar o composto do título (2,2 g, 84%).

Intermediário 16

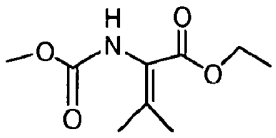
4-ciclopropil-2-fluoroanilina

Dissolveu-se 4-ciclopropil-2-fluoro-1-nitrobenzeno (preparado como descrito no Procedimento Geral 1.2C) (2,2 g, 12,14mmol) em 7 mL de uma mistura de etanol/THF/água 3:3:1 (v/v). A esta solução adicionou-se cloreto de amónio (1,02 g, 19,07 mmol) seguindo-se pó de ferro (3,50 g, 62,7 mmol). Aqueceu-se a mistura resultante num banho de óleo a 90°C sob uma atmosfera de azoto com agitação rápida durante uma hora. Filtrou-se a mistura reacional sob vácuo através de um leito de areia e terra de diatomáceas. Concentrou-se o filtrado *in vacuo* e repartiu-se o resíduo entre diclorometano e água.

Lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se ($MgSO_4$) e concentrou-se *in vacuo* para proporcionar um óleo cor-de-laranja (1,90 g).

Intermediário 17

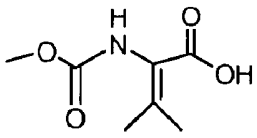
Ácido 2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbut-2-enóico



Intermediário 17A

2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbut-2-enoato de etilo

Aqueceu-se ao refluxo uma solução em benzeno (90 mL) de 3-metil-2-oxobutanoato de etilo (4,03 g, 28,0 mmol), carbamato de metilo (2,098g, 28,0 mmol) e 4-metilbenzenossulfonato de piridina (0,70 g, 2,80 mmol) num balão de fundo redondo equipado com uma ratoeira de Dean-Stark e condensador de refluxo. Após 44 horas de aquecimento arrefeceu-se a mistura e depois repartiu-se entre acetato de etilo (50 mL) e salmoura (50 mL). Lavou-se a fase orgânica com salmoura (2×50 mL), depois secou-se ($MgSO_4$) e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o produto em bruto por cromatografia em sílica gel (acetato de etilo-hexanos) para proporcionar o composto do título como um sólido cristalino esbranquiçado (1,487 g, 26%).

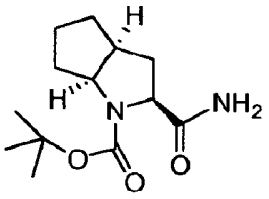


Intermediário 17B

Ácido 2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbut-2-enóico

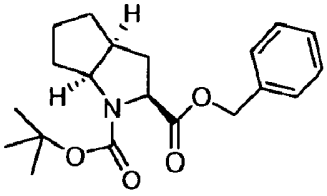
Dissolveu-se o produto Intermediário 17A (0,373 g, 1,85 mmol) em 2 mL de uma mistura etanol/água 1:1 (v/v) à temperatura ambiente. A esta solução adicionou-se hidróxido de lítio (0,095 g, 3,99 mmol) numa porção. Após agitação de um dia para o outro, repartiu-se a mistura reacional entre acetato de etilo (25 mL) e HCl 1 N (5 mL) a que se adicionou NaCl sólido. Extraiu-se a fase aquosa com acetato de etilo uma vez

e lavaram-se os extratos orgânicos combinados com salmoura (3×5 mL), depois secou-se ($MgSO_4$) e concentrou-se para dar o composto do título (0,289 g, 90%) como um sólido esbranquiçado suficientemente puro para utilização conforme foi isolado.



Intermediário 18

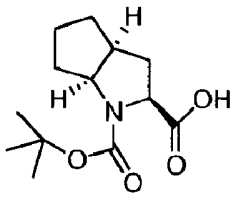
(2*S*,3a*S*,6a*S*)-2-carbamoil-hexa-hidrociclopenta[b]pirrole-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo



Intermediário 18A

(2*S*,3a*S*,6ba*S*)-hexa-hictrociclopenta[b]pirrole-1,2(2H)-dicarboxilato de 2-benzilo e 1-*terc*-butilo

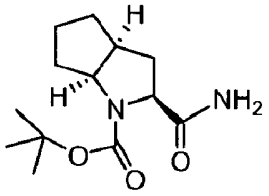
A uma suspensão de cloridrato de (2*S*,3a*S*,6a*S*)-octa-hidrociclopenta[*b*]pirrole-2-carboxilato de benzilo (2,0 g, 7,10 mmol) em diclorometano (36 mL) à temperatura ambiente adicionou-se dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,7 0g, 7,81 mmol) seguindo-se trietilamina (2,18 mL, 15,62 mmol). A solução torna-se rapidamente homogénea conjuntamente com libertação vigorosa de gás que desaparece rapidamente. Após duas horas, diluiu-se a mistura com diclorometano, lavou-se com salmoura (3×60 mL), secou-se ($MgSO_4$) e concentrou-se. Purificou-se o produto em bruto por cromatografia em sílica gel (acetato de etilo-hexanos) para dar o composto do título (2,58 g, quantitativo) como um óleo límpido.



Intermediário 18B

Ácido (2*S*,3a*S*,6a*S*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)octa-hidrociclopenta[b]pirrole-2-carboxílico

Dissolveu-se o produto Intermediário 18A (2,45 g, 7,1 mmol) em metanol (35 mL) à temperatura ambiente. A esta solução adicionou-se catalisador de Pearlman (0,153 g) seguindo-se desgaseificação de vácuo (3×) e adição de hidrogénio (balão). Após uma hora, submeteu-se a mistura reacional a filtração de vácuo através de terra de diatomáceas e concentrou-se o filtrado para dar um óleo espesso límpido (1,89 g, quantitativo) que era suficientemente puro para utilização conforme foi isolado.



Intermediário 18C

(2*S*,3a*S*,6a*S*)-2-carbamoil-hexa-hidrociclopenta[b]pirrole-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo

Dissolveu-se o produto Intermediário 18B (1,81 g, 7,1 mmol) em THF (40 mL) à temperatura ambiente sob azoto. A esta solução adicionou-se *N*-metilmorfolina (1,0 mL, 9,09 mmol) e arrefeceu-se a solução resultante a -15°C. À solução fria adicionou-se cloroformato de isobutilo (1,03 mL, 7,81 mmol) gota a gota através de seringa. Forma-se de imediato um precipitado branco. Após a adição estar completa, deixou-se a mistura agitar no frio durante vinte minutos. Introduziu-se depois amoníaco gasoso fazendo borbulhar o mesmo através da mistura durante dois minutos com arrefecimento adicional. Após a adição estar completa, deixou-se a mistura reacional aquecer à temperatura do banho de gelo e agitar durante meia hora e depois aqueceu-se até à temperatura ambiente. Após quinze minutos à temperatura ambiente, verteu-se a mistura em salmoura (450 mL) e extraiu-se com diclorometano (6×50 mL). Secaram-se os extratos combinados ($MgSO_4$) e concentrou-se. Purificou-se o produto em bruto por cromatografia em sílica gel (acetato de

etilo-hexanos) para dar o composto do título (1,68 g, 93%) como uma espuma branca pegajosa.

Intermediário 19

(*S*,*E*)-2-(5-(3-oxoprop-1-enil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Intermediário 19A

(*S*,*E*)-2-(5-(3-etoxi-3-oxoprop-1-enil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Em (*S*)-2-(5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,973 g, 5,99 mmol), acrilato de etilo (0,714 mL, 6,59 mmol), tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfónio (0,104 g, 0,359 mmol), *N*,*N*-diciclo-hexilmetilamina (1,461 mL, 6,89 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (0,164 g, 0,18 mmol) dissolvidos em THF (18 mL), fez-se borbulhar azoto através da solução durante 15 minutos para remover o oxigénio, e depois aqueceu-se a mistura a 60°C durante 2 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, filtrou-se a solução através de terra de diatomáceas e lavou-se com EtOAc. Concentrou-se depois o filtrado até se obter um resíduo, e depois dissolveu-se o resíduo em diclorometano e extraiu-se com água. Secou-se depois a fase orgânica e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia (sílica gel, hexanos em acetato de etilo) o que proporcionou 2,56 g (83%) do composto do título. MS (ESI) *m/z* 516 $(M+H)^+$.

Intermediário 19B

(*S*,*E*)-2-(5-(3-hidroxiprop-1-enil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

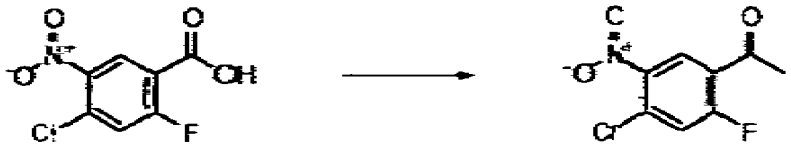
Dissolveu-se Intermediário 19A (2,56 g, 4,97 mmol) em THF (17 mL) e arrefeceu-se a mistura a -78°C num banho de acetona-gelo seco. Depois adicionou-se uma solução de hidreto de di-

isobutilalumínio (1,0 N em THF, 22,75 mL, 24,75 mmol) gota a gota. Deixou-se a mistura resultante aquecer lentamente até à temperatura ambiente de um dia para o outro, e depois extinguiu-se com uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N. Adicionou-se depois a mistura a acetato de etilo e extraiu-se com uma solução aquosa de sal de Rochelle (tartarato de sódio e potássio). Combinaram-se as fases orgânicas e secou-se, e depois concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia (sílica gel, hexanos em acetato de etilo) o que proporcionou 0,93 g, (40%) do composto do título. MS (ESI) *m/z* 474 $(M+H)^+$.

Intermediário 19C

(*S*,*E*)-2-(5-(3-oxoprop-1-enil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Dissolveu-se o produto Intermediário 19B (0,93 g, 1,96 mmol) em diclorometano (7,5 mL) e adicionou-se dicromato de piridínio (1,11 g, 2,95 mmol), e agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente de um dia para o outro. Adicionaram-se hexanos à solução e depois filtrou-se através de terra de diatomáceas. Concentrou-se depois o filtrado até se obter um resíduo que foi depois dissolvido em diclorometano e extraído com água. Secou-se depois a fase orgânica, concentrou-se e purificou-se o resíduo por cromatografia (sílica gel, hexanos em acetato de etilo) o que proporcionou 0,3 g, (32%) do composto do título. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,65 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,82 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 6,87 (dd, *J* = 15,8, 7,8 Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 5,14 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 2,40 (m, 5H), 1,30 (s, 4H), 0,95 (s, 5H), 0,80 (m, 2H), -0,10 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 472 $(M+H)^+$.

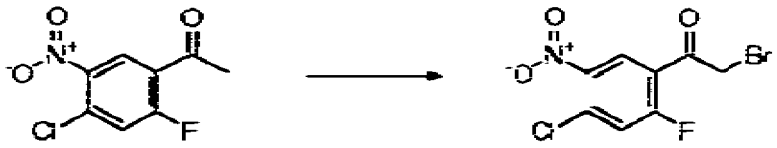


Intermediário 20A

1-(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)etanona

A uma solução de ácido 4-cloro-2-fluoro-5-nitrobenzóico (16,0 g, 72,9 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (400 mL) adicionou-se cloreto de oxalilo (9,57 mL, 109 mmol) e DMF (2 gotas), e agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente até a libertação de gás terminar. Concentrou-se a mistura e secou-se *in vacuo*. Num balão reacional separado seco por calor, a uma mistura de $ZnBr_2$ (24,6 g , 109 mmol) em THF seco (300 mL) a -78°C adicionou-se gota a gota uma solução de CH_3MgBr (29,1 mL, 3,0 M em Et_2O, 87 mmol). Agitou-se a mistura resultante a -78°C durante 15 minutos, e depois deixou-se a mistura reacional aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante 30 minutos. Arrefeceu-se a mistura até -78°C e adicionou-se gota a gota uma solução do cloreto de ácido em THF seco (100 mL), seguindo-se $Pd(PPh_3)_4$ (1,68 g, 1,46 mmol). Deixou-se a mistura resultante agitar a -78°C durante 10 minutos, e depois deixou-se aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante 16 horas adicionais. Extinguiu-se a mistura por adição de HCl 1 M aq., diluiu-se com H_2O (100 mL), e extraiu-se com CH_2Cl_2 (3×300 mL). Secaram-se os extratos orgânicos combinados ($MgSO_4$), filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o produto em bruto por cromatografia de coluna (sílica gel, 5% de EtOAc em hexanos) para proporcionar o composto do título (11,79 g, 74%).

O Intermediário 20A pode também ser preparado fazendo reagir o cloreto de ácido intermediário com malonato de dimetilo, $MgCl_2$ e trietilamina em diclorometano, seguindo-se hidrólise ácida e descarboxilação.

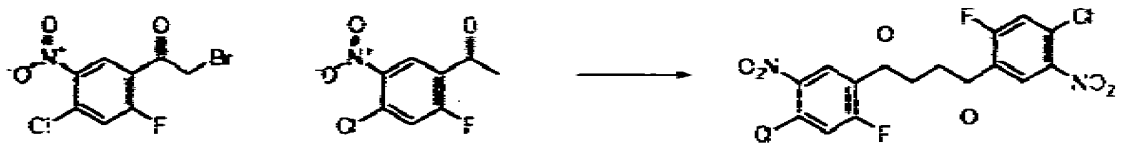


Intermediário 20B

2-bromo-1-(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)etanona

Tratou-se produto Intermediário 20A (3,0 g, 13,79 mmol) dissolvido em THF (100 mL) com perbrometo-brometo de piridínio (4,63 g, 14,48 mmol) em porções durante vários minutos. Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 2 horas e depois filtrou-se. Enxaguaram-se os sólidos filtrados com

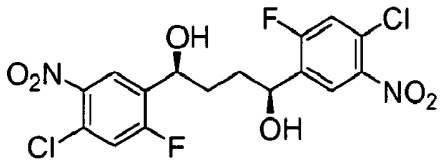
EtOAc e concentrou-se o filtrado *in vacuo*. Purificou-se o produto em bruto por cromatografia de coluna (sílica gel, 20% de EtOAc em hexanos) para proporcionar o composto do título (3,8 g, 93%).



Intermediário 20C

1,4-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)butano-1,4-diona

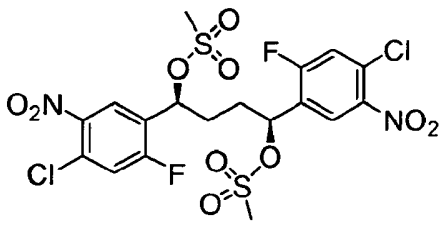
Processaram-se Intermediário 20A (4,92 g, 22,62 mmol) e Intermediário 20B (4,47 g, 15,08 mmol) utilizando o método descrito para o Intermediário 5B para proporcionar o composto do título (4,74 g, 73%).



Intermediário 20D

(1S,4S)-1,4-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)butano-1,4-diol

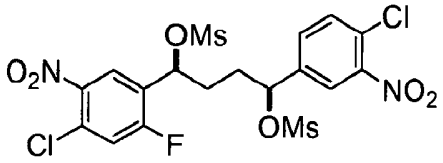
O produto Intermediário 20C (1,0 g, 2,309 mmol) foi processado utilizando o método descrito para o Intermediário 5C para proporcionar o composto do título (0,96 g, 95%). Numa redução quiral para formar Intermediário 20D, a reação prossegue com estereosseletividade mais baixa do que no caso do Intermediário 5C.



Intermediário 20E

Dimetanossulfonato de (1*S*,4*S*)-1,4-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)butano-1,4-di-ilo

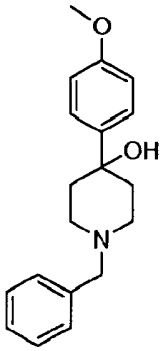
A uma solução de Intermediário 20D (0,95 g, 2,17 mmol) em anidro CH_2Cl_2 (20 mL) a 0°C adicionou-se cloreto de metanossulfonilo (0,42 mL, 5,43 mmol), seguindo-se a adição gota a gota de trietilamina (0,91 mL, 6,52 mmol). Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 90 minutos, e depois concentrou-se *in vacuo*. Adicionaram-se hexanos e recolheram-se por filtração os sólidos resultantes, lavou-se com H_2O e secou-se *in vacuo* para proporcionar o composto do título (1,29 g, 100%).



Intermediário 21

Dimetanossulfonato de (1*S*,4*S*)-1-(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)-4-(4-cloro-3-nitrofenil)butano-1,4-di-ilo

O Intermediário 21 pode ser preparado a partir de Intermediário 20B e 1-(4-cloro-3-nitrofenil)etanona (disponível comercialmente na Aldrich) seguindo os métodos gerais para preparar o Intermediário 20E.

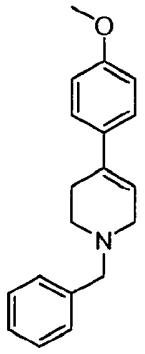


Intermediário 22A

1-benzil-4-(4-metoxifenil)piperidin-4-ol

Adicionou-se brometo de (4-metoxifenil)magnésio (0,5 M em THF, 90 mL, 45,0 mmol) lentamente (~25 minutos) através de uma cânula a uma solução fria (0°C) de 1-benzilpiperidin-4-ona

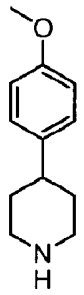
(5,4 mL, 30,2 mmol) em THF (60 mL). Agitou-se a mistura reacional a 0°C sob azoto durante 2 horas. Extinguiu-se a reação com NH_4Cl aquoso saturado e depois diluiu-se com éter. Lavou-se a fração orgânica com NH_4Cl aquoso saturado (2×) e salmoura (1×), e concentrou-se. A purificação utilizando cromatografia *flash* (5-100% de EtOAc/hexano) proporcionou 4,02 g (44%) do composto do título. MS (DCI) *m/z* 298 $(M+H)^+$.



Intermediário 22B

1-benzil-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina

Adicionou-se HCl 6 M (100 mL, aquoso) a uma solução de 1-benzil-4-(4-metoxifenil)piperidin-4-ol (12,31 g, 41,36 mmol) em dioxano (50 mL), e aqueceu-se a mistura reacional ao refluxo forte (110°C). Após 2 horas, a reação não estava completa. Desligou-se o calor e deixou-se a mistura reacional agitar à temperatura ambiente durante 2 dias. A reação tinha progredido mas não estava completa pelo que se aqueceu a 110°C. Após 1 hora, arrefeceu-se a mistura reacional e reduziu-se o volume em aproximadamente um terço. Arrefeceu-se depois a solução num banho de gelo e neutralizou-se com peletes de NaOH. Filtrou-se a suspensão espessa. Enxaguou-se o precipitado com água e depois secou-se sob vácuo a 70°C para proporcionar 6,2 g (47%) do composto do título. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) × ppm 2,74-2,62 (m, 1H), 3,30-3,06 (m, 2H), 3,50 (d, *J* = 18,5, 1H), 3,67-3,56 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,03-3,90 (m, 1H), 4,21 (dd, *J* = 5,7, 13,0, 1H), 4,34 (dd, *J* = 5,1, 13,0, 1H), 5,88 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,51-7,43 (m, 3H), 7,71 (dd, *J* = 2,7, 6,3, 2H), 12,85 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 280 $(M+H)^+$; MS (DCI) *m/z* 280 $(M+H)^+$.

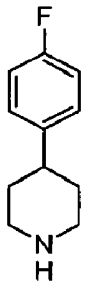


Intermediário 22C

4-(4-metoxifenil)piperidina

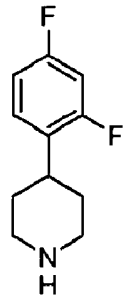
Adicionou o produto Intermediário 22B (6,2 g) em trifluoroetanol (60 mL) a 20% de $Pd(OH)_2$-C, húmido (1,240 g, 8,83 mmol), num recipiente de pressão de aço inoxidável de 250 mL. Agitou-se a mistura sob 30 psi de hidrogénio a 50°C durante 23 horas. Filtrou-se a mistura através de uma membrana de PTFE, concentrou-se e secou-se sob vácuo para proporcionar 4,33 g do produto desejado como o sal de HCl. RMN-^{1}H (sal de HCl) (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,03 (d, *J* = 13,1, 2H), 2,28-2,11 (m, 2H), 2,72 (t, *J* = 10,2, 1H), 3,08-2,91 (m, 2H), 3,62 (d, *J* = 8,3, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,86 (d, *J* = 8,3, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,5, 2H), 9,65 (d, *J* = 83,1, 2H); MS (DCI) *m/z*192 $(M+H)^+$.

Os Intermediários 23, 24 e 25 podem ser preparados utilizando a metodologia utilizada para preparar o Intermediário 22C.



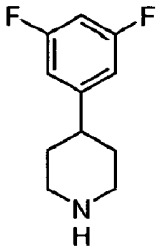
Intermediário 23

4-(4-fluorofenil)piperidina



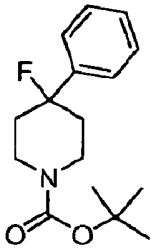
Intermediário 24

4-(2,4-difluorofenil)piperidina



Intermediário 25

4-(3,5-difluorofenil)piperidina

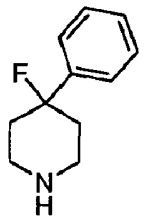


Intermediário 26A

4-fluoro-4-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Adicionou-se uma solução de trifluoreto de dietilaminoenxofre (4 mL, 32,7 mmol) em diclorometano (10 mL) a uma solução fria (-78°C; banho de gelo seco/acetona) de 4-hidroxi-4-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,05 g, 29,0 mmol) em diclorometano (100 mL) sob azoto. Agitou-se a mistura reacional a -78°C durante ~1 hora. Removeu-se a mistura reacional do banho e aqueceu-se até à temperatura ambiente e depois agitou-se outros 30 minutos. Extinguiu-se a reação com $NaHCO_3$ aquoso saturado (100 mL). Lavou-se a fração orgânica com salmoura (~50 mL). Depois, adicionou-se ácido 3-cloroperoxibenzóico (1,0995 g, 6,37 mmol) à mistura reacional

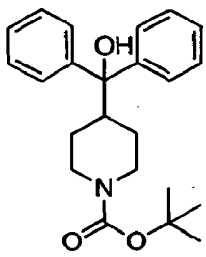
e agitou-se à temperatura ambiente durante 30 minutos. Extinguiu-se este passo com $NaHCO_3$ aquoso saturado (100 mL). Lavou-se a fração orgânica com $NaHCO_3$ aquoso saturado (1×100 mL), água (1×100 mL) e salmoura (1×100 mL), secou-se ($MgSO_4$), testou-se quanto ao teor em peróxido (3-10 ppm) e concentrou-se até se obter um óleo amarelo claro. Secou-se o óleo sob vácuo para proporcionar 8,27 g (100%) do composto do título. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,42 (d, J = 5,7, 9H), 1,96-1,85 (m, 3,5H), 2,03 (ddd, J = 5,2, 13,3, 17,8, 1,5H), 3,06 (s, 2H), 3,98 (d, J = 12,0, 2H), 7,33 (d, J = 7,1, 1H), 7,46-7,36 (m, 4H); MS (DCI) m/z 280 ($M+H^+$, 60%), 297 ($M+NH_4^+$, 100%).



Intermediário 26B

4-fluoro-4-fenilpiperidina

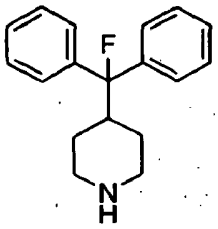
Adicionou-se ácido clorídrico (4 M em dioxano, 20 mL, 80 mmol) a uma solução de 4-fluoro-4-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,27 g, 29,6 mmol) em dioxano (10 mL). Agitou-se a mistura reacional à temperatura ambiente durante 4 horas. Concentrou-se a mistura reacional até se obter um óleo. Adicionou-se éter e sonicou-se o sólido resultante e depois agitou-se vigorosamente de um dia para o outro para proporcionar um sólido castanho. Filtrou-se o sólido, enxaguou-se com éter e secou-se sob vácuo a 60°C durante 3 horas para proporcionar 5,56 g (87%) do produto do título. MS (DCI) m/z 180 $(M+H)^+$.



Intermediário 27A

4-(hidroxidifenilmetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Adicionou-se uma solução de dicarbonato de di-*terc*-butilo (8,43 mL, 36,7 mmol) em diclorometano (1,5 mL) a uma solução de difenil(piperidin-4-il)metanol (8,0721 g, 30,2 mmol) em diclorometano (100 mL); adicionou-se trietilamina (5,1 mL, 36,6 mmol) e agitou-se a mistura reacional à temperatura ambiente durante 2 horas. Diluiu-se a mistura reacional com diclorometano e depois lavou-se com $NaHCO_3$ aquoso saturado (2×), água (1×) e salmoura (1×), secou-se ($MgSO_4$) e concentrou-se para proporcionar 11,63 g (105%) do composto do título. MS (ESI) *m/z* 367 $(M+H)^+$, 366 $(M-H)^+$.



Intermediário 27B

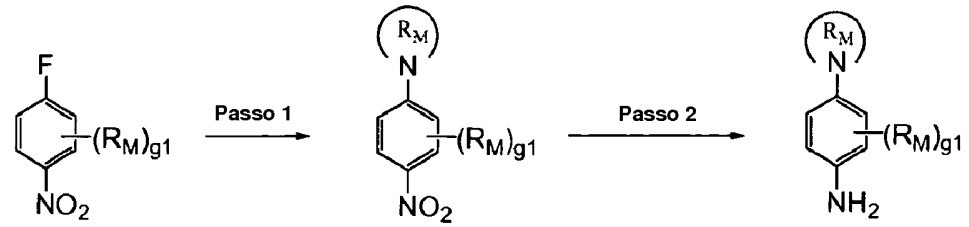
4-(fluorodifenilmetil)piperidina

O composto do título foi preparado a partir de 4-(hidroxidifenilmetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo utilizando os métodos gerais dos Intermediários 26A e 26B. 3,37 g (100%) como sal de HCl, MS (DCI) *m/z* 270 $(M+H)^+$.

Procedimentos Gerais

Os procedimentos gerais seguintes devem ser considerados parte do invento na extensão aplicável para obtenção do composto do invento.

Procedimento Geral 1. Síntese de anilinas 4-amino-substituídas



Anilinas intermediárias possuindo um grupo amino para em relação à anilina podem ser preparadas utilizando um procedimento em dois passos. Fluoronitrobenzenos, fluoronitropiridinas ou fluoronitropirimidinas podem ser feitas reagir no Passo 1 com uma amina apropriada   , onde representa qualquer grupo amina que pode estar presente em R_M e ligado através de azoto, na presença de fosfato de potássio dibásico (equivalentes) ou carbonato de potássio num solvente tal como DMSO opcionalmente com aquecimento e irradiação de micro-ondas opcional. O Passo 2 pode ser realizado por condições padrão de redução de nitro tais como hidrogenação catalítica utilizando paládio sobre carbono ou Níquel de Raney. Alternativamente, a redução pode ser efetuada com ferro/cloreto de amónio em THF/metanol/água como solvente.

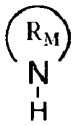
Onde o grupo  é uma amina cíclica opcionalmente substituída (*e.g.*, piperidina, pirrolidina), as aminas cíclicas opcionalmente substituídas podem ser obtidas como aqui descrito ou utilizando metodologias em geral conhecidas. Ver por exemplo os métodos apresentados em Patel *et al.* J. Medicinal Chemistry 49(25) 7450 (2006).

Ilustração do Procedimento Geral 1: Procedimento Geral 1A

Passo 1

1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-4-fenilpiperidina

Num balão de fundo redondo de 100 mL misturaram-se 3,4,5-trifluoronitrobenzeno (1,751 mL, 15 mmol) e fosfato de potássio dibásico (5,23 g, 30,0 mmol) em DMSO (15,00 mL) para dar uma suspensão amarela. Adicionou-se 4-fenilpiperidina (2,419 g, 15,00 mmol) em porções como um solido durante 10 minutos para produzir uma suspensão de cor amarela mais intensa e uma reação exotérmica moderada. Agitou-se a mistura durante 1 hora e repartiu-se entre EtOAc e água. Lavou-se a fase de EtOAc com 2×50 mL de cada um de água e salmoura, secou-se (Na_2SO_4),

filtrou-se e concentrou-se para dar o composto do título como um sólido amarelo (4,53 g, 95% de rendimento).

Passo 2

3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)anilina

Num balão de fundo redondo de 500 mL adicionaram-se 1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-4-fenilpiperidina (4,53 g, 14,23 mmol), ferro (3,97 g, 71,2 mmol) e cloreto de amónio (1,142 g, 21,35 mmol) numa mistura de solventes de EtOH (60 mL)/THF (60 mL)/água (20 mL). Levou-se a mistura ao refluxo durante 3 horas com agitação vigorosa, arrefeceu-se, filtrou-se através de terra de diatomáceas e concentrou-se o filtrado. Repartiu-se o resíduo entre acetato de etilo e água. Lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se (Na_2SO_4), filtrou-se e evaporou-se para dar o composto do título como um sólido amarelo (3,93 g, 96% de rendimento). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,63-1,81 (m, 4H) 2,54-2,64 (m, 1H) 2,95-3,03 (m, 2H) 3,09 (t, J = 10,57 Hz, 2H) 5,42 (s, 2H) 6,10-6,21 (m, 2H) 7,15-7,22 (m, 1H) 7,25-7,34 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 289 $(M+H)^+$.

Ilustração do Procedimento Geral 1: Procedimento Geral 1B

Passo 1

5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)piridina

A uma lama de 2-cloro-5-nitropiridina (10 g, 63,1 mmol) em EtOH (100 mL) à temperatura ambiente adicionou-se pirrolidina (15,72 mL, 189 mmol) e aqueceu-se a mistura a 70°C durante 18 horas. Concentrou-se a solução arrefecida *in vacuo* e repartiu-se o resíduo entre CH_2Cl_2 e NaOH 1 M. Secou-se a fase orgânica (Na_2SO_4), filtrou-se e removeu-se o solvente *in vacuo* para dar o composto do título (9,52 g, 78%). MS (ESI) m/z 194 $(M+H)^+$.

Passo 2

6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-amina

Dissolveu-se 5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)piridina (9,52 g, 49,3 mmol) em THF (50 mL) e DMF (40 mL) e adicionou-se a um frasco de pressão contendo Níquel de Raney 2800, lama em água (45%) (9,52 g, 162 mmol). Agitou-se a mistura durante 2 horas a 30 psi sob H_2 gasoso. Filtrou-se a solução através de uma membrana de *nylon*, lavou-se com CH_3OH e concentrou-se o filtrado *in vacuo* para dar o composto do título (7,78 g, 97%). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,81-1,91 (m, 4H) 3,17-3,29 (m, 4H) 4,30 (s, 2H) 6,25 (d, J = 8,7, 1H), 6,90 (dd, J = 2,8, 8,7, 1H), 7,55 (d, J = 2,6, 1H); MS (ESI) m/z 164 $(M+H)^+$.

Ilustração do Procedimento Geral 1, passo 2:
Procedimento Geral 1C

4-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluoroanilina

Adicionaram-se 1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-3,5-dimetilpiperidina (14,01 g, 51,8 mmol) e THF (240 mL) a Níquel de Raney 2800, lama em água (14,01 g, 239 mmol) num frasco de pressão de aço inoxidável de 500 mL. Agitou-se a mistura durante 8 horas a 30 psi e à temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura através de uma membrana de *nylon* e concentrou-se para dar o composto do título.

Ilustração do Procedimento Geral 1, passo 2:
Procedimento Geral 1D

3-metil-4-(piperidin-1-il)anilina

A uma solução de 1-(2-metil-4-nitrofenil)piperidina (6,75 g, 30,6 mmol) em acetato de etilo (50 mL) adicionou-se 10% de paládio sobre carbono (0,033 g, 0,306 mmol) e hidrogenou-se a mistura (balão de hidrogénio) à temperatura ambiente durante 20 horas. Filtrou-se depois a mistura através de terra de diatomáceas e lavou-se com acetato de etilo; concentrou-se depois o filtrado para proporcionar 5,5 g (94%) do composto do título. MS (ESI) m/z 191 $(M+H)^+$.

Ilustração do Procedimento Geral 1, passo 1:
Procedimento Geral 1E

1-(4-nitrofenil)-4-fenilpiperidina

Carregou-se um tubo de micro-ondas de 20 ml seco em estufa com 4-fluoronitrobenzeno (0,752 mL, 7,02 mmol), 4-fenilpiperidina (1,166 g, 7,02 mmol) e carbonato de potássio (0,970 g, 7,02 mmol) sob azoto, adicionou-se DMSO anidro (7 mL), vedou-se o tubo com uma cápsula de cravação de alumínio, e aqueceu-se num reator de micro-ondas (Personal Chemistry, 300 W, 2,4 bar) a 190°C durante 10 minutos. A TLC (SiO_2, 5% de EtOAc/hexanos) mostrou que a reação estava completa. Verteu-se a mistura reacional em água (50 mL), agitou-se durante 5 minutos, e filtrou-se sob vácuo num funil de Büchner. Lavaram-se os sólidos recolhidos com água (2×10 mL) e Et_2O (5 mL), e secou-se o sólido amarelo brilhante *in vacuo* para proporcionar o composto do título (1,712 g, 6,06 mmol, 86%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,73-1,90 (m, 2H), 2,00 (d, *J* = 13,34 Hz, 2H), 2,73-2,86 (m, 1H), 3,02-3,17 (m, 2H), 4,10 (d, *J* = 13,23 Hz, 2H), 6,87 (d, *J* = 9,43 Hz, 2H), 7,23 (t, *J* = 7,75 Hz, 3H), 7,33 (t, *J* = 7,43 Hz, 2H), 8,14 (d, *J* = 9,33 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 283 $(M+H)^+$.

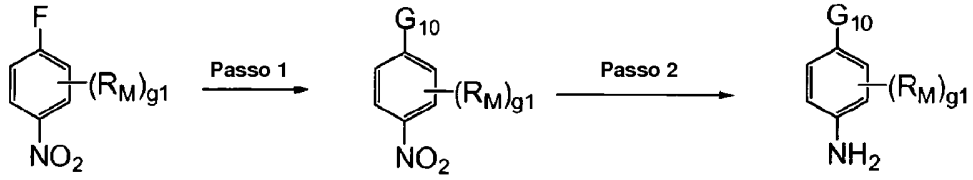
As aminas seguintes podem ser preparadas utilizando os métodos apresentados no Procedimento Geral 1 anterior:

4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluoroanilina;
4-(2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)-3,5-difluoroanilina;
3,5-difluoro-4-(4-isopropilpiperidin-1-il)anilina;
3,5-difluoro-4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)anilina;
4-(4-*terc*-butilpiperidin-1-il)-3,5-difluoroanilina;
3,5-difluoro-4-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)anilina;
4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)-3,5-difluoroanilina;
4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3,5-difluoroanilina;
3,5-difluoro-4-(4-fluoropiperidin-1-il)anilina;
3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)anilina;
2,3,5,6-tetrafluoro-4-(piperidin-1-il)anilina;
3-metil-4-(piperidin-1-il)anilina;
3,5-difluoro-4-((*3aR*,7a*S*)-1*H*-isoindol-2(3*H*,*3*a*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,7a*H*)-il)anilina;
N^1-*terc*-butil-1-2-fluorobenzeno-1,4-diamina;
3,5-difluoro-4-(4-metilpiperidin-1-il)anilina;
3,5-dicloro-4-(piperidin-1-il)anilina;
2,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)anilina;

4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluoroanilina;
2,3,5-trifluoro-4-(piperidin-1-il)anilina;
4-((1*R*,5*S*)-3-azabicyc)o[3,2,0]heptan-3-il)-3,5-difluoroanilina;
3-fluoro-4-(piperidin-1-il)anilina;
3,5-difluoro-4-(3-azaspiro[5.5]undecan-3-il)anilina;
3,5-difluoro-4-(isoindolin-2-il)anilina;
3,5-difluoro-4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)anilina;
4-(4-fenil-5,6-di-hidropiridin-1(2*H*)-il)anilina;
3-fluoro-(4-fenilpiperidin-1-il)anilina;
4-(4,4-difenilpiperidin-1-il)-3,5-difluoroanilina;
4-(4-fenilpiperidin-1-il)anilina;
1-(1-(4-amino-2,6-difluorofenil)-4-fenilpiperidin-4-il)etanona;
3,5-difluoro-4-(4-(3-fenilpropil)piperidin-1-il)anilina;
3,5-difluoro-4-(8-azaspiro[4.5]decan-8-il)anilina;
3,5-difluoro-4-(3-fenilpiperidin-1-il)anilina;
3,5-difluoro-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)anilina;
3,5-difluoro-4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)anilina;
3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)anilina;
4-(4-(2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3,5-difluoroanilina;
3,5-difluoro-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)anilina;
3,5-difluoro-4-(2-fenilmorfolino)anilina;
(*S*)-3,5-difluoro-4-(2-fenilmorfolino)anilina
3,5-difluoro-4-(2-fenilpiperidin-1-il)anilina;
4-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-3,5-difluoroanilina;
4-(4-ciclo-hexilpiperidin-1-il)-3,5-difluoroanilina;
4-(4-benzilpiperidin-1-il)-3,5-difluoroanilina;
3,5-difluoro-4-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)anilina;
3,5-difluoro-4-(4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)anilina;
4-(4-(3,4-difluorofenil)piperidin-1-il)-3,5-difluoroanilina;
4-(4-(3,5-difluorofenil)piperidin-1-il)-3,5-difluoroanilina;
3,5-difluoro-4-(4-fluoro-4-fenilpipendin-1-il)anilina;
3,5-difluoro-4-(4-(fluorodifenilmetil)piperidin-1-il)anilina;

4-(4-fluoro-4-fenilpiperidin-1-il)anilina;
3,5-difluoro-4-(4-(piridin-2-il)piperidin-1-il)anilina;
3,5-difluoro-4-(4-(naftalen-2-il)piperidin-1-il)anilina;
3,5-difluoro-4-(4-(naftalen-1-il)piperidin-1-il)anilina;
e
3,5-difluoro-4-(4-(4-(trimetilsilil)fenil)piperidin-1-il)anilina.

Procedimento Geral 1.1. Anilina 4-alcoxi-substituída



Anilinas intermediárias possuindo um substituinte alcoxi para em relação à anilina podem ser preparadas através de um procedimento em dois passos onde G_{10} é $-OR_S$ (*e.g.*, -O-t-butilo, -O-isopropilo, $-O-CH_2$-(3-etiloxetan-3-ilo), $-O-CH_2$-(1,3-dioxolan-4-ilo), -O-ciclopentilo, -O-ciclo-hexilo, -O-(1,3-dioxan-5-ilo)). No Passo 1, fluoronitrobenzenos podem ser feitos reagir com um álcool e uma base apropriados (*e.g.*, Cs_2CO_3, *terc*-butóxido de potássio) em DMSO ou solvente similar com aquecimento a entre 50-100°C. O Passo 2 pode ser realizado por condições padrão de redução de nitro tais como hidrogenação catalítica utilizando paládio sobre carbono ou níquel de Raney como aqui descrito noutro local. Alternativamente, a redução pode ser efetuada com ferro/cloreto de amónio em THF/metanol/água como solvente.

Ilustração do Procedimento Geral 1.1: Procedimento Geral 1.1A

Passo 1

3-etil-3-((4-nitrofenoxi)metil)oxetano

A uma solução de 4-fluoronitrobenzeno (3,76 mL, 35,4 mmol) em DMSO (35 mL) à temperatura ambiente adicionou-se carbonato de césio (7,09 mL, 89,0 mmol) seguindo-se 3-etil-3-oxetanometanol (4,48 mL, 42,5 mmol). Aqueceu-se a mistura a 70°C durante 2 horas. Após arrefecimento, adicionou-se água e filtrou-se o precipitado resultante, lavou-se com água e secou-

se numa estufa de vácuo para proporcionar o composto do título (8,28 g, 98% de rendimento).

Passo 2

4-((3-etiloxetan-3-il)metoxi)anilina

A uma solução de 3-etil-3-((4-nitrofenoxi)metilo)oxetano (8,28 g, 34,9 mmol) numa mistura de THF/EtOH/água 3:3:1 (140 mL) à temperatura ambiente adicionou-se cloreto de amónio (2,80 g, 52,3 mmol) seguindo-se pó de ferro (9,74 g, 174 mmol). Aqueceu-se a mistura a 90°C durante 1 hora, depois filtrou-se a quente através de terra de diatomáceas com uma lavagem de THF para completar a transferência. Concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida, e retomou-se o resíduo em acetato de etilo, depois lavou-se com salmoura, secou-se (Na_2SO_4) e concentrou-se para proporcionar o composto do título (7,12 g, 98% de rendimento) sem qualquer purificação adicional.

As aminas seguintes podem ser preparadas utilizando os métodos apresentados no Procedimento Geral 1 anterior:

4-((3-etiloxetan-3-il)metoxi)-3,5-difluoroanilina;

4-((1,3-dioxolan-4-il)metoxi)anilina;

4-(1,3-dioxan-5-iloxi)anilina.

Procedimento Geral 1.2. Formação de anilina através de uma reação do tipo Suzuki



Certas anilinas intermediárias podem ser preparadas a partir de um brometo, iodeto ou triflato (*i.e.*, $X_{1,2}$ = Br, I ou OTf) através de uma reação de Suzuki, Stille ou outra reação similar de formação de ligação carbono-carbono mediada por metal de transição, para formar produtos onde $R_{M1.2}$ é cicloalquilo, arilo, heteroarilo ou cicloalcenilo. Mostra-se acima uma ilustração do processo conduzido numa anilina, no entanto o processo pode ser também realizado utilizando uma funcionalidade que pode ser convertida numa anilina (*e.g.*, um grupo nitro).

Ilustração do Procedimento Geral 1.2. Procedimento Geral 1.2A.

4-(ciclo-hexen-1-il)-3-fluoroanilina

Num tubo de pressão, uma solução de 3-fluoro-4-iodoanilina (2,29 g, 9,66 mmol) e carbonato de potássio (1,74 g, 12,58 mmol) em dimetoxietano/água 4:1 (33 mL) foi desgaseificada por purga de azoto durante 40 minutos, seguindo-se adição de éster de pinacol de ácido 1-ciclo-hexenilborónico (2,7 mL, 2,61 g, 12,56 mmol). Depois, adicionou-se complexo de diclorometano com cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio (II) (237 mg, 0,29 mmol) seguindo-se desgaseificação durante outros 5 minutos. Vedou-se o tubo de pressão e aqueceu-se a 100°C durante 18 horas. Arrefeceu-se a mistura e diluiu-se com acetato de etilo, seguindo-se extração com água e solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a solução (Na_2SO_4) e agitou-se com 3-mercaptopropil-sílica gel durante 1 hora. A concentração *in vacuo* proporcionou um óleo castanho, que foi cromatografado sobre um cartucho de 340 g de sílica gel, por eluição com 10-100% de acetato de etilo em hexanos. Estes procedimentos proporcionaram o composto do título (1,16 g, 63%) como um óleo castanho-claro. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,00 (m, 1H), 6,37 (m, 2H), 5,84 (s, 1H), 3,71 (s largo, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,65 (m, 2H); MS (+DCI) *m/z* (abundância rel) 192 (100, M+H).

Ilustração do Procedimento Geral 1.2. Procedimento Geral 1.2B.

4-ciclopropil-3,5-difluoroanilina

A um tubo de pressão adicionaram-se 4-bromo-3,5-difluoroanilina (1,0 g, 4,8 mmol), carbonato de césio (4,7 g, 14,4 mmol), tolueno (10 mL) e água (1 mL). Desgaseificou-se a solução com N_2 gasoso durante 30 minutos, seguindo-se a adição de trifluoroborato de ciclopropilo, sal de potássio (0,8 g, 5,3 mmol), iodidrato de di(1-adamantil)-*n*-butilfosfina (0,07 g, 0,14 mmol) e acetato de paládio(II) (0,02 g, 0,096 mmol). Continuou-se a desgaseificação durante 5 minutos, vedou-se o tubo e aqueceu-se a 100°C durante 18 horas. Diluiu-se a solução arrefecida com EtOAc, lavou-se com H_2O e salmoura, secou-se

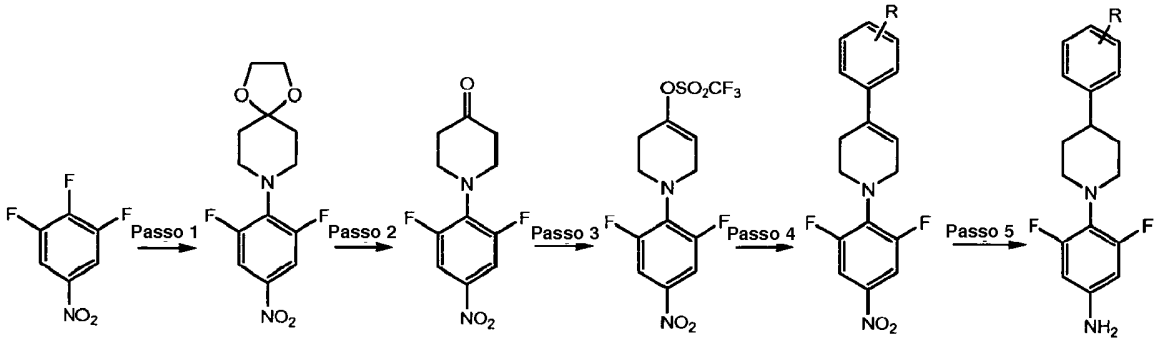
(Na_2SO_4) e filtrou-se. Tratou-se o filtrado com 3-mercaptopropil-sílica gel durante 1 hora. Filtrou-se a mistura e concentrou-se para dar produto em bruto que foi purificado por cromatografia *flash* (0-30% de EtOAc/hexano) para dar o composto do título (0,67 g, 4,0 mmol, 82%).

Ilustração do Procedimento Geral 1.2. Procedimento Geral 1.2C.

4-ciclopropil-2-fluoro-1-nitrobenzeno

Uma solução de 4-bromo-2-fluoronitrobenzeno (0,5 g, 2,27 mmol), ácido ciclopropilborónico (0,293 g, 3,41 mmol), fosfato de potássio tribásico (0,965 g, 4,55 mmol), tetrafluoroborato de triciclo-hexilfosfónio (0,021 g, 0,057 mmol) e acetato de paládio (II) (6,12 mg 0,027 mmol) em 11 mL de uma mistura tolueno/água 10:1 (v/v) foi desgaseificada três vezes por purga de azoto/vácuo. Aqueceu-se depois a mistura reacional num banho de óleo a 85°C durante quatro horas. Repartiu-se a mistura reacional com acetato de etilo e secou-se depois a fase orgânica lavada (Na_2SO_4) e concentrou-se. Repartiu-se a mistura reacional entre acetato de etilo e água. Lavou-se a fase orgânica com água, secou-se (Na_2SO_4) e concentrou-se. Purificou-se o produto em bruto por cromatografia em sílica gel (acetato de etilo-hexano) para proporcionar o composto do título (0,382 g, 88%) como um óleo amarelo.

Procedimento Geral 1.3



Certas anilinas intermediárias podem ser preparadas utilizando a sequência geral delineada acima e ilustrada abaixo. A sequência consiste da reação de um fluoronitrobenzeno com uma porção amina cíclica (Passo 1); conversão num parceiro de acoplamento vinílico (Passos 2 e 3); acoplamento do parceiro

de acoplamento vinílico com outro parceiro adequado (Passo 4); e redução do grupo nitro e olefina (Passo 5). Alternativamente, este percurso pode ser adaptado para preparar anilinas onde a olefina permanece intacta através da redução seletiva do grupo nitro. Reações de formação de ligação carbono-carbono que podem ser adequadas para o Passo 4 incluem, por exemplo, a reação de Suzuki, a reação de Stille ou a reação de Negishi.

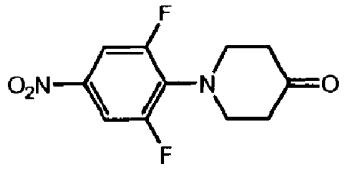
Ilustração do Procedimento Geral 1.3: Procedimento Geral 1.3A

Passo 1

8-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano

Aqueceu-se uma mistura de 1,2,3-trifluoro-5-nitrobenzeno (4,0 mL, 34,3 mmol), 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (6,59 mL, 51,4 mmol) e carbonato de potássio (5,68 g, 41,1 mmol) em DMSO (35 mL) a 100°C durante 3 horas e depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente. Repartiu-se a mistura entre água e EtOAc, e secou-se a fase orgânica sobre Na_2SO_4, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o produto em bruto por cromatografia de coluna em sílica gel utilizando um gradiente de solvente de 0-20% de EtOAc em hexanos para dar um óleo amarelo.

Passo 2

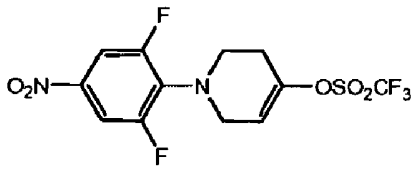


1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)piperidin-4-ona

Dissolveu-se o 8-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano em bruto a partir do procedimento precedente em acetona/água 4:1 (100 mL). Adicionou-se HCl concentrado (5 mL) e agitou-se a mistura resultante a 50°C durante 8 horas, e depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura *in vacuo* até aproximadamente 20 mL, que foi cuidadosamente adicionada a $NaHCO_3$ aq. concentrado (100 mL) e extraiu-se com EtOAc (2×100 mL). Secaram-se os extratos orgânicos combinados sobre Na_2SO_4, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Triturou-se o produto em

bruto com Et_2O e hexanos para dar um sólido amarelo brilhante que foi recolhido e seco para proporcionar o composto do título (7,13 g, 81%).

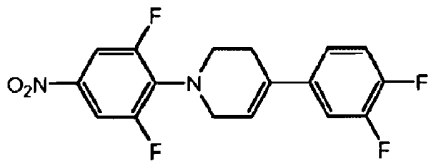
Passo 3



Trifluorometanossulfonato de 1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-ilo

A uma solução de 1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)piperidin-4-ona (5,0 g, 19,52 mmol) em THF seco (50 mL) a -78°C sob uma atmosfera de N_2 seco adicionou-se uma solução 1 M em THF de lítio-bis(trietilsilil)amida (29,3 ml, 29,3 mmol) em THF gota a gota durante 10 minutos. Agitou-se a solução vermelho-escura resultante a -78°C durante 5 minutos e adicionou-se 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-(trifluorometilsulfonil)-metanossulfonamida (7,67 g, 21,47 mmol). Agitou-se a mistura resultante a -78°C durante 1 hora, e depois deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente. Diluiu-se a mistura com EtOAc (100 mL) e lavou-se com NaOH aq. 1 N (50 mL) e água (50 mL), e secou-se sobre Na_2SO_4, Removeu-se por filtração o agente de secagem, e removeu-se o solvente *in vacuo* para dar um produto em bruto que foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel utilizando um gradiente de solvente de 0-40% de EtOAc em hexanos. O composto do título foi obtido como um óleo amarelo que cristalizou *in vacuo* (6,12 g, 81%).

Passo 4 (Reação de Suzuki)

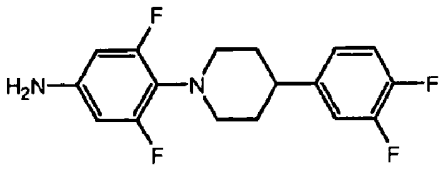


1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-4-(3,4-difluorofenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina

Agitou-se vigorosamente uma mistura de trifluorometanossulfonato de 1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-ilo (1,18 g, 3,04 mmol), 2-(3,4-

difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,02 g, 4,25 mmol), cloreto de lítio (0,387 g, 9,12 mmol) e uma solução aq. 2,0 M de carbonato de sódio (4,56 mL, 9,12 mmol) em anidro DME (15 mL), enquanto se fazia borbulhar N_2 gasoso durante 20 minutos. Adicionou-se tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,176 g, 0,152 mmol) e desgaseificou-se a mistura resultante durante mais 5 minutos. Equipou-se o balão reacional com um condensador e colocou-se num banho de óleo a 100°C. Agitou-se a mistura no escuro a 100°C sob uma atmosfera de N_2 seco durante 16 horas, e depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente e repartiu-se entre água (50 mL) e EtOAc (2×50 mL). Secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre Na_2SO_4, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*, e purificou-se o produto em bruto por cromatografia de coluna em sílica gel utilizando um gradiente de solvente de 0-40% de EtOAc em hexanos para proporcionar a óleo amarelo que solidificou em repouso. Triturou-se o sólido com Et_2O e hexanos, filtrou-se e secou-se para proporcionar o composto do título (0,67 g, 63%).

Passo 5



(4-(4-(3,4-difluorofenil)piperidin-1-il)-3,5-difluoroanilina

A uma solução de 1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-4-(3,4-difluorofenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (0,67 g, 1,90 mmol) em THF (20 mL) adicionou-se 10% de Pd sobre carbono (50 mg). Purgou-se o balão reacional com N_2 gasoso e agitou-se vigorosamente a mistura resultante sob 1 atm de H_2 gasoso durante 24 horas. Filtrou-se a mistura através de terra de diatomáceas e concentrou-se *in vacuo* para dar o composto do título como um sólido (0,62 g, 100%).

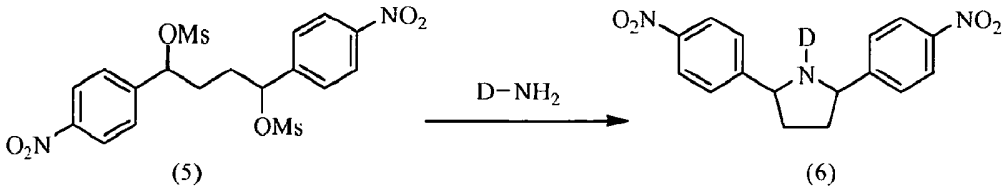
As aminas seguintes podem ser preparadas utilizando os métodos apresentados no Procedimento Geral 1.3 anterior:

3,5-difluoro-4-(4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)anilina;

3,5-difluoro-4-(4-(3-(trimetilsilil)fenil)piperidin-1-il)anilina; e

3,5-difluoro-4-(4-(5-metiltiophen-2-il)piperidin-1-il)anilina.

Procedimento Geral 2. Formação de pirrolidina a partir de amina e dimesilato (5)



(5) (6)

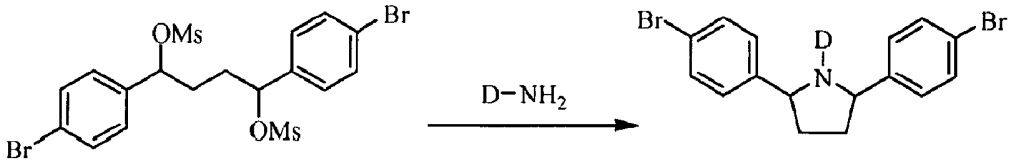
Um dimesilato (5) (1 equivalente), como um estereoisómero simples ou mistura de isómeros, pode ser feito reagir com entre 1 a 20 equivalentes de uma amina D-NH_2, quer pura quer em solventes tais como tetra-hidrofurano ou 2-metiltetra-hidrofurano com ou sem um co-solvente tal como DMF, desde cerca da temperatura ambiente até cerca de 100°C, para dar as pirrolidinas tais como as da Fórmula (6). Quando se utilizam menos equivalentes de amina, D-NH_2 (*i.e.*, 1-2 equivalentes), pode-se adicionar uma base tal como di-isopropiletilamina para promover a reação. Por exemplo, a reação de um dimesilato (1 equivalente) com excesso de uma anilina, D-NH_2 (cerca de 5-10 equivalentes) pode ser conduzida por aquecimento de 50 a 65°C em 2-metiltetra-hidrofurano ou DMF até a reação estar completa. Ou o dimesilato (1 equivalente) pode ser feito reagir puro com um excesso de uma anilina, D-NH_2 (cerca de 15-20 equivalentes), à temperatura ambiente ou com aquecimento a cerca de 65°C. A mistura reacional pode ser repartida entre um solvente orgânico (*e.g.*, acetato de etilo) e HCl aquoso diluído, seguindo-se separação da fase orgânica, lavagem opcional da fase orgânica com água, secagem da fase orgânica com um agente de secagem (*e.g.*, $MgSO_4$, Na_2SO_4), filtração e evaporação do solvente. O produto pode ser purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel, por eluição com solventes padrão tais como misturas de acetato de etilo e hexano; ou alternativamente o produto pode ser purificado por trituração ou recristalização.

Ilustração do Procedimento Geral 2: Procedimento Geral 2A

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

À solução de produto em bruto de Intermediário 6C (7,35 g, 13,39 mmol) adicionou-se 4-*terc*-butilanilina (13,4 g, 90 mmol) a 23°C durante 1 minuta. Aqueceu-se a mistura reacional a 65°C durante 2 horas. Após estar completa, arrefeceu-se a mistura reacional a 23°C e diluiu-se com 2-metiltetra-hidrofurano (100 mL) e HCl 1 M (150 mL). Após separação das fases, tratou-se a fase orgânica com HCl 1 M (140 mL), 2-metiltetra-hidrofurano (50 mL) e NaCl aq. a 25% em peso (100 mL), e separaram-se as fases. Lavou-se a fase orgânica com NaCl aq. a 25% em peso (50 mL), secou-se sobre $MgSO_4$, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* até aproximadamente 20 mL. Adicionaram-se heptano (30 mL) e 2-metiltetra-hidrofurano adicional de modo a induzir a cristalização. Concentrou-se adicionalmente a lama, e adicionou-se lentamente mais heptano (40 mL) e filtrou-se lama com lavagem com 2-metiltetra-hidrofurano/heptano (1:4, 20 mL). Suspenderam-se os sólidos em CH_3OH (46 mL) durante 3 horas, filtrou-se e lavou-se o sólido húmido com CH_3OH adicional (18 mL). Secou-se o sólido a 45°C numa estufa de vácuo durante 16 horas para proporcionar o composto do título (3,08 g).

Procedimento Geral 3. Formação de pirrolidina a partir de amina e bisbromofenildimesilato



O Procedimento Geral 3 pode ser conduzido utilizando condições substancialmente similares às condições do Procedimento Geral 2.

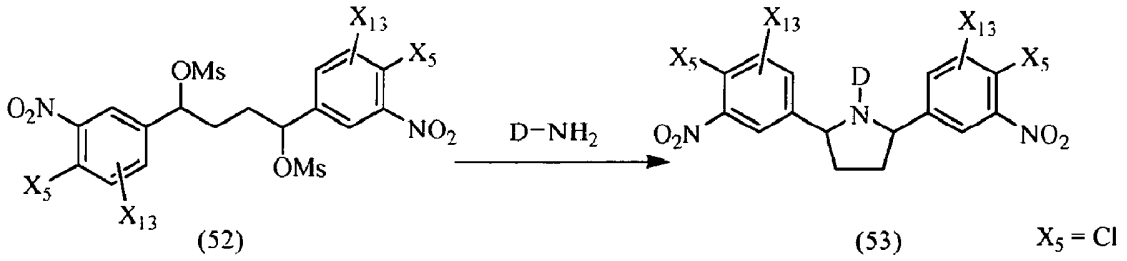
Ilustração do Procedimento Geral 3: Procedimento Geral 3A

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

Dissolveu-se Intermediário 7C em DMF seca (5 mL), e adicionou-se 4-*terc*-butilanilina (2,39 mL, 15 mmol). Agitou-se a mistura resultante a 40°C durante 4 horas, e depois repartiu-se entre HCl aq. 1 N (30 mL) e EtOAc (30 mL). Lavou-

se a fase orgânica com H_2O e secou-se sobre Na_2SO_4. Removeu-se por filtração o agente de secagem, removeu-se o solvente *in vacuo*, e purificou-se o produto em bruto por cromatografia de coluna em sílica gel utilizando um gradiente de solvente de 0-20% de EtOAc em hexanos. O composto do título foi obtido como um sólido incolor (0,71 g, 92%). A RMN-^{1}H mostrou que este material era uma mistura 87:13 de isómeros trans/cis de pirrolidina.

Procedimento Geral 4. Formação de pirrolidina a partir de amina e dimesilato (52)



O Procedimento Geral 4 pode ser conduzido utilizando condições substancialmente similares às condições do Procedimento Geral 2. Por exemplo, um dimesilato (52) (1 equivalente), como um estereoisómero simples ou mistura de isómeros, pode ser feito reagir com entre 1 a 20 equivalentes de uma amina D-NH_2 quer pura, quer em solventes ou misturas de solventes incluindo etanol, acetonitrilo, diclorometano, tetra-hidrofurano, 2-metiltetra-hidrofurano, DMF ou DMA, desde cerca da temperatura ambiente até cerca de 100°C, para dar as pirrolidinas tais como as de Fórmula (53). Alternativamente, um dimesilato (52) (1 equivalente) pode ser feito reagir com uma amina D-NH_2 (1-4 equivalentes) na presença de uma base tal como di-isopropiletilamina (3-10 equivalentes) em solventes ou misturas de solventes incluindo diclorometano, tetra-hidrofurano, 2-metiltetra-hidrofurano, DMF ou DMA, a temperaturas desde cerca da temperatura ambiente até cerca de 70°C. Quando se utilizam menos equivalentes de amina, D-NH_2 (*i.e.*, 1-2 equivalentes), podem-se adicionar maiores quantidades de uma base (cerca de 8-10 equivalentes) tal como di-isopropiletilamina para promover a reação. Para aminas menos reativas (*e.g.*, 2,5-difluoro-4-(trifluorometil)anilina, 2-fluoropiridin-4-amina), pode ser requerido um tempo de reação de vários dias. Pode-se repartir a mistura reacional

entre um solvente orgânico (*e.g.*, acetato de etilo) e água ou HCl aquoso diluído, seguindo-se separação da fase orgânica, lavagem opcional da fase orgânica com água e/ou salmoura, secagem da fase orgânica com um agente de secagem (*e.g.*, $MgSO_4$, Na_2SO_4), filtração e evaporação do solvente. O produto (53) pode ser purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel, por eluição com solventes padrão tais como misturas de acetato de etilo e hexano ou diclorometano em hexano. O sistema diclorometano/hexano pode ser utilizado para remover a amina residual em casos onde a reação é extinta em água em vez de HCl aquoso. Nestes casos pode ser necessária uma segunda cromatografia utilizando um sistema de acetato de etilo/hexano para separar os produtos de pirrolidina cis e trans. Ou alternativamente, o produto pode ser purificado por trituração ou recristalização.

Ilustração do Procedimento Geral 4: Procedimento Geral 4A

(2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-ciclo-hexilfenil)pirrolidina

A Intermediário 5D (4,99 mmol) em dimetilformamida (8 mL) adicionou-se 4-ciclo-hexilanilina (5,24 g, 29,9 mmol) e aqueceu-se a solução a 65°C durante 2 horas. Verteu-se depois a mistura reacional em HCl 1 M e extraiu-se para diclorometano. Concentrou-se a fase orgânica e purificou-se com uma coluna de sílica de 80 g CombiFlash® por eluição com 0-20% de acetato de etilo em hexanos para dar 1,38 g (51%) do composto do título.

Ilustração do Procedimento Geral 4: Procedimento Geral 4B

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fenilpiperidina

Carregou-se um balão de 250 mL com 3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)anilina (3,1 g, 10,76 mmol), intermediário 5D (5,0 g, 8,97 mmol), DMF (15 mL) e di-isopropiletilamina (15,7 mL, 90 mmol). Colocou-se a lama resultante num banho de óleo a 60°C e aqueceu-se sob N_2 durante 18 horas. Arrefeceu-se a solução âmbar, diluiu-se com 300 mL de acetato de etilo, lavou-se com 2×100 mL de água, 2×100 mL de HCl 1 N, salmoura, secou-se (Na_2SO_4), filtrou-se e concentrou-se. Submeteu-se o

material em bruto a cromatografia *flash* num cartucho de sílica de 330 g por eluição com 50-80% de diclorometano em hexano para remover anilina não reagida. Combinaram-se as frações da coluna contendo o produto e concentrou-se para dar um sólido cor-de-laranja que foi dissolvido em 20 mL de acetato de etilo quente, tratou-se com 15 mL hexano e deixou-se agitar à temperatura ambiente de um dia para o outro produzindo um precipitado (pirrolidina cis) que foi removido por filtração. Concentrou-se o filtrado e cromatografou-se outra vez num cartucho de sílica de 330 g por eluição com 40-70% de diclorometano em hexano para dar 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fenilpiperidina como uma espuma cor-de-laranja (2,26 g, 36%). MS (ESI+) *m/z* 653 $(M+H)^+$.

Ilustração do Procedimento Geral 4: Procedimento Geral 4C

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluorofenil)-4-fenilpiperidina

Combinaram-se Intermediário 5D (6,0 g, 10,76 mmol), 3-fluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)anilina (4,37 g, 16,15 mmol), e di-isopropiletilamina (15,04 mL, 86 mmol) em *N,N*-dimetilacetamida (15 mL) e aqueceu-se a 60°C durante 3 horas. Diluiu-se a solução com água, extraiu-se para diclorometano e lavou-se com salmoura. Concentraram-se os extratos orgânicos e purificou-se por cromatografia, por eluição com 30-100% diclorometano em hexanos para dar 5,05 g (74%) de um sólido amarelo.

Ilustração do Procedimento Geral 4: Procedimento Geral 4D

(2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-etoxifenil)pirrolidina

Combinaram-se Intermediário 5D (2,5805 g, 4,63 mmol) e 4-etoxianilina (2,4 mL, 18,60 mmol) em DMF (30 mL) e agitaram-se à temperatura ambiente de um dia para o outro. Diluiu-se a mistura reacional com EtOAc/éter e lavou-se com água (2×), salmoura (1×) e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em sílica gel (hexano/EtOAc) para proporcionar 1,8 g do composto do título (77%).

Ilustração do Procedimento Geral 4: Procedimento Geral 4E

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)piperidina

A uma solução de dimetanossulfonato de (1*S*,4*S*)-1,4-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)butano-1,4-di-ilo (500 mg, 0,843 mmol) em CH_3CN (4,5 ml) adicionaram-se 3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)anilina (358 mg, 1,685 mmol) e base de Hunig (0,736 mL, 4,21 mmol). Aqueceu-se a suspensão a 75°C durante 24 horas. Removeu-se o solvente por evaporação rotativa e dissolveu-se o resíduo em EtOAc, lavou-se com HCl 1 N, H_2O, salmoura, secou-se ($MgSO_4$), filtrou-se e concentrou-se. Cromatografou-se o produto em bruto num cartucho de sílica gel de 24 g ISCO por eluição com 20-70% de CH_2Cl_2/hexano para proporcionar o composto do título com algum do isómero cis de pirrolidina correspondendo.

As pirrolidinas substituídas seguintes podem ser preparadas utilizando os métodos gerais anteriores:

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4,4-dimetilpiperidina;

2-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-2-azabiciclo[2.2.2]octano;

1-(4-((2*R*,*5R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-isopropilpiperidina;

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(trifluorometil)piperidina;

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-*terc*-butilpiperidina;

6-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-6-azaspiro[2.5]octano;

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4,4-dimetilpiperidina;

(2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina;

(2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-fenoxifenil)pirrolidina;

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)fenil)piridin-2(1*H*)-ona;

(2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina;
2-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)fenil)oxazole;
4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoropiridina;
(2*R*,5*R*)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4,4-difluoropiperidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fluoropiperidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)piperidina;
(2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina;
(2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidina;
(2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-ciclopropil-3,5-difluorofenil)pirrolidina;
(2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-ciclo-hexil-3-fluorofenil)pirrolidina;
(2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidina;
(2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-(2,2-dlifluoroetoxi)fenil)pirrolidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-3,5-dimetilpiperidina;
(2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-[4-(pentafluoro-λ^6-sulfanil)fenil]pirrolidina (ACD Name v12);
2-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)fenil)piridina;
(2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidina;
(2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-(2-metoxietoxi)-3-metilfenil)pirrolidina;
(*2R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-clorofenil)pirrolidina;
(2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-((3-etiloxetan-3-il)metoxi)fenil)pirrolidina;
(2*R*,5*R*)-1-(bifenil-4-il)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidina;

(2*R*,5*R*)-1-(4-(1,3-dioxan-5-iloxi)fenil)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidina;
(2*R*,5*R*)-1-(4-((1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidina;
(2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-((3-etiloxetan-3-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)pirrolidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,3,5,6-tetrafluorofenil)piperidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2-metilfenil)piperidina;
(3a*R*,7a*S*)-2-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)octa-hidro-1*H*-isoindole;
4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-*terc*-butil-2-fluoroanilina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-metilpiperidina;
(2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-(eyclopentiloxi)-3-fluorofenil)pirrolidina;
(2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(3-fluoro-4-(metiltio)fenil)pirrolidina
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-diclorofenil)piperidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,5-difluorofenil)piperidina;
(2*R*,6*S*)-1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-2,6-dimetilpiperidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,3,6-trifluorofenil)piperidina;
(2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-ciclopropilfenil)pirrolidina;
(1*R*,5*S*)-3-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.2.0]heptano;
(2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)pirrolidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluorofenil)piperidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)fenil)-4-fenilpiperidina;

3-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-3-azaspiro[5.5]undecano;
2-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)isoindolina;
8-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4,4-difenilpiperidina;
1-(1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fenilpiperidin-4-il)etanona;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)piperidina;
1-(4-(2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)piperidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(3-fenilpropil)piperidina;
8-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-8-azaspiro[4.5]decano;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(naftalen-2-il)piperidina;
2-(1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)piperidin-4-il)piridina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(4-(trimetilsilil)fenil)piperidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(naftalen-1-il)piperidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(3-fenilpropil)piperidina;
6-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-6-azaspiro[2.5]octano;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-*terc*-butilpiperidina;

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(naftalen-2-il)piperidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-3,5-dimetilpiperidina;
1'-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-2,3-di-hidrospiro[indene-1,4'-piperidina];
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-3-fenilpiperidina;
(2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(3,5-difluoro-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)fenil)pirrolidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(4-metoxifenil)piperidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fluoro-4-fenilpiperidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)fenil)-4-fluoro-4-fenilpiperidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(fluorodifenilmetil)piperidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fenilpiperidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(4-fluorofenil)piperidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(3,4-difluorofenil)piperidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(3,5-difluorofenil)piperidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(3-(trimetilsilil)fenil)piperidina;
(2*R*,5*R*)-1-{4-(benziloxi)fenil)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2-(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)-5-(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)piperidina;

4-benzil-1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)piperidina;
4-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-2-fenilmorfolina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-2-fenilpiperidina;
(2*S*,6*R*)-4-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-2,6-dimetilmorfolina;
3-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-3-azaspiro[5.5]undecano;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-ciclo-hexilpiperidina;
(*S*)-4-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-2-fenilmorfolina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(2,4-difluorofenil)piperidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(4-fluorofenil)piperidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fenilpiperazina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(2,6-difluorofenil)piperazina;
2-(4-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)pirimidina;
5-((2*S*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2-(4-fenilpiperidin-1-il)pirimidina;
5-((2*S*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)pirimidina;

1-(4-((2*S*,5*S*)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(2,6-difluorofenil)piperazina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(5-metiltiophen-2-il)piperidina; e
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fluoro-4-fenilpiperidina.

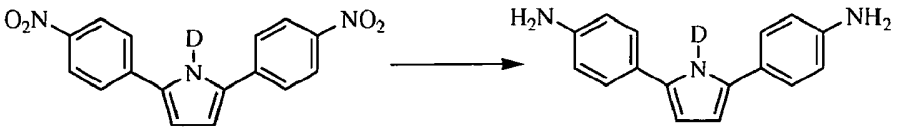
Procedimento Geral 5. Redução de nitro



(6) (7)

Compostos (6) (1 equivalente) podem ser reduzidos em (7) por reação com pó de ferro (cerca de 6 equivalentes) e cloreto de amónio (cerca de 3 equivalentes) num solvente de THF/etanol/água (1:1:0,2) com aquecimento a cerca de 60-80°C. A mistura reacional pode ser processada por arrefecimento, filtração através de terra de diatomáceas, lavagem com etanol e concentração *in vacuo*. Alternativamente, (6) (1 equivalente) pode ser reduzido em (7) por hidrogenação (30 psi H_2) na presença de PtO_2 (cerca de 0,4 equivalentes) num solvente de etanol/THF (cerca de 1:1). A mistura reacional pode ser processada por filtração e evaporação do solvente. Alternativamente, a redução de (6) (1 equivalente) em (7) pode ser efetuada por exposição a 30 psig de hidrogénio gasoso na presença de Níquel de Raney Grace 2800 (50% em peso de reagente) num solvente tal como tetra-hidrofurano com agitação. A mistura reacional pode ser processada por filtração e evaporação do solvente. O produto (7) pode ser purificado por cromatografia sobre sílica gel utilizando solventes orgânicos típicos incluindo misturas de acetato de etilo e hexano.

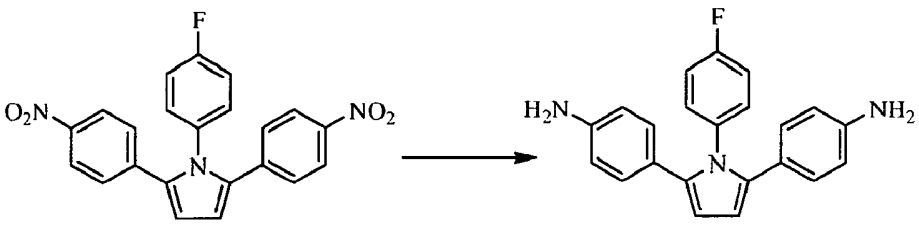
Procedimento Geral 5.1. Redução de nitro de pirrole



(11) (12)

Compostos (11) podem ser convertidos em (12) utilizando as condições descritas em geral para o Procedimento Geral 5, particularmente através da mistura reacional de redução com ferro.

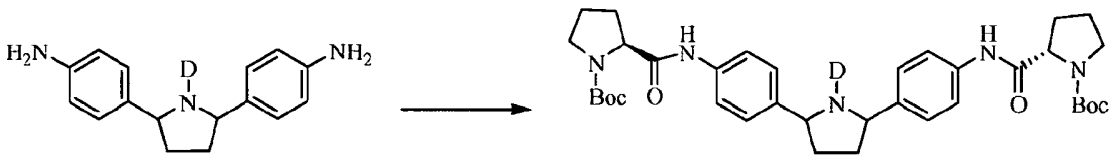
Ilustração do Procedimento Geral 5.1: Procedimento Geral 5.1A



4,4'-(1-(4-Fluorofenil)-1*H*-pirrole-2,5-di-il)dianilina

A uma solução de 1-(4-fluorofenil)-2,5-bis(4-nitrofenil)-1*H*-pirrole (1,017 g, 2,496 mmol) em etanol (15 mL) e THF (15 mL) adicionou-se pó de ferro (0,836 g, 14,98 mmol) seguindo-se cloreto de amónio (0,401 g, 7,49 mmol) e água (3,75 mL). Levou-se a mistura reacional ao refluxo durante 45 minutos. Filtrou-se a lama de mistura reacional através de terra de diatomáceas e lavou-se com etanol. Concentraram-se os filtrados combinados, e purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna (eluição em gradiente de 30% a 50% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 1,09 g (77%) do composto do título.

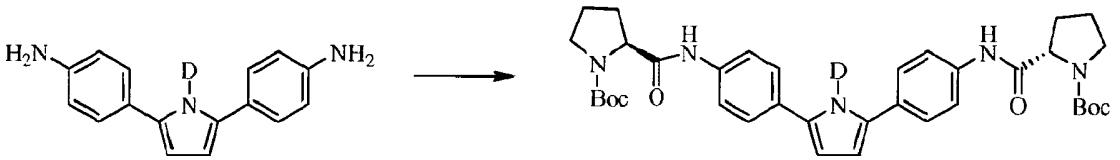
Procedimento Geral 6. Acoplamento de amida



(7) (8)

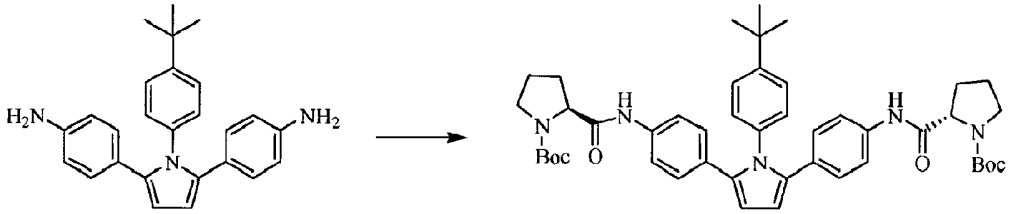
Compostos (7) (1 equivalente) podem ser convertidos em compostos (8) por reação com ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (cerca de 2,5 equivalentes) e HATU (cerca de 2 a 3 equivalentes) na presença de di-isopropiletilamina (3-4 equivalentes) em DMSO cerca da temperatura ambiente. Alternativamente à utilização de HATU, esta reação pode ser promovida utilizando T3P ou 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida/1-hidroxibenzotriazole. A reação pode também ser conduzida em solventes tais como tetra-hidrofurano, acetato de etilo ou DMF. A mistura reacional pode ser processada por repartição entre solvente orgânico (*e.g.*, acetato de etilo) e água ou HCl aquoso diluído, seguindo-se separação da fase orgânica, lavagem opcional da fase orgânica com água e/ou salmoura, secagem da fase orgânica com um agente de secagem (*e.g.*, $MgSO_4$, Na_2SO_4), filtração e evaporação do solvente. O produto (8) pode ser purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel, por eluição com solventes orgânicos padrão incluindo misturas de acetato de etilo e hexano.

Procedimento Geral 6.1. Acoplamento de amida para pirroles



Compostos de anilina (12) podem ser convertidos em amidas (13) utilizando as condições descritas em geral acima no Procedimento Geral 6.

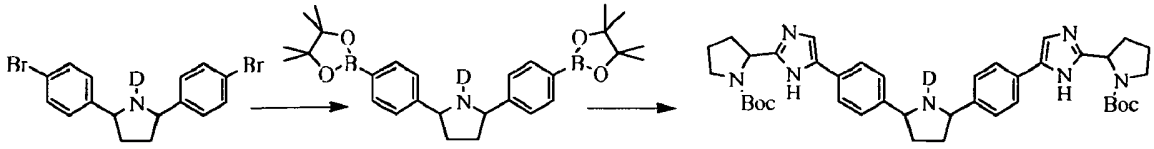
Ilustração do Procedimento Geral 6.1: Procedimento Geral 6.1A



(2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-(1-(4-*terc*-butilfenil)-1*H*-pirrole-2,5-di-il)bis(4,1-fenileno)bis(azanodi-il)bis(oxometileno))-dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A uma solução de 4,4'-(1-(4-*terc*-butilfenil)-1*H*-pirrole-2,5-di-il)dianilina (0,310 g, 0,813 mmol) em DMF (5 mL) adicionou-se ácido (*S*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (0,385 g, 1,79 mmol), 1-hidroxibenzotriazole hidrato (0,274 g, 1,79 mmol) e cloridrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodi-imida (0,343 g, 1,79 mmol), e agitou-se a mistura de um dia para o outro. Verteu-se a mistura em água e extraiu-se com CH_2Cl_2. Secou-se o extrato orgânico (Na_2SO_4), filtrou-se e concentrou-se para dar um produto em bruto que foi purificado por trituração com éter para dar 325 mg (51%) do composto do título. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,25 (s, 24H) 1,83 (s, 6H) 2,15 (s, 2H) 3,45 (m, 4H) 4,18 (s, 2H) 6,40 (s, 2H) 6,98 (s, 6H) 7,37 (s, 6H) 9,98 (s, 2H).

Procedimento Geral 7. Acoplamento de Suzuki

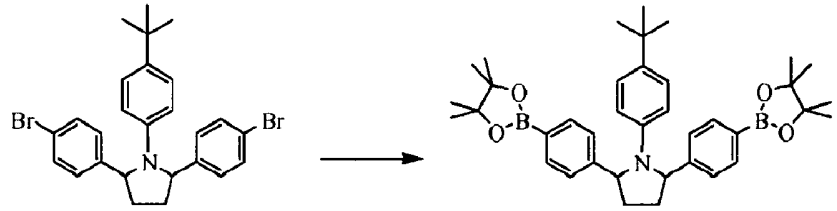


(34.1) (35.1) (36.1)

Compostos de dibromo (34.1) (1 equivalente) podem ser convertidos em compostos de diboronato (35.1) por mistura com bis(pinacolato)diborano (cerca de 2 a 4 equivalentes), acetato de potássio (cerca de 4-8 equivalentes) e complexo de diclorometano com cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II) ($PdCl_2$(dppf)) (cerca de 0,1 a 0,2 equivalentes) num solvente tal como DME, dioxano ou DMSO, desgaseificação da mistura e arrefecimento a cerca de 85°C. A mistura reacional pode ser processada por arrefecimento até à temperatura ambiente, diluição com diclorometano, opcionalmente lavagem dos extratos orgânicos com água e/ou salmoura, secagem dos extratos orgânicos com um agente de secagem (*e.g.*, $MgSO_4$, Na_2SO_4), filtração e evaporação do solvente. Compostos (35.1) podem ser convertidos em compostos (36.1) por mistura com Intermediário 1D (cerca de 1 a 2 equivalentes), solução aquosa de carbonato de sódio (cerca de 1 a 3,5 equivalentes) e $PdCl_2$(dppf) (cerca de 0,03 a 0,2 equivalentes) num solvente tal como dimetoxietano ou tolueno/etanol (1:1), desgaseificação e aquecimento da mistura

reacional a cerca de 80-100°C. A mistura reacional pode ser processada por arrefecimento até à temperatura ambiente, repartição entre um solvente orgânico (*e.g.*, acetato de etilo) e água, opcionalmente lavagem dos extratos orgânicos com água e/ou salmoura, secagem dos extratos orgânicos com um agente de secagem (*e.g.*, $MgSO_4$, Na_2SO_4), filtração e evaporação do solvente. Alternativamente, mistura reacional pode ser processada por concentração *in vacuo*, repartição entre isopropanol a 25%/clorofórmio, secagem dos extratos orgânicos (*e.g.*, Na_2SO_4), filtração e evaporação do solvente. Compostos (35.1) e (36.1) podem ser purificados por cromatografia de coluna sobre sílica gel, por eluição com solventes orgânicos padrão incluindo misturas de acetato de etilo e hexano; ou purificados por trituração ou recristalização.

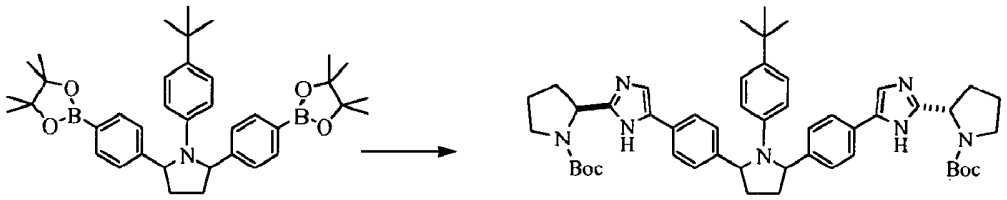
Ilustração do Procedimento Geral 7: Procedimento Geral 7A



trans-11-(4-*terc*-butilfenil)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidina racémica

Combinaram-se trans-2,5-bis(4-bromofenil)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina racémica (3,88 g, 7,56 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (6,72 g, 26,5 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (0,617 g, 0,756 mmol) e acetato de potássio (3,34 g, 34,0 mmol) em dimetoxietano (70 mL) e fez-se borbulhar azoto gasoso através da solução durante 10 minutos. Aqueceu-se depois a mistura reacional a 85°C durante 1 hora. Arrefeceu-se a solução reacional até à temperatura ambiente, filtrou-se através de terra de diatomáceas e lavou-se com acetato de etilo (20 mL). Secou-se o filtrado e concentrou-se, e purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel, por eluição com um gradiente de solvente de 0-10% de acetato de etilo em hexano seguindo-se trituração do sólido resultante com dietiléter

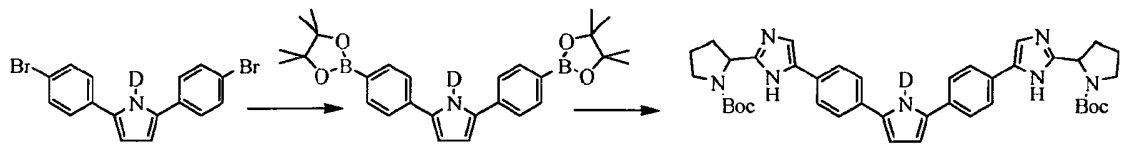
para dar o composto do título (1,14 g, 25%) como uma mistura 1/1 de estereoisómeros trans.



(2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(4,4'-(1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(4,1-fenileno))bis(1*H*-imidazole-5,2-di-il))dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Dissolveram-se trans-1-(4-*terc*-butilfenil)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidina (0,915 g, 1,506 mmol), Intermediário 1D (1,429 g, 4,52 mmol) e [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (0,123 g, 0,151 mmol) numa mistura de tolueno (7 mL), etanol (7 mL) e uma solução de bicarbonato de sódio 2 N aq. (2,64 mL, 5,28 mmol). Fez-se borbulhar azoto gasoso através da solução durante 10 minutos, e depois aqueceu-se a mistura reacional a 100°C durante 3 horas. Arrefeceu-se a solução reacional até à temperatura ambiente e adicionou-se água (20 mL). Depois extraiu-se a mistura reacional com diclorometano (50 mL), secou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel por eluição com um gradiente de solvente de 0-80% de acetato de etilo em hexano para dar o composto do título (0,93 g, 75%) como uma mistura 1/1 de estereoisómeros trans.

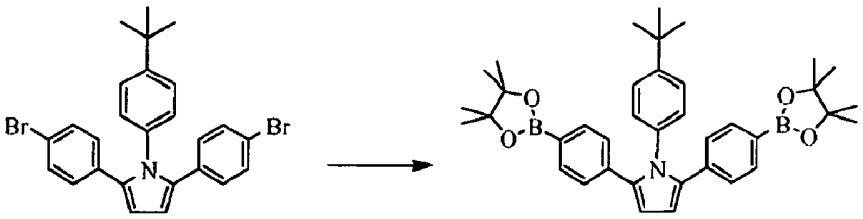
Procedimento Geral 7.1. Acoplamento de Suzuki para pirroles



(46) (47) (43)

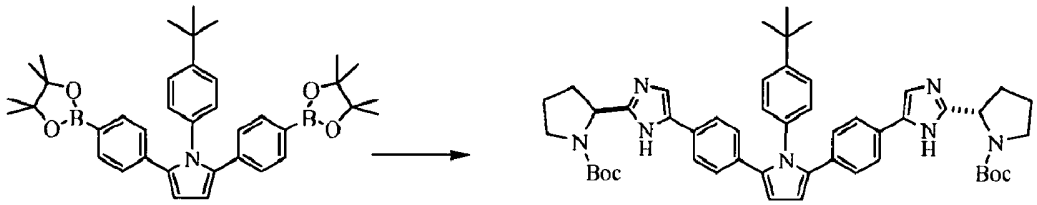
Compostos de dibromo (46) podem ser convertidos sequencialmente em compostos (47) e (43) utilizando as condições descritas em geral acima no Procedimento Geral 7.

Ilustração do Procedimento Geral 7.1: Procedimento Geral 7.1B



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

A uma solução de 2,5-bis(4-bromofenil)-1-(4-*terc*-butilfenil)-1*H*-pirrole (2,32 g, 4,56 mmol) em DMSO (26 mL) à temperatura ambiente adicionaram-se bis(pinacolato)diborano (2,54 g, 10,02 mmol), acetato de potássio (5,00 g, 36,4 mmol) e $PdCl_2$(dppf) (744 mg, 0,91 mmol). Desgaseificou-se a mistura e aqueceu-se a 85°C. Após 4 horas, arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente, diluiu-se com diclorometano e lavou-se com água seguindo-se salmoura. Secou-se a fase orgânica (Na_2SO_4) e concentrou-se. Retomou-se o resíduo em 20% de acetato de etilo/hexanos e filtrou-se através de um leito curto de sílica gel (eluição com 20% de acetato de etilo/hexanos) e concentrou-se para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo-claro (1,62 g, 59% de rendimento).

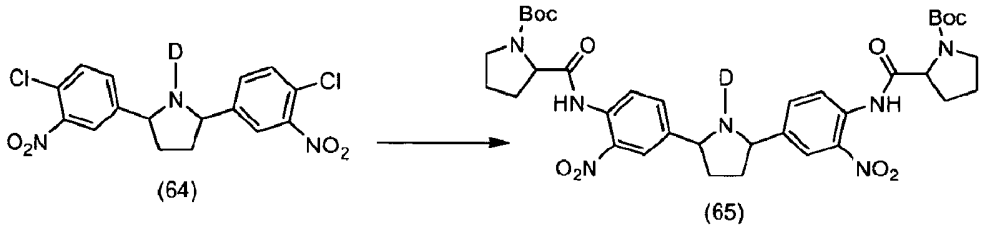


(2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-*terc*-butilfenil)-1*H*-pirrole-2,5-di-il)bis(4,1-fenileno))bis(1*H*-imidazole-4,2-di-il))dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Submeteu-se uma mistura de Intermediário 1D (664 mg, 2,10 mmol), 1-(4-*terc*-butilfenil)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-pirrole (1,48 g, 2,45 mmol), carbonato de sódio 2 M (1400 µL, 2,80 mmol) e Pd(dppf)Cl_2 (51,2 mg, 0,070 mmol) em DME (2800 µL) a irradiação de micro-ondas a 140°C durante 20 minutos. Diluiu-se a mistura com acetato de etilo, depois lavou-se com água e salmoura, e secou-se sobre

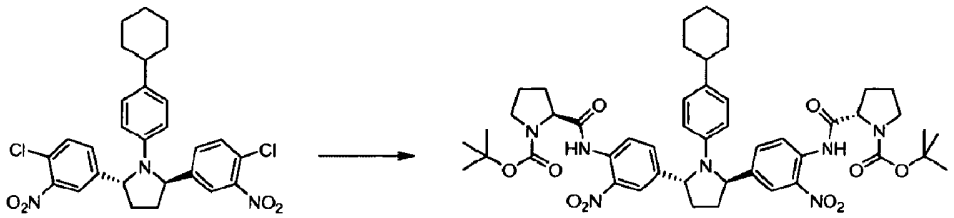
Na_2SO_4. Purificou-se o produto em sílica gel por eluição com 30 a 70% de acetato de etilo/hexanos para proporcionar o composto do título (140 mg; 24% de rendimento).

Procedimentos Gerais 8. Reação de Buchwald



Compostos (64) (1 equivalente) podem ser convertidos em compostos (65) por mistura com 2-carbamoilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (cerca de 3 equivalentes), carbonato de césio (cerca de 3 equivalentes), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (cerca de 0,05 a 0,3 equivalentes) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (cerca de 0,05 a 0,2 equivalentes) em dioxano, desgaseificação da mistura e aquecimento a cerca de 100°C durante entre cerca de 1 a 8 horas. Alternativamente, a reação pode ser conduzida utilizando carbonato de potássio (cerca de 3 equivalentes), $Pd(OAc)_2$ (cerca de 0,02 equivalentes) e 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (cerca de 0,04 equivalentes). A reação pode ser conduzida num balão com um condensador de refluxo sob atmosfera inerte ou num tubo fechado. Os produtos (65) podem ser purificados por cromatografia em sílica gel por eluição com solventes padrão incluindo acetato de etilo e diclorometano.

Ilustração do Procedimento Geral 8: Procedimento Geral 8A

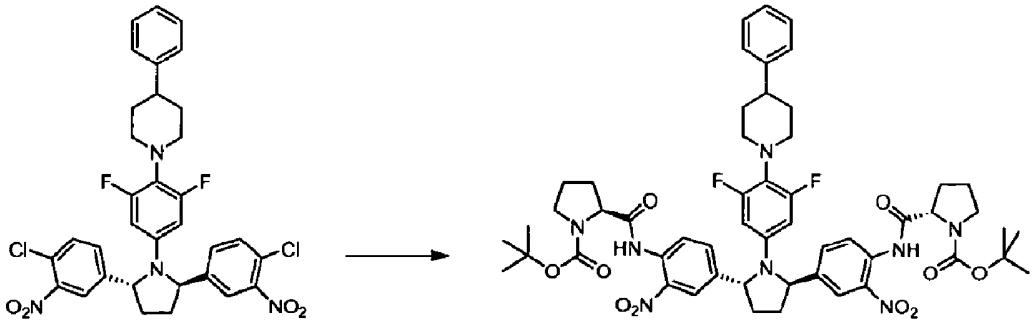


(2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-ciclo-hexilfenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-nitro-4,1-

fenileno))bis(azanodi-il)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Combinaram-se (2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-ciclo-hexilfenil)pirrolidina (Procedimento Geral 4A) (1,29 g, 2,39 mmol), (*S*)-2-carbamoilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,53 g, 7,16 mmol), carbonato de césio (2,33g, 7,16 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,33 g, 0,573 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (0,328 g, 0,358 mmol) em dioxano (18 mL) e fez-se borbulhar azoto através da solução durante 15 minutos. Depois fechou-se o balão com um condensador de refluxo e aqueceu-se a solução a 100°C durante 8 horas. Após filtração através de terra de diatomáceas e concentração, purificou-se o resíduo com uma coluna de sílica de 80 g CombiFlash®, por eluição com 0-20% de acetato de etilo em diclorometano para dar 1,71 g (80%) do composto do título.

Ilustração do Procedimento Geral 8: Procedimento Geral 8B, Exemplo 1A



(2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-nitro-4,1-fenileno))bis(azanodi-il)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A um balão de fundo redondo de 100 mL adicionou-se 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fenilpiperidina (2,26 g, 3,46 mol), (*S*)-2-carbamoilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,223 g, 10,37 mmol), carbonato de césio (3,38 g, 10,37 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (0,190 g, 0,207 mmol) e (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-di-il)bis(difenilfosfina) (0,300 g, 0,519 mmol) em dioxano (34,6 mL) para dar uma

suspensão púrpura. Purgou-se a mistura com N_2 durante 20 minutos, aqueceu-se sob N_2 a 100°C durante 3 horas, arrefeceu-se e verteu-se em EtOAc. Lavou-se a fase de EtOAc 2×50 mL com H_2O e depois com NaCl saturado. Tratou-se a fase de EtOAc simultaneamente durante 1 hora e 3-mercaptopropil-sílica e Na_2SO_4, filtrou-se e concentrou-se. A purificação utilizando cromatografia num cartucho de sílica de 120 g por eluição com 1-3% de metanol em diclorometano deu material que era 90% puro por HPLC. Uma segunda coluna num cartucho de sílica de 120 g por eluição com 15-50% de EtOAc em hexano proporcionou o composto do título como uma espuma cor-de-laranja (2,6 g, 72%, 97% de pureza por HPLC). MS (ESI+) *m/z* 1009 $(M+H)^+$.

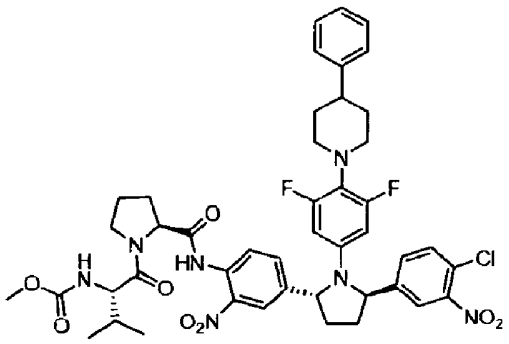


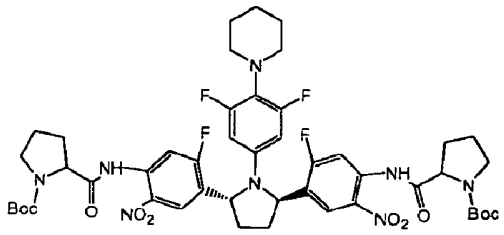
Ilustração do Procedimento Geral 8: Procedimento Geral 8B, Exemplo 1B (mono-deslocamento)

(*S*)-1-((*S*)-2-(4-((2*R*,5*R*)-5-(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidin-2-il)-2-nitrofenilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

Dissolveu-se 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fenilpiperidina (0,745 g, 1,14 mmol) em dioxano (12 mL) num tubo e tratou-se com (*S*)-1-((*S*)-2-carbamoilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo (0,309 g, 1,14 mmol), carbonato de césio (0,409 g, 1,25 mmol), Xantfos (0,066 g, 0,11 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (0,052 g, 0,057mmol). Fez-se borbulhar azoto através desta mistura durante 15 minutos, depois vedou-se o tubo e aqueceu-se a 100°C durante 2 horas. Diluiu-se a mistura com água, extraiu-se para diclorometano, concentrou-se e purificou-se por cromatografia,

por eluição com 0-5% de metanol em diclorometano para dar 0,44 g (43%) de um sólido amarelo-escuro.

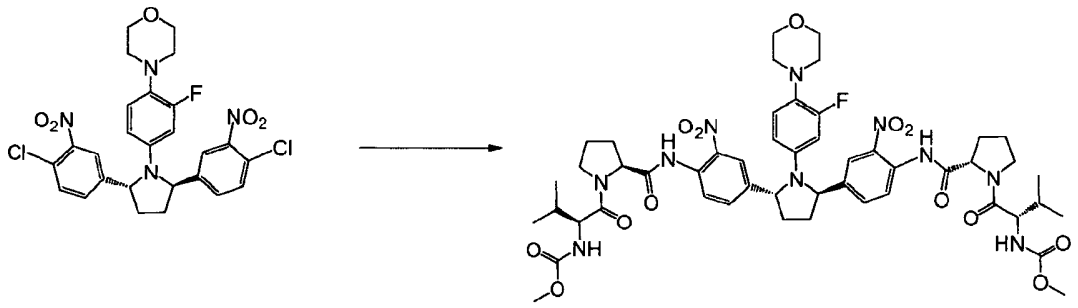
Ilustração do Procedimento Geral 8: Procedimento Geral 8B, Exemplo 2



2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-nitro-4,1-fenileno))bis(azanodi-il)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Num balão de fundo redondo combinaram-se 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)piperidina (4,1 g, 6,68 mmol), (*S*)-2-carbamoilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,30 g, 20,05 mmol), carbonato de césio (6,1 g, 18,72 mmol) e Xantfos (0,696 g, 1,203 mmol) seguindo-se dioxano (30 ml), e desgaseificou-se a solução com N_2 gasoso durante 30 minutos. Agitou-se a solução vigorosamente para manter os sólidos misturados e manteve-se o caudal de N_2 gasoso a uma taxa elevada para assegurar a desgaseificação completa da mistura. Adicionou-se tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0,367 g, 0,401 mmol) e aqueceu-se a solução a 100°C durante 2 horas sob N_2 gasoso. Arrefeceu-se a solução e diluiu-se com EtOAc, filtrou-se através de terra de diatomáceas, lavou-se com H_2O e salmoura, secou-se (Na_2SO_4), filtrou-se, tratou-se durante 30 minutos com sílica gel funcionalizada com 3-mercaptopropilo, filtrou-se e concentrou-se para dar o produto em bruto. A purificação foi realizada num cartucho de sílica gel de 120 g ISCO por eluição com 0-40% de EtOAc/hexano durante 30 minutos para dar o composto do título (4,52 g, 4,66 mmol, 69,8%).

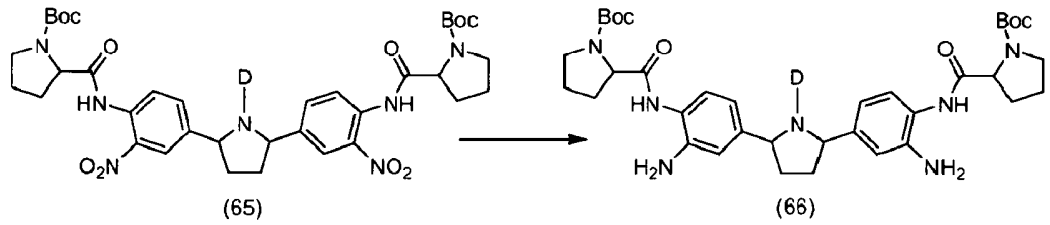
Procedimento Geral 8.1. Buchwald com dipéptido



(2*R*,2'*R*)-1,1'-(2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3-fluoro-4-morfolinofenil)pirrolidin-2,5-di-il)bis(2-nitro-4,1-fenileno))bis(azanodi-il)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-di-il))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-di-il)dicarbamato de dimetilo

Num tubo de micro-ondas, uma suspensão de 4-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluorofenil)morfolina (1,39 g, 2,48 mmol), Intermediário 3B (2,02 g, 7,43 mmol), Xantfos (129 mg, 0,22 mmol) e carbonato de césio (2,42 g, 7,43 mmol) em dioxano (14 mL) foi desgaseificada por purga de azoto durante 30 minutos. Tratou-se a mistura com tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (68 mg, 0,074 mmol) seguindo-se desgaseificação durante outros 5 minutos. Vedou-se o tubo de micro-ondas e aqueceu-se a mistura a 100°C durante 2 horas. Arrefeceu-se a mistura e diluiu-se com acetato de etilo e extraiu-se com água (3×) e solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a solução (Na_2SO_4) e agitou-se de um dia para o outro com 3-mercaptopropil-sílica gel. A filtração e concentração *in vacuo* proporcionou um sólido que foi cromatografado sobre um cartucho de sílica gel de 340 g, por eluição com 0-10% de metanol em diclorometano. Estes procedimentos proporcionaram o composto do título como um sólido cor-de-laranja. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,80-0,90 (m, 12H) 1,74 (s largo, 2H) 1,82-2,03 (m, 10H) 2,08-2,20 (m, 2H) 2,71-2,81 (m, 4H) 3,52 (s, 6H) 3,62 (m, 4H) 3,76 (s, 2H) 4,02 (m, 2H) 4,50 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H) 5,39 (s, 2H) 6,04-6,19 (m, 2H) 6,74f6,81 (m, 1H) 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H) 7,47-7,60 (m, 4H) 7,80 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H) 10,41 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 1031 $(M+H)^+$.

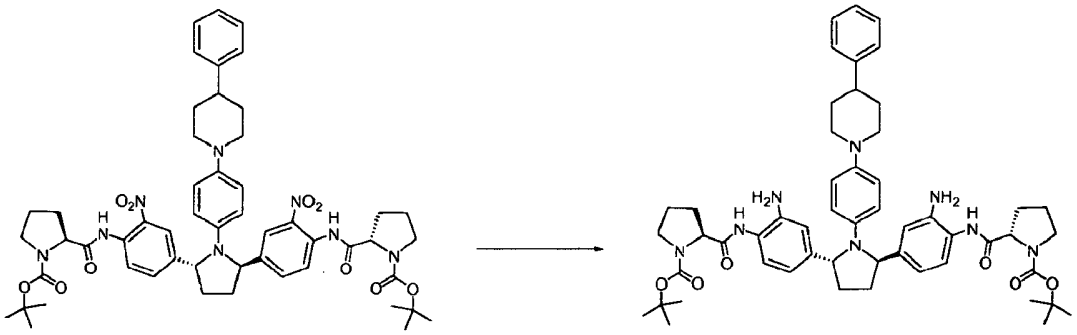
Procedimento Geral 9. Redução de nitro



(65) (66)

Compostos (65) (1 equivalente) podem ser convertidos em compostos (66) por hidrogenação com hidrogénio gasoso (1-4 atm) sobre um catalisador tal como PtO_2 (cerca de 0,2 a 0,3 equivalentes) ou Níquel de Raney (*e.g.*, a 50% aquoso; 1 equivalente em peso) em solventes tais como tetra-hidrofurano, etanol ou suas misturas. A mistura reacional pode ser processada por filtração através de terra de diatomáceas ou sílica gel, e concentrou-se o filtrado para dar compostos (66). A redução de (65) (1 equivalente) pode também ser efetuada por reação com pó de ferro (cerca de 6 equivalentes) e cloreto de amónio (cerca de 3 equivalentes) num solvente de THF/etanol/água (1:1:0,2) com aquecimento a cerca de 60-100°C.

Ilustração do Procedimento Geral 9: Procedimento Geral 9A, Exemplo 1



(2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-amino-4,1-fenileno))bis(azanodi-il)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Adicionou-se uma solução de (2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-nitro-4,1-fenileno))bis(azanodi-il)bis(oxometileno)-dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,287 g, 2,350 mmol) em THF (60 mL) a PtO_2 (0,457 g, 2,014 mmol) num frasco

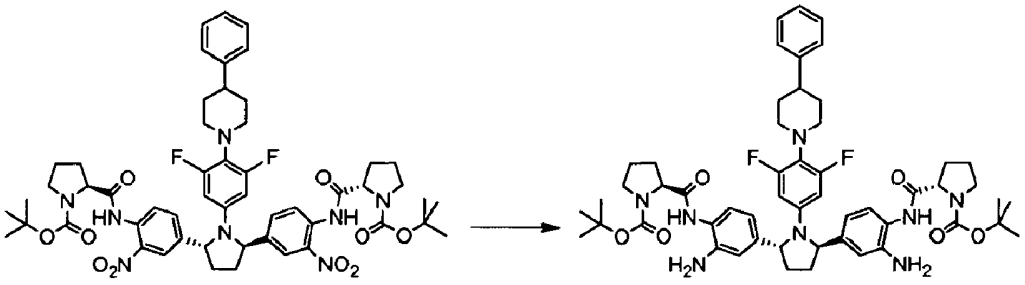
de pressão de aço inoxidável de 250 mL e agitou-se durante 4 horas à temperatura ambiente sob uma pressão de hidrogénio de 30 psi. Filtrou-se depois a mistura através de uma membrana de *nylon* e concentrou-se o filtrado por evaporação rotativa e secou-se *in vacuo* para dar o composto do título como um sólido castanho (2,02 g, 94%). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,30-1,44 (m, 18H), 1,53-1,98 (m, 11H), 2,08-2,29 (m, 1H), 2,43-2,60 (m, 3H), 3,35-3,50 (m, 4H), 4,16-4,29 (m, 2H), 4,79 (d, *J* = 35,46 Hz, 4H), 4,97 (s, 2H), 6,21 (d, *J* = 8,89 Hz, 2H), 6,41 (dd, *J* = 20,66, 7,86 Hz, 2H), 6,53-6,61 (m, 2H), 6,66 (d, *J* = 8,89 Hz, 2H), 6,93-7,06 (m, 2H), 7,17 (t, *J* = 6,89 Hz, 1H), 7,21-7,32 (m, 4H), 9,18 (d, *J* = 39,25 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 913 $(M+H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 911 $(M-H)^-$.

Ilustração do Procedimento Geral 9: Procedimento Geral 9A, Exemplo 2

2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-amino-5-fluoro-4,1-fenileno))bis(azanodi-il)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Adicionaram-se 2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-nitro-4,1-fenileno))bis(azanodi-il)bis(oxometileno)-dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,5 g, 4,64 mmol) e THF (100 ml) a PtO_2 (0,900 g, 3,96 mmol) num frasco de pressão de aço inoxidável de 250 mL e agitou-se durante 22 horas sob uma atmosfera de hidrogénio (30 psi) à temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura através de uma membrana de *nylon* e concentrou-se até se obter uma espuma amarelo-alaranjada.

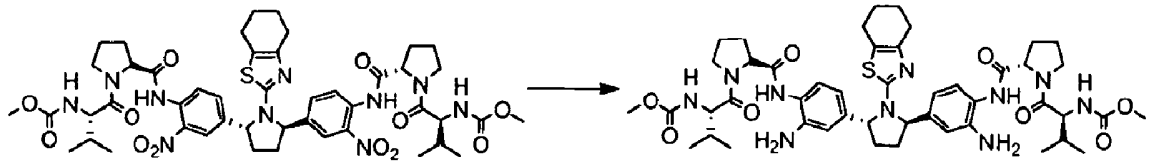
Ilustração do Procedimento Geral 9: Procedimento Geral 9B



(2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-amino-4,1-fenileno))bis(azanodi-il)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Num frasco de pressão de 250 mL combinaram-se (2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-nitro-4,1-fenileno))-bis(azanodi-il)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Procedimento Geral 8B) (2,6 g, 2,58 mmol) e Níquel de Raney 2800 (45% p/p em água, 2,6 g, 44 mmol) em THF (40 mL). Vedou-se o vaso e agitou-se sob 30 psi H_2 durante 5 horas. Filtrou-se a solução através de uma membrana de *nylon* e concentrou-se o filtrado para proporcionar o composto do título como uma espuma castanha (2,44 g, rendimento quantitativo) que foi utilizada sem qualquer purificação. MS (ESI+) *m/z* 949 $(M+H)^+$.

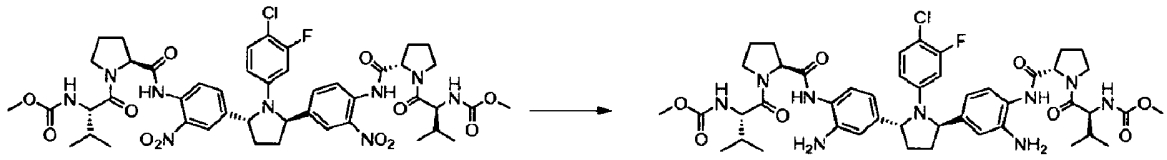
Ilustração do Procedimento Geral 9: Procedimento Geral 9C



([(2*R*,5*R*)-1-(4,5,6,7-tetra-hidro-1,3-benzotiazol-2-il)pirrolidina-2,5-di-il]bis{(2-aminobenzeno-4,1-di-il)carbamoil(2*S*)pirrolidina-2,1-di-il[(2*S*)-3-metil-1-oxobutano-1,2-di-il]})biscarbamato de dimetilo (ACD Name v12))

Dissolveu-se ([(2*R*,5*R*)-1-(4,5,6,7-tetra-hidro-1,3-benzotiazol-2-il)pirrolidina-2,5-di-il]bis{(2-nitrobenzeno-4,1-di-il)carbamoil(2*S*)pirrolidina-2,1-di-il[(2*S*)-3-metil-1-oxobutano-1,2-di-il]})biscarbamato de dimetilo (ACD Name v12)) (0,59 g, 0,596 mmol) em tetra-hidrofurano (15 mL) e tratou-se com lama de Níquel de Raney em água (0,25 mL). Evacuou-se o balão e abriu-se para um balão de hidrogénio e agitou-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Filtrou-se a solução através de um leito de sílica e concentrou-se até à secura para dar o composto do título.

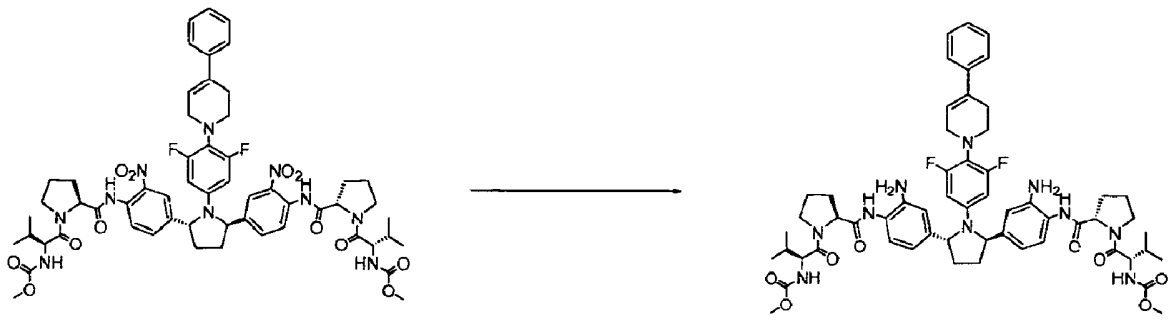
Ilustração do Procedimento Geral 9: Procedimento Geral 9D



(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-amino-4,1-fenileno))bis(azanodi-il)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-di-il))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-di-il)dicarbamato de dimetilo

Adicionaram-se (2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-nitro-4,1-fenileno))bis(azanodi-il)bis(oxometileno)-bis(pirrolidina-2,1-di-il))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-di-il)dicarbamato de dimetilo (1,0 g, 1,02 mmol) e tetra-hidrofurano (25 mL) a óxido de platina (0,20 g, 0,88 mmol) num frasco de pressão e agitou-se à temperatura ambiente sob hidrogénio a 30 psi durante 1,5 horas. Filtrou-se a solução através de uma membrana de *nylon* e concentrou-se até á secura para dar 100% de rendimento de um resíduo castanho que foi utilizado sem qualquer purificação.

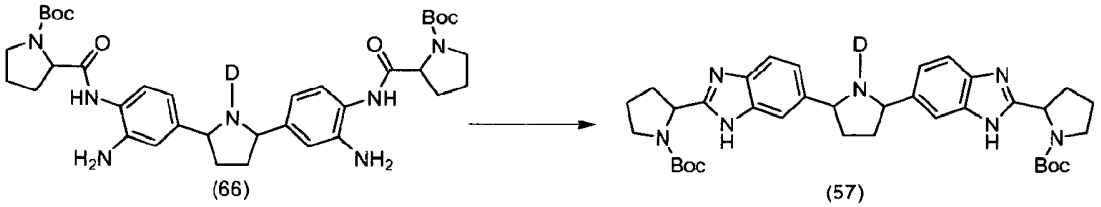
Ilustração do Procedimento Geral 9: Procedimento Geral 9E



(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2',4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenil-5,6-di-hidropiridin-1(2H)-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-amino-4,1-fenileno))bis(azanodi-il)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-di-il))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-di-il)dicarbamato de dimetilo

Dissolveu-se (2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenil-5,6-di-hidropiridin-(2*H*)-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-nitro-4,1-fenileno))-bis(azanodi-il)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-di-il))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-di-il)dicarbamato de dimetilo (150 mg, 0,134 mmol) numa mistura de THF (1 mL) e EtOH absoluto (1 mL) sob azoto. Adicionou-se uma solução de cloreto de amónio (10,73 mg, 0,201 mmol) em água (0,333 mL), seguindo-se pó de ferro (37,4 mg, 0,669 mmol), e aqueceu-se a mistura sob um condensador de refluxo num banho de óleo a 90°C. Após 1 hora, arrefeceu-se a mistura reacional até à temperatura ambiente, submeteu-se a filtração de vácuo através de leito de Celite 545, e lavou-se exaustivamente com EtOAc. Concentrou-se o filtrado por evaporação rotativa para remover os solventes orgânicos. Dissolveu-se o resíduo em EtOAc (50 mL), lavou-se com água (2×25 mL) e salmoura (25 mL), secou-se sobre $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e concentrou-se por evaporação rotativa. Purificou-se o resíduo por cromatografia *flash* SiO_2 (coluna Alltech Extract-Clean, leito de 10 g) por eluição com um gradiente por passo de 3% a 4% metanol/CH_2Cl_2 para proporcionar o produto como um sólido amarelo (77 mg, 0,073 mmol, 54%). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,92 (dd, *J* = 13,07, 6,56 Hz, 12H), 1,58-1,75 (m, 2H), 1,83-2,09 (m, 8H), 2,13-2,28 (m, 1H), 3,17 (s, 2H), 3,38-3,68 (m, 8H), 3,55 (s, 6H), 3,84 (s, 2H), 4,05 (t, *J* = 8,35 Hz, 2H), 4,37-4,47 (m, 2H), 4,93 (s, 4H), 5,01 (d, *J* = 5,10 Hz, 2H), 5,85-6,00 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 6,44 (d, *J* = 8,02 Hz, 2H), 6,55-6,66 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 7,81 Hz, 2H), 7,21-7,49 (m, 8H), 9,28 (s, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1061 $(M+H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 1059 $(M-H)^-$.

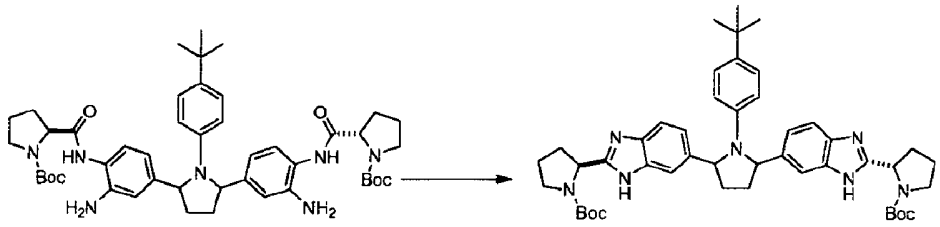
Procedimento Geral 10. Formação de benzimidazole



Compostos (66) podem ser convertidos em compostos (57) por aquecimento dos mesmos puros em ácido acético ou com ácido acético em tolueno ou dioxano a 50-80°C. A mistura reacional pode ser processada por concentração da solução, neutralização

com solução aquosa de bicarbonato de sódio, extração com um solvente orgânico (*e.g.*, diclorometano), secagem da mistura de solvente orgânico (*e.g.*, $MgSO_4$, Na_2SO_4), filtração e concentração *in vacuo*. A reação pode também ser conduzida em tolueno como solvente com ácido acético adicionado (cerca de 3 a 5 equivalentes) também com aquecimento a 50-80°C. O processamento pode consistir na simples evaporação do solvente e na remoção do ácido acético residual pela adição e evaporação de tolueno. Os compostos (57) podem ser purificados por cromatografia sobre sílica gel por eluição com acetato de etilo/diclorometano ou metanol/diclorometano. Ainda que a ciclização representada acima seja mostrada com um grupo t-butoxicarbonilo (Boc) ligado, a reação pode também ser conduzida com os grupos -T-R_D ligados, onde T e R_D são como aqui definido.

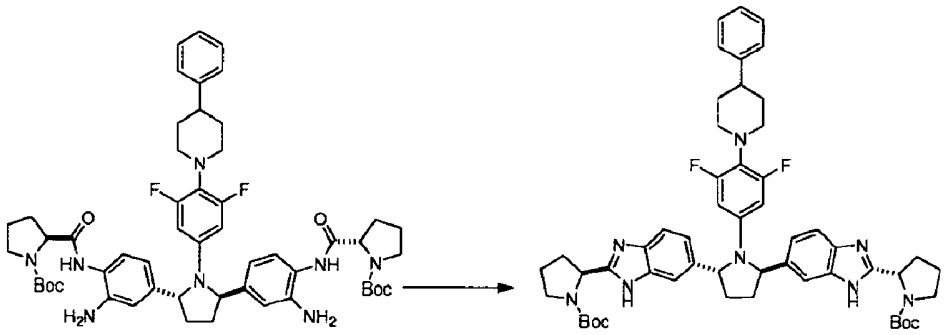
Ilustração do Procedimento Geral 10: Procedimento Geral 10A; Exemplo 1



(2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(1*H*-benzo[*d*]imidazole-5,2-di-il))dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Dissolveu-se (2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(1-(4-*terc*-butilfenil)-pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-amino-5,1-fenileno)bis(azanodi-il)bis(oxometileno))dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,355 g), como uma mistura de diastereómeros trans, em ácido acético (3 mL) puro e aqueceu-se a 72°C durante 2 horas. Concentrou-se a solução e depois verteu-se em água onde se ajustou o pH a ~7-8 com bicarbonato de sódio. Extraiu-se o produto para diclorometano, concentrou-se e purificou-se por cromatografia em sílica gel com uma coluna de 40 g, por eluição com 0-5% de metanol/diclorometano para dar 0,185 g (55%) do composto do título como um sólido amarelo-claro.

Ilustração do Procedimento Geral 10: Procedimento Geral 10A; Exemplo 2



(2*S*,2'*S*)-2,2'-(6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(1*H*-benzo[*d*]imidazole-6,2-di-il))dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Aqueceu-se uma solução de (2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-amino-4,1-fenileno))bis(azanodi-il)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,4 g, 2,57 mmol) e ácido acético (1,54 g, 25,7 mmol) em tolueno (50 mL) a 70°C durante 2 horas, arrefeceu-se e concentrou-se. Destilou-se azeotropicamente o resíduo com 3×15 mL de tolueno e secou-se sob vácuo para dar uma espuma amarela (2,34 g, rendimento quantitativo) que foi utilizada sem qualquer purificação. MS (ESI+) *m/z* 913 $(M+H)^+$.

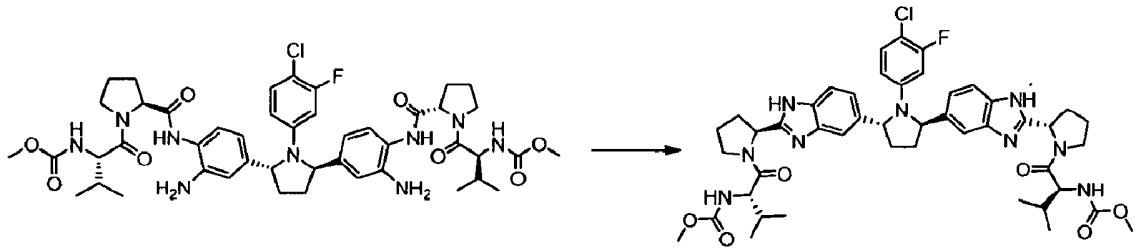
Ilustração do Procedimento Geral 10: Procedimento Geral 10A; Exemplo 3

(2*S*,2'*S*)-2,2'-(6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazole-6,2-di-il))dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A 2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-amino-5-fluoro-4,1-fenileno))bis(azanodi-il)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo em bruto (a partir do Procedimento Geral 9A, Exemplo 2) adicionou-se tolueno (45 ml) seguindo-se ácido acético (2,66 ml, 46,4 mmol) e agitou-se a solução a

50°C durante 16 horas. Concentrou-se a solução arrefecida, destilou-se azeotropicamente duas vezes com tolueno, e purificou-se o produto em bruto num cartucho de sílica gel de 40 g ISCO por eluição com 0-5% de CH_3OH/CH_2Cl_2 para dar o composto do título (2,85 g).

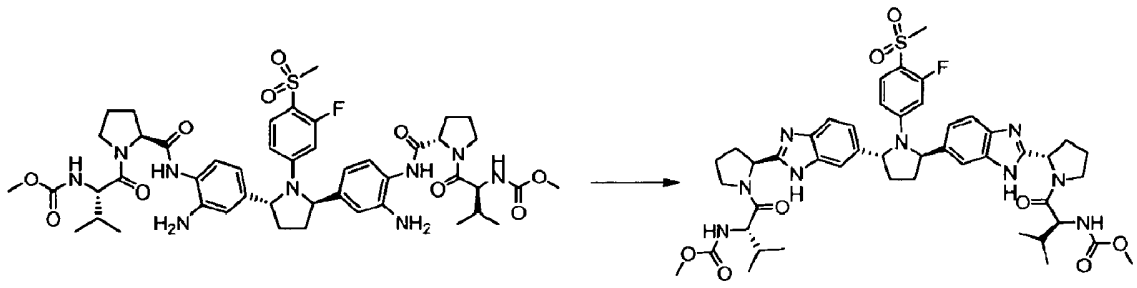
Ilustração do Procedimento Geral 10: Procedimento Geral 10B, Exemplo 1



{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoIl}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (ACD Name v12)

Dissolveu-se (2*S*,2'*S*)-1,1'-(2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-(2*R*,5*R*)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-amino-4,1-fenileno))bis(azanodi-il)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-di-il))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-di-il)dicarbamato de dimetilo (Procedimento Geral 9D) (0,98 g, 1,01 mmol) em tolueno (12 mL) e tratou-se com ácido acético glacial (1,16 mL, 20,2 mmol) e aqueceu-se a 65°C durante 1,5 horas. Concentrou-se a mistura, dissolveu-se em diclorometano e lavou-se com solução de bicarbonato de sódio. Concentrou-se a mistura reacional orgânica e purificou-se por cromatografia, por eluição com 0-6% de metanol em diclorometano para dar 0,17 g (19%) do composto do título como um sólido amarelo-escuro. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77-0,90 (m, 12H) 1,66-1,78 (m,2H) 1,88-1,95 (m, 2H) 1,96-2,06 (m, 4H) 2,15-2,24 (m, 4H) 2,54-2,60 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,79-3,86 (m, 4H) 4,06 (t, *J* = 8,46 Hz, 2H) 5,10-5,18 (m, 2H) 5,37-5,45 (m, 2H) 6,16 (dd, *J* = 9,49, 2,01 Hz, 1H) 6,22 (dd, *J* = 13,55, 2,06 Hz, 1H) 7,00-7,11 (m, 3H) 7,22 (s, 1H) 7,28 (d, *J* = 8,57 Hz, 2H) 7,32 (s, 1H) 7,40 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H) 7,47 (d, *J* = 8,13 Hz, 1H) 12,07 (d, *J* = 2,93 Hz, 2H); MS (APCI+) *m/z* 884 $(M+H)^+$.

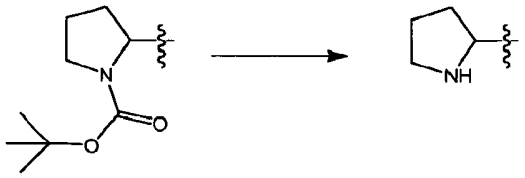
Ilustração do Procedimento Geral 10: Procedimento Geral 10B; Exemplo 2



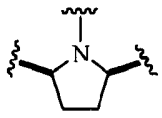
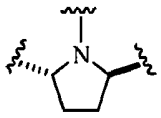
{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (ACD Name v12)

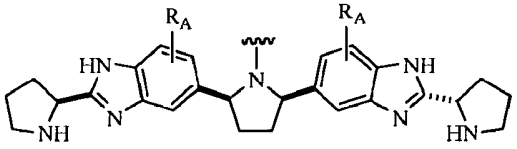
A uma suspensão de (2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-amino-4,1-fenileno))bis(azanodi-il)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-di-il))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-di-il)dicarbamato de dimetilo (0,190 g, 0,197 mmol) em tolueno (2 mL) adicionou-se ácido acético (1 mL, 17,48 mmol) e agitou-se a mistura reacional a 60°C de um dia para o outro. A LCMS mostra que a reação está completa. Diluiu-se a mistura reacional com acetato de etilo e lavou-se com uma solução saturada de $NaHCO_3$. Separou-se o extrato orgânico, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, concentrou-se num rotovap e purificou-se HPLC de fase reversa utilizando 5-100% de acetonitrilo/água (TFA). Combinaram-se as frações puras, neutralizou-se com solução saturada de $NaHCO_3$, e concentrou-se. Extraiu-se o resíduo com CH_2Cl_2. Separou-se o extrato orgânico, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se para fornecer o composto do título (30 mg) como um sólido branco.

Procedimento Geral 11. Procedimento para remover grupos protetores t-butoxicarbonilo

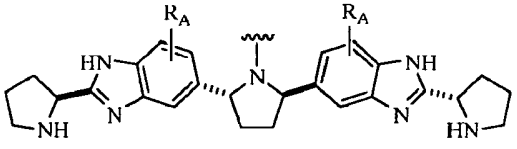


A remoção de um grupo protetor t-butoxicarbonilo (Boc) de acordo com a representação anterior pode ser efetuada utilizando condições padrão tais como por tratamento com um ácido, tal como TFA, HCl ou ácido fórmico. Por exemplo, a reação com TFA/CH_2Cl_2 ou HCl em dioxano à temperatura ambiente pode remover o grupo protetor Boc. Os compostos podem ser utilizados ou isolados como o sal ou base livre.

Após remoção dos grupos protetores Boc e em casos onde os compostos foram processados como misturas de pirrolidinas cis,  , e trans,  , os diastereómeros cis e trans podem ser submetidos a separação utilizando métodos cromatográficos padrão (*e.g.*, sílica gel de fase normal ou fase reversa). Por exemplo, compostos do tipo geral 11-1 e 11-2 podem ser separados deste modo.

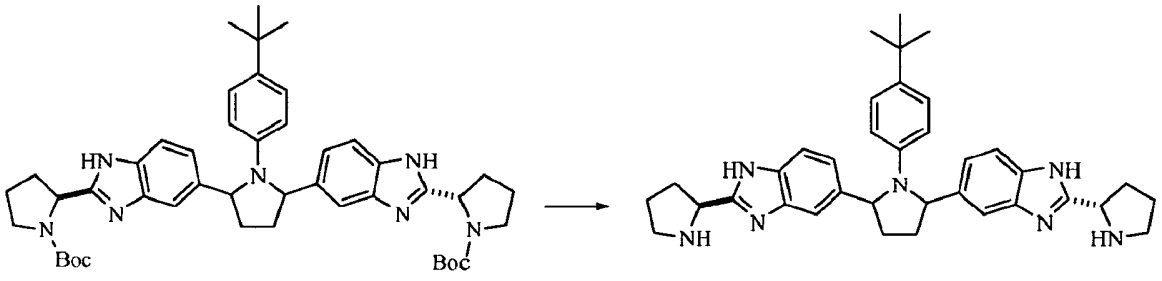


11-1



11-2

***Ilustração do Procedimento Geral 11. Procedimento Geral 11A (HCl-Dioxano), Exemplo* 1**



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

Dissolveu-se (2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(1-(4-*terc*-butilfenil)-pirrolidina-2,5-di-il)bis(1*H*-benzo[*d*]imidazole-5,2-di-il))dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,204 g, 0,264 mmol) em THF (2 mL) à temperatura ambiente e tratou-se com HCl 4 M em dioxano (2 mL). Após a reação estar completa, concentrou-se a mistura até à secura para proporcionar o composto de título em bruto.

Ilustração do Procedimento Geral 11. Procedimento Geral 11A (HCl-Dioxano), Exemplo 2

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole)

Tratou-se uma solução de (2*S*,2'*S*)-2,2'-(6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(1*H*-benzo[*d*]imidazole-6,2-di-il))dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,34 g, 2,57 mmol) em dioxano (25 mL) com cloreto de hidrogénio 4 M em dioxano (16,06 mL, 64,3 mmol) para dar uma suspensão castanha. Sonicou-se a mistura durante 10 minutos para quebrar os sólidos numa suspensão fina, agitou-se durante 2 horas e concentrou-se. Destilou-se azeotropicamente o resíduo 3×30 mL com tolueno e secou-se para dar o sal de HCl do composto do título como um pó castanho que foi utilizado sem qualquer purificação (assume-se rendimento quantitativo, 2,57 mmol). MS (ESI+) m/z 713 $(M+H)^+$.

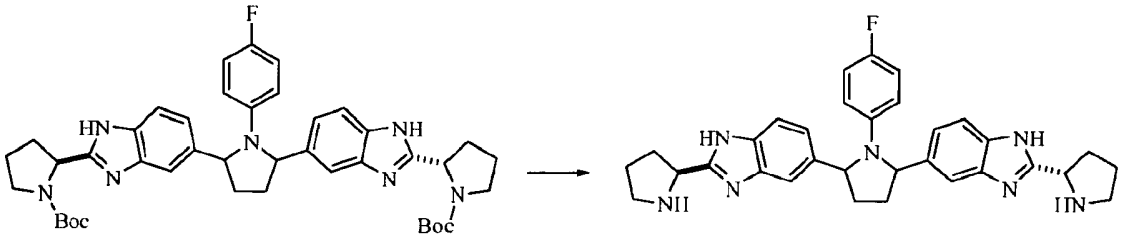
Ilustração do Procedimento Geral 11. Procedimento Geral 11A (HCl-Dioxano), Exemplo 3

***6,6'*-{(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis{5-fluoro-2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazole} (ACD Name v12)**

A uma solução de (2*S*,2'*S*)-2,2'-(6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazole-6,2-di-il))dipirrolidina-1-

carboxilato de *terc*-butilo (2,85 g, 3,26 mmol) em dioxano (10 ml) adicionou-se HCl 4 M/dioxano (10,0 mL, 40,0 mmol) e agitou-se vigorosamente a solução à temperatura ambiente durante 1 hora. Concentrou-se a solução, dissolveu-se num mínimo de H_2O e aplicou-se a um cartucho C18 de 130 g ISCO e eluiu-se com 0-100% de CH_3CN/(0,1% de TFA/H_2O). Combinaram-se as frações desejadas, tornaram-se básicas com solução de $NaHCO_3$ a 10%, e extraiu-se com EtOAc. Secaram-se os extratos combinados ($MgSO_4$), filtrou-se e concentrou-se para dar o composto do título (932,5 mg, 1,386 mmol, 42,5%).

Ilustração do Procedimento Geral 11. Procedimento Geral 11B (TFA-CH_2Cl_2)



(*S*)-5,5'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole)

Dissolveu-se (2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(1-(4-fluorofenil)-pirrolidina-2,5-di-il)bis(1*H*-benzo[*d*]imidazole-5,2-di-il))dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,120 g, 0,163 mmol) em diclorometano (2 mL) à temperatura ambiente e tratou-se com TFA (1 mL). Concentrou-se a mistura até à secura, dissolveu-se em 25% de isopropanol/diclorometano e lavou-se com solução de bicarbonato de sódio. Removeram-se por filtração os sólidos resultantes e secou-se. Concentrou-se o filtrado orgânico e secou-se para dar mais composto do título. Combinaram-se os lotes de sólido esbranquiçado para dar o composto do título (0,062 g 72% de rendimento).

Os compostos seguintes como base livre ou sal podem ser preparados utilizando o Procedimento Geral 8, o Procedimento Geral 9A (PtO_2), o Procedimento Geral 10/10A e o Procedimento Geral 11/11A:

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(piridin-2-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(metoxietoxi)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-clorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3-metil-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*S*,5*S*)-1-(4-ciclopropil-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*S*,5*S*)-1-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3-fluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-*terc*-butilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(5)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(isoindolin-2-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
2-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-2-azabiciclo[2.2.2]octano;

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-isopropilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis{5-fluoro-2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazole} (ACD Name v12);
(*S*)-6,6'-((2*S*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole)
(*S*,*S*,*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((2*S*,3a*S*,6a*S*)-octa-hidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*,*S*,*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((2*S*,3a*S*,6a*S*)-octa-hidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(2,3-di-hidrospiro[indene-1,4'-piperidina]-1'-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fluoro-4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-fluoro-4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(fluorodifenilmetil)piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(3-(trimetilsilil)fenil)piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-(3,4-difluorofenil)piperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-(3,5-difluorofenil)piperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
6-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)-5-(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirrolidin-2-il)-5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole;
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-benzilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-benzilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*S*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
4-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-2-fenilmorfolina;
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(2-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(2*S*,6*R*)-4-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-2,6-dimetilmorfolina;
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(3-azaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-

il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-ciclo-hexilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-4-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-2-fenilmorfolina;
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*,*R*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((2*S*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-(2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-(2,4-difluorofenil)piperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*S*,5*S*)-1-(4-(4-(2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(5-metiltiophen-2-il)piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole); e
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fluoro-4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole).

Os compostos seguintes como base livre ou sal podem ser preparados utilizando o Procedimento Geral 8, o Procedimento Geral 9B (Níquel de Raney), o Procedimento Geral 10/10A e o Procedimento Geral 11/11A:

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(bifenil-4-il)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(ciclopentiloxi)-3-fluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-((3a*R*,7a*S*)-1*H*-isoindol-2(3*H*,3a*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,7a*H*)-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-dicloro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(5)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(2,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(2,3,5-trifluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-ciclo-hexil-3-fluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-etoxifenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[4-(pentafluoro-λ^6-sulfanil)fenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis{2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazole} (ACD Name v12);
(*S*)-6,6'-((2*S*',5*S*)-1-(4-ciclopropilfenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);

(*S*,*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((2*S*,4*S*)-4-metoxipirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*,*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((2*S*,4*S*)-4-fluoropirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*,*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((2*S*,4*S*)-4-fluoropirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*,*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((2*S*,4*S*)-4-metoxipirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*,*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((2*S*,4*S*)-4-fluoropirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((3*S*)-2-azabiciclo[2,2,1]heptan-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-indolin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*,*R*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((2*S*,4*R*)-4-metoxipirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-4-metilenopirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-difenilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
1-(1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fenilpiperidin-4-il)etanona;
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*,*S*,*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((2*S*,3a*S*,6a*S*)-octahidrociclopenta[b]pirrol-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);

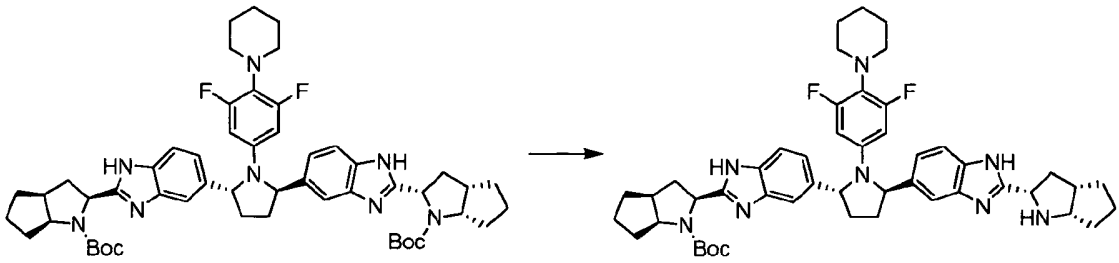
(*S*,*S*,*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((2*S*,3a*S*,6a*S*)-octa-hidrociclopenta[*b*]pirrol-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(3-azaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3-fluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*,*S*,*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((2*S*,3a*S*,6a*S*)-octa-hidrociclopenta[*b*]pirrol-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(3-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*S*,5*R*)-1-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole); e
(*S*)-6,6'-((2*S*,5*R*)-1-(2-(piperidin-1-il)pirimidin-5-il)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole).

Os compostos seguintes como base livre ou sal podem ser preparados utilizando o Procedimento Geral 8, o Procedimento Geral 9E (Fe/NH_4Cl), o Procedimento Geral 10/10A e o Procedimento Geral 11/11A:

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(3-fenilpropil)piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);

(*S*)-6,6'-((2*R*,*SR*)-1-(4-(4-*terc*-butilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(naftalen-2-il)piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole); e
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(benziloxi)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole).

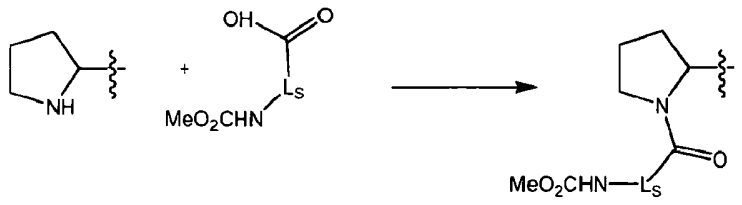
Ilustração do Procedimento Geral 11. Procedimento Geral 11C (mono-desproteção)



(2*S*,3a*S*,6a*S*)-2-(5-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)-5-(2-((2*S*,3a*S*,6a*S*)-octa-hidrociclopenta[*b*]pirrol-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)hexa-hidrociclopenta[*b*]pirrole-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

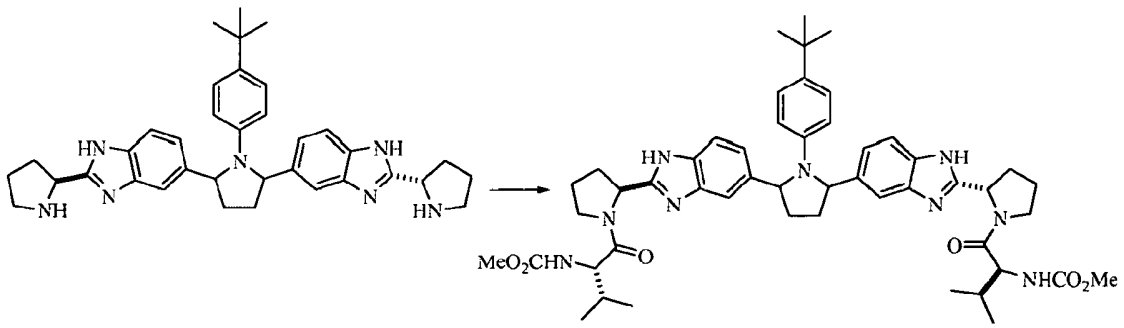
Dissolveu-se a amina de partida protegida com di-Boc (1,24 g, 1,36 mmol) em diclorometano (12 mL) à temperatura ambiente e tratou-se com alíquotas de ácido trifluoroacético (0,10 mL, 1,35 mmol) a cada trinta minutos durante 1,5 horas. Concentrou-se a solução até à secura, depois redissolveu-se em diclorometano e lavou-se com solução de bicarbonato de sódio. Após concentração, purificou-se o resíduo por cromatografia, por eluição com 0-20% de metanol em diclorometano para dar 425 mg (38%) da amina do título mono-desprotegida como um pó amarelo.

Procedimento Geral 12. Adição de tampa terminal.



A reação de uma amina com um ácido para formar uma amida como representada acima pode ser efetuada como descrito em geral no Esquema I e noutros Esquemas anteriores. A reação pode ser promovida por um reagente de acoplamento de péptido, tal como EDAC/HOBT, PyBOP, HATU, T3P ou DEPBT, num solvente tal como THF, DMF, diclorometano, acetato de etilo ou DMSO, com ou sem a adição de uma base de amina tal como base de Hunig, *N*-metilmorfolina, piridina, 2,6-lutidina ou trietilamina, para dar produtos de amida. Por exemplo, uma amina (1 equivalente) pode ser feita reagir com ácidos (2 equivalentes) tais como, mas não limitados a, ácido 2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico, ácido 2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanóico, ácido 2-ciclo-hexil-2-(metoxicarbonilamino)acético, ácido 2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)acético, ou os listados abaixo no Procedimento Geral 19. Os produtos finais de acoplamento podem conter quantidades variáveis de estereoisómeros em relação ao anel de pirrolidina. No caso de produtos contendo benzimidazole substituído com fluoro (*e.g.* Exemplo 6.1, Exemplo 6.12, Exemplo 6.16), a purificação final para remover quantidades residuais de outro estereoisómero podem requerer cromatografia quiral como descrito abaixo no Procedimento Geral 12C.

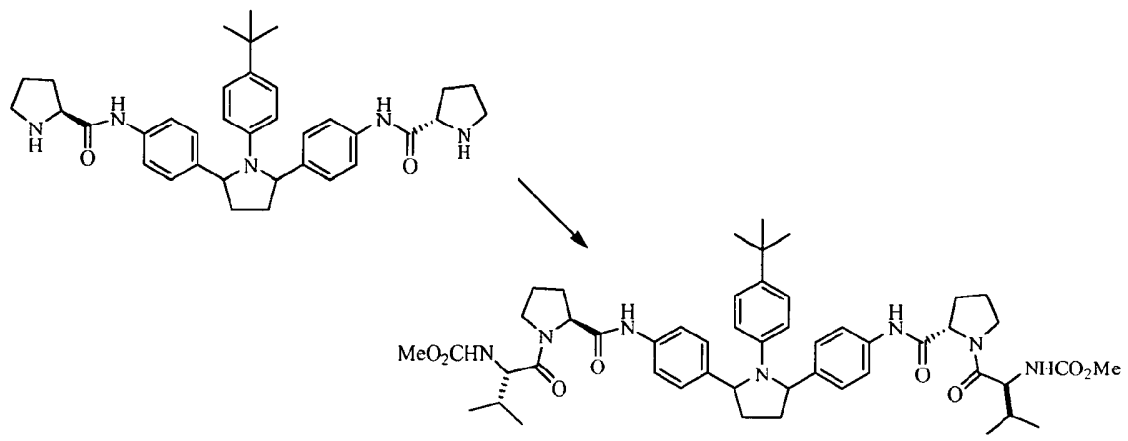
Ilustração do Procedimento Geral 12. Procedimento Geral 12A



(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-((2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(1*H*-benzo[*d*]imidazole-5,2-di-il))bis(pirrolidina-2,1-di-il))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-di-il)dicarbamato de dimetilo e (2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-((2*S*,5*S*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(1*H*-benzo[*d*]imidazole-5,2-di-il))bis(pirrolidina-2,1-di-il))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-di-il)dicarbamato de dimetilo

Dissolveram-se (*S*)-5,5'-(1-(4-*terc*-butilfenil)-pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole) (0,150 g, 0,261 mmol) e di-isopropiletilamina (0,365 mL, 2,09 mmol) em DMSO (3 mL) à temperatura ambiente e tratou-se com ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico (0,105 g, 0,601 mmol) seguindo-se HATU (0,204 g, 0,536 mmol). Agitou-se a solução durante 1 hora à temperatura ambiente e depois diluiu-se com água. Removeu-se por filtração o produto sólido e purificou-se por cromatografia em sílica gel com uma coluna de 12 g, por eluição com 0-8% de metanol em diclorometano para dar 0,143 g (60%) de um sólido amarelo como uma mistura de diastereómeros trans. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,75-0,92 (m, 12H) 1,07 (s, 9H) 1,64-1,76 (m, 2H) 1,85-2,04 (m, 6H) 2,12-2,26 (m, 4H) 2,43 (dd, *J* = 7,75, 4,07 Hz, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,76-3,87 (m, 4H) 4,04 (dd, *J* = 11,49, 6,51 Hz, 2H) 5,12 (t, *J* = 7,59 Hz, 2H) 5,35 (d, *J* = 3,25 Hz, 2H) 6,25 (d, *J* = 8,46 Hz, 2H) 6,85-6,96 (m, 2H) 7,07 (t, *J* = 7,97 Hz, 2H) 7,19 (s, 1H) 7,28 (d, *J* = 8,35 Hz, 3H) 7,38 (dd, *J* = 8,19, 1,90 Hz, 1H) 7,46 (d, *J* = 8,13 Hz, 1H) 11,97-12,09 (m, 2H).

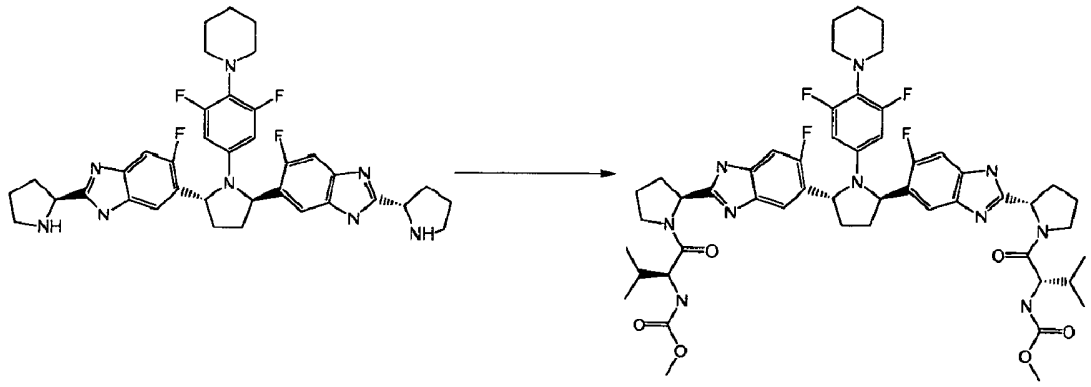
Ilustração do Procedimento Geral 12. Procedimento Geral 12B



(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*S*,5*S*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(4,1-fenileno))bis(azanodi-il)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-di-il))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-di-il)dicarbamato de dimetilo e (2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(4,1-fenileno))bis(azanodi-il)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-di-il))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-di-il)dicarbamato de dimetilo

Combinaram-se (2*S*,2'*S*)-N,N'-(4,4'-((2*S*,5*S*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(4,1-fenileno))dipirrolidina-2-carboxamida e (2*S*,2'*S*)-*N*,*N*'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(4,1-fenileno))dipirrolidina-2-carboxamida (29,0 mg, 0,050 mmol), ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico (19,27 mg, 0,110 mmol), EDAC (21,09 mg, 0,110 mmol), HOBT (16,85 mg, 0,110 mmol) e *N*-metilmorfolina (0,027 mL, 0,250 mmol) em DMF (2 mL). Agitou-se a mistura reacional à temperatura ambiente durante 3 horas. Repartiu-se a mistura entre acetato de etilo e água. Lavou-se a fase orgânica com salmoura duas vezes, secou-se com sulfato de sódio, filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em sílica gel por eluição com acetato de etilo em hexano (50% a 80%) para dar um sólido. Triturou-se o sólido com acetato de etilo/hexano para dar o composto do título (13 mg, 29%) como uma mistura de diastereómeros trans. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,85-0,95 (m, 12H) 1,11 (s, 9H) 1,59-1,65 (m, 2H) 1,79-2,04 (m, 8H) 2,10-2,18 (m, 2H) 2,41-2,46 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,57-3,67 (m, 2H) 3,76-3,86 (m, 2H) 4,00 (t, *J* = 7,56 Hz, 2H) 4,39-4,46 (m, 2H) 5,15 (d, *J* = 7,00 Hz, 2H) 6,17 (d, *J* = 7,70 Hz, 2H) 6,94 (d, *J* = 8,78 Hz, 2H) 7,13 (d, *J* = 7,37 Hz, 4H) 7,30 (d, *J* = 8,20 Hz, 2H) 7,50 (d, *J* = 8,24 Hz, 4H) 9,98 (s, 2H); MS (ESI+) *m/z* 895 $(M+H)^+$.

Ilustração do Procedimento Geral 12. Procedimento Geral 12C



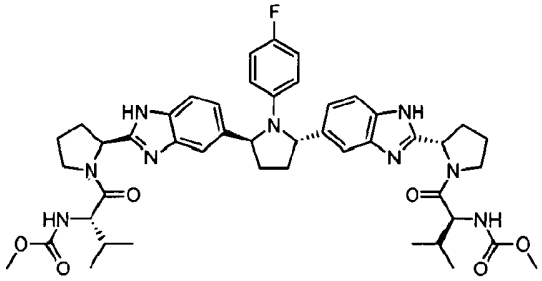
{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{6-fluoro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

A uma solução de ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico (116 mg, 0,660 mmol) em CH_2Cl_2 (1,0 mL) adicionou-se EDC (127 mg, 0,660 mmol) e agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 20 minutos. Esta solução foi depois introduzida através de uma cânula numa solução de 6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis{5-fluoro-2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazole} (ACD Name v12) (148 mg, 0,220 mmol) e base de Hunig (0,231 ml, 1,320 mmol) em CH_2Cl_2 (1,000 mL) seguindo-se a adição de HOBT (101 mg, 0,660 mmol), e agitou-se depois a solução à temperatura ambiente durante 1 hora. Diluiu-se a solução com CH_2Cl_2, lavou-se com H_2O, secou-se (Na_2SO_4), filtrou-se e concentrou-se. O produto pode ser submetido a purificação subsequente.

A partir de uma experiência separada utilizando o procedimento de acoplamento acima, purificou-se o produto em bruto (cerca de 4 mmol) num sistema Teledyne/ISCO Combiflash® Rf utilizando um cartucho C18 por eluição com 0-30% de CH_3CN/(0,1% de TFA/H_2O) durante 30 minutos. As frações desejadas foram tornadas básicas com solução de $NaHCO_3$ a 10% e extraiu-se com EtOAc. Secaram-se os extratos combinados (Na_2SO_4), filtrou-se e concentrou-se para dar um sólido branco

(545 mg). Este material foi depois de novo purificado num sistema de HPLC preparativa Waters utilizando uma coluna C18 por eluição com 0-95% de CH_3CN/(0,1% de TFA/H_2O) durante 40 minutos para dar material (195 mg) contendo principalmente o composto do título e uma quantidade residual de um produto diastereomérico. Para remover as quantidades restantes do diastereómero, realizou-se a cromatografia quiral com esta amostra utilizando uma coluna Chiralpak® IA (5 cm×15 cm, 20 mL/minuto) e por eluição com 55/30/15 de hexano/THF/[CH_3OH/EtOH 8:2] para dar o composto do título (116 mg, 0,118 mmol). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,51-10,60 (m, 1H) 10,33-10,41 (m, 1H) 7,43-7,50 (m, 1H) 7,32 (t, 1H) 7,13 (d, 1H) 6,93 (t, 1H) 5,82 (d, 2H) 5,28-5,48 (m, 6H) 4,26-4,39 (m, 2H) 3,78-3,90 (m, 2H) 3,70-3,71 (d, 6H) 3,57-3,67 (m, 2H) 3,44-3,57 (m, 1H) 2,99-3,12 (m, 2H) 2,79-2,98 (m, 4H) 1,78-2,58 (m, 12H) 1,41-1,51 (m, 2H) 0,80-0,95 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 987 $(M+H)^+$.

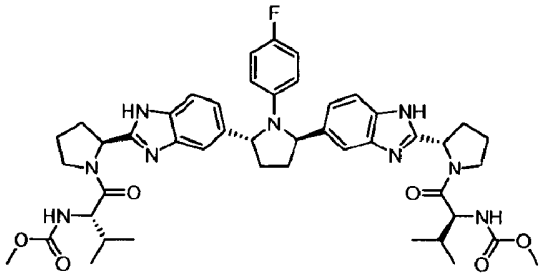
Procedimentos Gerais 14. Separação quiral



(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-((2*S*,5*S*)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(1*H*-benzo[*d*]imidazole-5,2-di-il))bis(pirrolidina-2,1-di-il))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-di-il)dicarbamato de dimetilo

A mistura de diastereómeros trans foi cromatografada por cromatografia quiral numa coluna Chiralpak IA por eluição com uma mistura de hexano/EtOH/CH_3OH/1,2-dicloroetano/dietilamina (25/25/25/25/0,1) para dar dois isómeros separados. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,75-0,89 (m, 12H) 1,64-1,73 (m, 2H) 1,85-2,03 (m, 6H) 2,12-2,24 (m, 4H) 2,81-2,90 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,76-3,87 (m, 4H) 4,01-4,09 (m, 2H) 5,08-5,16 (m, 2H) 5,34 (q, *J* = 6,65 Hz, 2H) 6,26 (dd, *J* = 9,05, 4,50 Hz, 2H) 6,67-6,78 (m, 2H) 7,03 (t, *J* = 8,02 Hz, 2H) 7,20 (s, 1H) 7,24-7,32 (m,

3H) 7,36 (d, *J* = 8,13 Hz, 1H) 7,44 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H) 12,01-12,07 (m, 2H), e



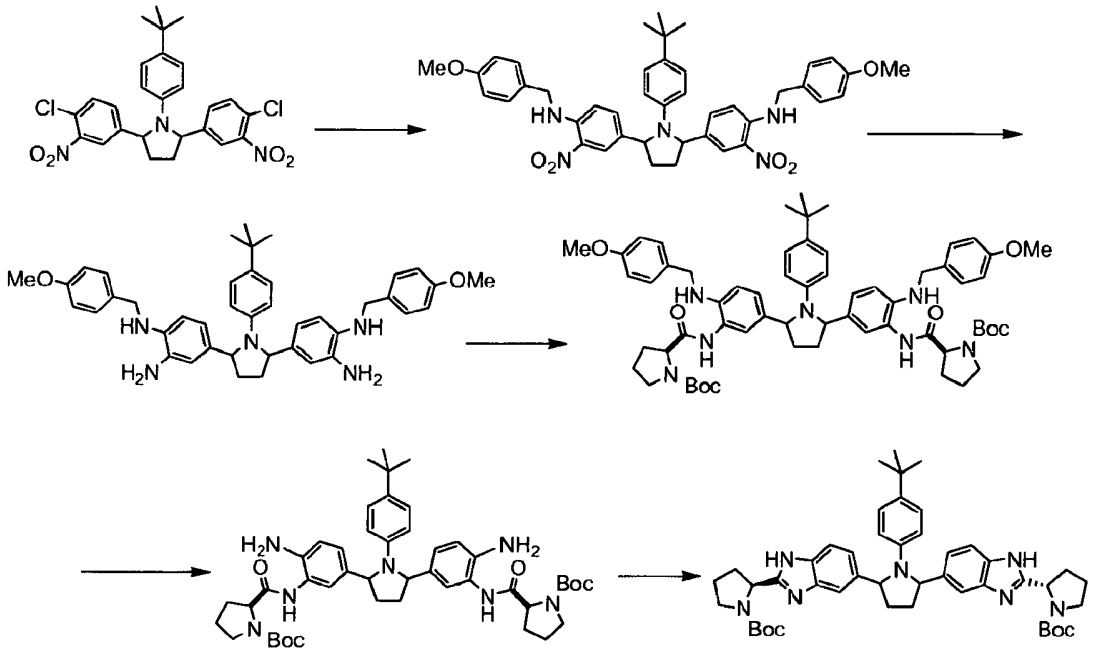
(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-((2*R*,5*R*)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(1*H*-benzo[*d*]imidazole-5,2-di-il))bis(pirrolidina-2,1-di-il))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-di-il)dicarbamato de dimetilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,74-0,93 (m, 12H) 1,69 (t, *J* = 9,65 Hz, 2H) 1,82-2,06 (m, 6H) 2,09-2,26 (m, 4H) 3,04-3,23 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,73-3,90 (m, 4H) 4,06 (t, *J* = 8,46 Hz, 2H) 5,05-5,21 (m, 2H) 5,29-5,44 (m, 2H) 6,21-6,32 (m, 2H) 6,67-6,86 (m, 2H) 7,05 (t, *J* = 8,78 Hz, 2H) 7,18 (s, 1H) 7,23-7,33 (m, 3H) 7,37 (d, *J* = 8,13 Hz, 1H) 7,45 (d, *J* = 8,02 Hz, 1H) 12,04 (d, *J* = 14,96 Hz, 2H).

Procedimento Geral 15. Síntese de benzimidazole através do percurso I de deslocamento de metoxibenzilamina

No Esquema VIII mostra-se em geral um método de preparação de certos compostos (57) e (59). No Procedimento Geral 15A abaixo ilustra-se uma síntese representativa de (57) onde D é 4-*terc*-butilfenilo.

Ilustração do Procedimento Geral 15. Procedimento Geral 15A



Os 5 passos ilustrados acima são descritos pelos procedimentos experimentais seguintes:

4,4'-(1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(*N*-(4-metoxibenzil)-2-nitroanilina)

Combinou-se 1-(4-*terc*-butilfenil)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidina (4,41 g, 8,57 mmol), pura, com *p*-metoxibenzilamina (8,93 mL, 68,6 mmol) e aqueceu-se a 145°C durante 1 hora. Diluiu-se a mistura com diclorometano e filtrou-se. Lavou-se o filtrado com HCl 0,5 M, solução de $NaHCO_3$ e depois salmoura. Concentrou-se a fase orgânica e purificou-se por cromatografia em sílica gel com uma coluna de 80 g, por eluição com 0-50% de acetato de etilo/hexanos para dar 4,13 g (67%) de um sólido espumoso cor-de-laranja.

4,4'-(1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(*N*1-(4-metoxibenzil)benzeno-1,2-diamina)

Dissolveu-se 4,4'-(1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(*N*-(4-metoxibenzil)-2-nitroanilina) (2 g, 2,79 mmol) numa mistura de THF (15 mL), etanol (15 mL) e acetato de etilo (5 mL). Depois adicionou-se óxido de platina (0,254 g, 1,12 mmol) como uma lama em THF. Evacuou-se o balão e purgou-se com

azoto duas vezes, depois evacuou-se e abriu-se para um balão de hidrogénio. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 20 horas, depois filtrou-se através de terra de diatomáceas, concentrou-se e purificou-se por cromatografia em sílica gel com uma coluna de 80 g, por eluição com 0-40% de acetato de etilo/diclorometano para dar um primeiro pico de produto trans (0,508 g, 28%).

(2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-(4-metoxibenzilamino)-5,1-fenileno)bis(azanodi-il)bis(oxometileno))dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Dissolveram-se 4,4'-(1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(*N*1-(4-metoxibenzil)benzeno-1,2-diamina) (0,422 g, 0,643 mmol) e di-isopropiletilamina (0,674 mL, 3,86 mol) em DMSO (6 mL) à temperatura ambiente e tratou-se com *S*-Boc-prolina (0,319 g, 1,48 mmol) seguindo-se HATU (0,514 g, 1,35 mmol). Agitou-se a solução durante 1 hora à temperatura ambiente e depois diluiu-se com água. Removeu-se por filtração o produto sólido e purificou-se por cromatografia em sílica gel com uma coluna de 40 g, por eluição com 0-50% de acetato de etilo em diclorometano para dar o composto do título (0,565 g, 84%) como um sólido amarelo.

(2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-amino-5,1-fenileno)bis(azanodi-il)bis(oxometileno))dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Dissolveu-se (2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(11-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-(4-metoxibenzilamino)-5,1-fenileno)bis(azanodi-il)bis(oxometileno))dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,565 g, 0,538 mmol) em diclorometano (5 mL) e água (0,25 mL) à temperatura ambiente e tratou-se com DDQ (0,244 g, 1,076 mmol) em porções durante 2 minutos. Diluiu-se a mistura com solução de bicarbonato de sódio, extraiu-se para diclorometano, concentrou-se e purificou-se por cromatografia em sílica gel com uma coluna de 40 g, por eluição com 0-15% de metanol/diclorometano para dar o composto do título (0,355 g, 81%) como um sólido amarelo.

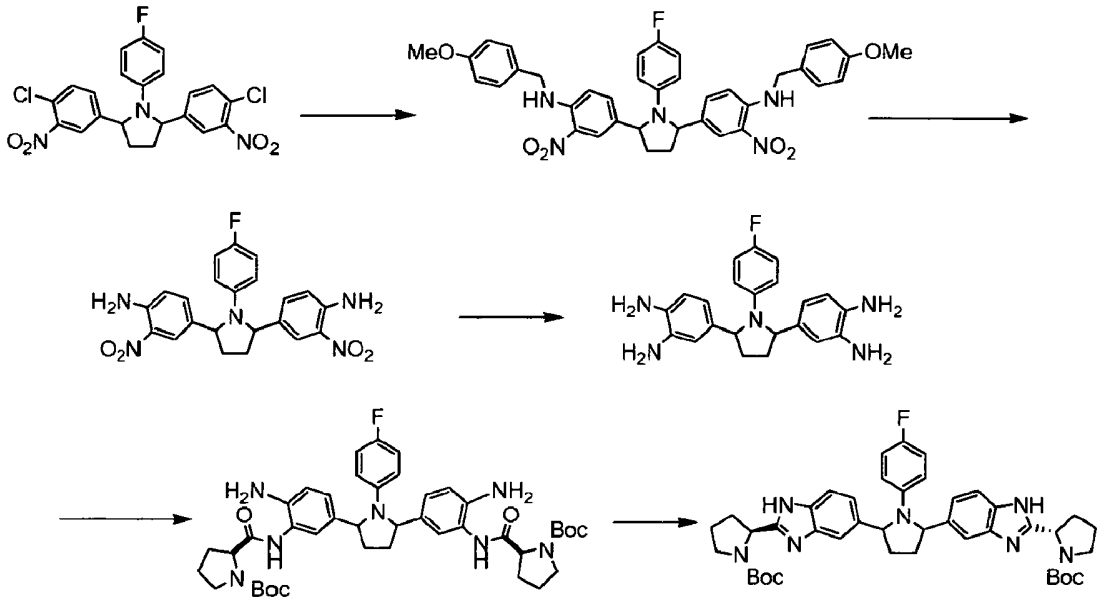
(2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(1*H*-benzo[*d*]imidazole-5,2-di-il))dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Dissolveu-se (2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-amino-5,1-fenileno)bis(azanodi-il)bis(oxometileno))dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo em ácido acético puro (3 mL) e aqueceu-se a 72°C durante 2 horas. Concentrou-se a solução e depois verteu-se em água. Ajustou-se o pH a ~7-8 com bicarbonato de sódio. Extraiu-se o produto para diclorometano, concentrou-se e purificou-se por cromatografia em sílica gel com uma coluna de 40 g, por eluição com 0-5% de metanol/diclorometano para dar o composto do título (0,185 g, 55%) como um sólido amarelo-claro.

Procedimento Geral 16. Síntese de benzimidazole através do percurso II de deslocamento de metoxibenzilamina

No Esquema VIII mostra-se em geral um método de preparação de certos compostos (57) e (59). No Procedimento Geral 16A abaixo ilustra-se uma síntese representativa de (57) onde D é 4-fluorofenilo.

Ilustração do Procedimento Geral 16. Procedimento Geral 16A



Os 5 passos ilustrados acima são descritos pelos procedimentos experimentais seguintes:

4,4'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(*N*-(4-metoxibenzil)-2-nitroanilina)

Combinou-se 2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina (0,88 g, 1,86 mmol) com 4-metoxibenzilamina (3,64 mL, 28,0 mmol) e aqueceu-se a 145°C durante 1 hora num reator de micro-ondas. Diluiu-se a mistura com diclorometano e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado e purificou-se por cromatografia em sílica gel com uma coluna de 330 g, por eluição com 0-60% de acetato de etilo/hexanos para dar 0,79 g (62%) de um sólido espumoso cor-de-laranja.

4,4'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-nitroanilina)

Dissolveu-se 4,4'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(*N*-(4-metoxibenzil)-2-nitroanilina) (0,78 g, 1,1 mol) em diclorometano (10 mL) à temperatura ambiente e tratou-se com TFA (1,8 mL, 23,0 mmol) durante 3 horas. Concentrou-se o resíduo e repartiu-se entre diclorometano e solução de bicarbonato de sódio. Concentraram-se os extratos orgânicos e purificou-se por cromatografia em sílica gel com uma coluna de 40 g, por eluição com diclorometano para dar 0,218 g (43%) do isómero trans.

4,4'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)dibenzeno-1,2-diamina

Dissolveu-se 4,4'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-nitroanilina) (0,218 g, 0,50 mmol) em DMF (5 mL) e depois adicionou-se óxido de platina (0,226 g, 0,99 mmol) como uma lama em THF. Evacuou-se o balão e purgou-se com azoto duas vezes, depois evacuou-se e abriu-se para um balão de hidrogénio. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 20 horas. Levou-se a solução para o passo seguinte sem qualquer purificação.

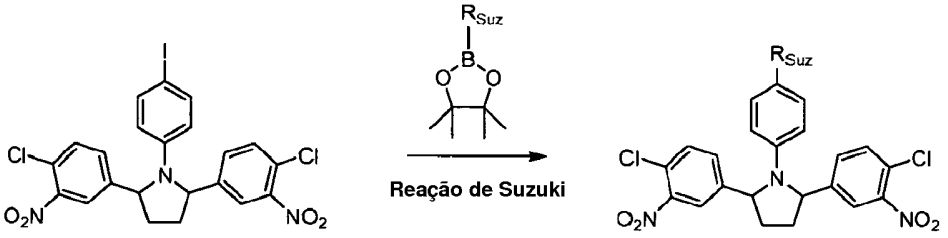
(2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-amino-5,1-fenileno))bis(azanodi-il)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Tratou-se a solução em DMF em bruto de 4,4'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)dibenzeno-1,2-diamina com di-isopropiletilamina (0,296 mL, 1,70 mmol) e S-Boc-prolina (0,192 g, 0,89 mol) seguindo-se HATU (0,322 g, 0,85 mmol). Agitou-se a solução durante 1,5 horas à temperatura ambiente, e depois diluiu-se a mistura reacional com água. Removeu-se por filtração o produto sólido e purificou-se por cromatografia em sílica gel com uma coluna de 12 g, por eluição com 0-3% de metanol em diclorometano para dar 0,235 g (72%) de um sólido amarelo, para o qual a regioquímica de acilação foi arbitrariamente atribuída como reagindo no grupo meta-amino.

(2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(1*H*-benzo[*d*]imidazole-5,2-di-il))dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Dissolveu-se (2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(1-(4-fluorofenil)-pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-amino-5,1-fenileno))bis(azanodi-il)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo em ácido acético puro (2 mL) e aqueceu-se a 60°C durante 1 hora. Concentrou-se a solução, depois verteu-se em água e ajustou-se a pH ~7-8 com bicarbonato de sódio. Extraiu-se o produto para diclorometano, concentrou-se e purificou-se por cromatografia em sílica gel com uma coluna de 12 g, por eluição com 0-20% de acetato de etilo em diclorometano para dar o composto do título (0,124 g, 55%) como um sólido amarelo-claro.

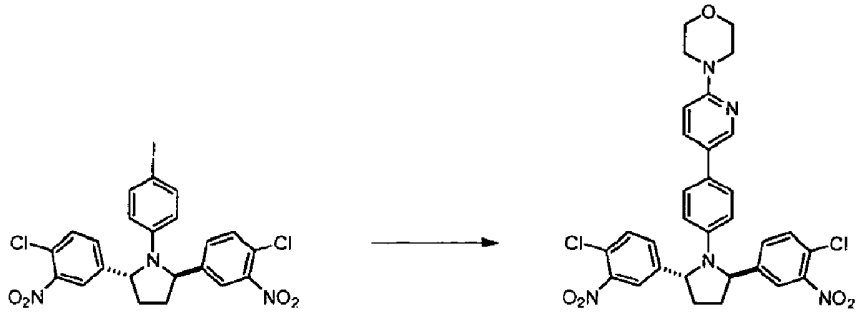
Procedimento Geral 17. Acoplamentos de Suzuki do grupo N-arilo



Compostos intermediário tais como 2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-iodofenil)pirrolidina (ou o triflato,

nonaflato ou brometo correspondentes) podem ser adicionalmente elaborados através de uma reação de Suzuki como se mostra com um ácido borónico ou éster apropriado, onde R_{Suz} representa um grupo cicloalquilo, arilo, cicloalcenilo ou heteroarilo adequado. Condições adequadas para efetuar esta reação de Suzuki incluem as descritas no Esquema V para a síntese de compostos (37).

Ilustração do Procedimento Geral 17: Procedimento Geral 17A



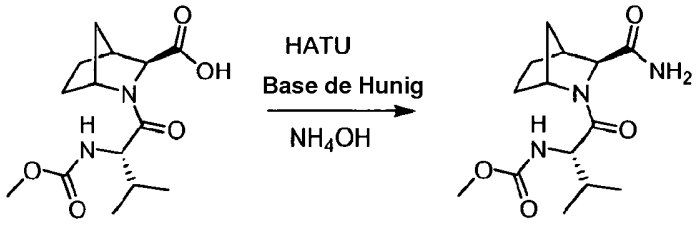
4-(5-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)fenil)piridin-2-il)morfolina

Combinaram-se (2*R*,5*R*)-2,5-Bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-iodofenil)pirrolidina (1,869 g, 3,2 mmol), 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)morfolina (0,929 g, 3,20 mmol), fosfato de potássio (1,359 g, 6,40 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (0,029 g, 0,032 mmol) e 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfa-adamantano (0,028 g, 0,096 mmol) em THF (18 mL)/água (6 mL). Purgou-se a mistura com azoto durante 15 minutos e agitou-se à temperatura ambiente durante 24 horas. Repartiu-se a mistura reacional entre acetato de etilo e bicarbonato de sódio saturado. Lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se com sulfato de sódio, filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em sílica gel por eluição com acetato de etilo/hexano (20% a 40%) para dar o composto do título (1,01 g, 51%) como um sólido.

Procedimento Geral 18. Síntese de amida de prolina

Amidas de prolina substituída particulares podem ser preparadas utilizando métodos tais como os que se mostram nos Procedimentos Gerais 18A-18C.

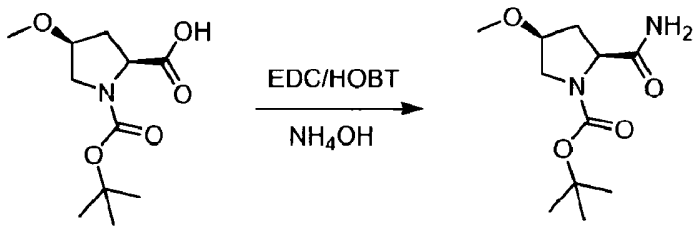
Ilustração do Procedimento Geral 18. Procedimento Geral 18A



(2*S*)-1-((3*S*)-3-carbamoil-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

Dissolveram-se ácido (3*S*)-2-((*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-3-carboxílico (1,78 g, 5,97 mmol), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourónio (2,49 g, 5,56 mmol) e di-isopropiletilamina (2,61 mL, 14,92 mmol) em acetonitrilo (30 mL) à temperatura ambiente e tratou-se por adição gota a gota de solução de hidróxido de amónio a 28% (2,49 g, 17,98 mmol). Agitou-se a mistura resultante durante 1 hora e depois diluiu-se com água e extraiu-se para diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se para dar (2*S*)-1-((3*S*)-3-carbamoil-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo como um sólido ceroso branco.

Ilustração do Procedimento Geral 18, Procedimento Geral 18B



(2*S*,4*S*)-2-carbamoil-4-metoxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Dissolveu-se ácido (2*S*,4*S*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-metoxipirrolidina-2-carboxílico (2,9 g, 11,82 mmol) em acetonitrilo (150 mL) e arrefeceu-se num banho de gelo.

Adicionaram-se cloridrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (2,72 g, 14,19 mmol) e 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ol hidrato (2,17 g, 14,19 mmol), e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 15 horas, tornando-se límpida. Adicionou-se gota a gota hidróxido de amónio a 28% (4,93 mL, 35,5 mmol) resultando num precipitado. Após agitação durante 2 horas, concentrou-se depois a mistura, diluiu-se com água e extraiu-se para acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se para dar 100% de rendimento de (2*S*,4*S*)-2-carbamoil-4-metoxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo como um sólido ceroso branco.

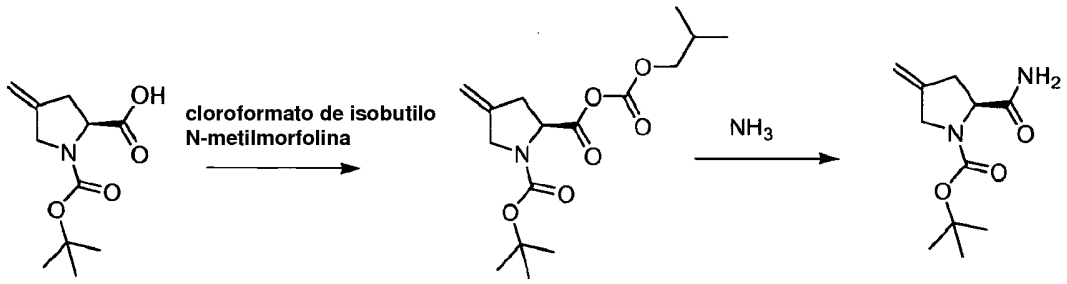
Outras amidas que podem ser preparadas utilizando o Procedimento Geral 18B incluem:

(2*S*,4*R*)-2-carbamoil-4-metoxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;

(2*S*,4*S*)-2-carbamoil-4-fluoropirroline-1-carboxilato de *terc*-butilo; e

(*S*)-5-carbamoil-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Ilustração do Procedimento Geral 18. Procedimento Geral 18C

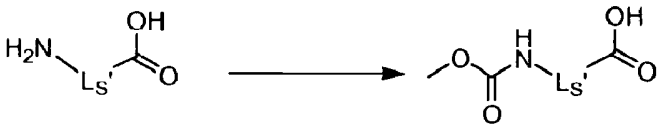


(*S*)-2-carbamoil-4-metilenopirrolidina-1-carboxilato *de terc*-butilo

Dissolveram-se ácido (*S*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-metilenopirrolidina-2-carboxílico (1,05 g, 4,48 mol) e *N*-metilmorfolina (0,64 mL, 5,83 mmol) em tetra-hidrofurano (25 mL) e arrefeceu-se a -15°C num banho de gelo seco/acetona. Adicionou-se cloroformato de isobutilo (0,65 mL, 4,93 mol) gota a gota e agitou-se a solução durante 15 minutos. Baixou-se a temperatura interna até -25°C e fez-se borbulhar amoníaco

(g) através da solução durante 2 minutos, depois transferiu-se o balão para um banho de gelo e agitou-se durante outros 20 minutos. Verteu-se a solução em salmoura e extraiu-se para acetato de etilo, secou-se sobre magnésio sulfate, filtrou-se e concentrou-se. Triturou-se este resíduo com éter/hexanos, filtrou-se e secou-se para dar 0,97 g (81%) de (*S*)-2-carbamoil-4-metilenopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo como um sólido branco.

Procedimento Geral 19

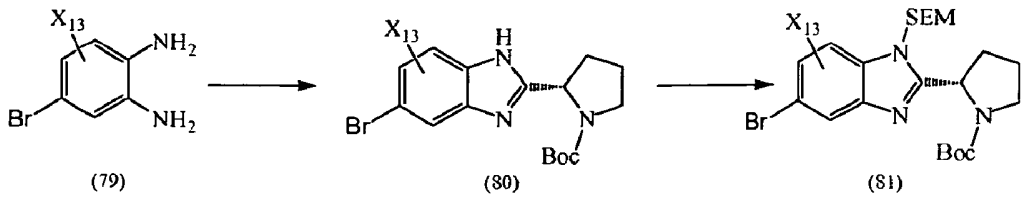


Intermediários de carbamato de aminoácido podem ser preparados utilizando o método e a ilustração geral que se mostra acima para preparar o Intermediário 2.

Os compostos seguintes podem ser preparados seguindo o Procedimento Geral 19 a partir do aminoácido apropriado:

Ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)acético;
Ácido (*S*)-2-ciclo-hexil-2-(metoxicarbonilamino)acético;
Ácido (*S*)-2-ciclopentil-2-(metoxicarbonilamino)acético;
Ácido (*S*)-2-ciclobutil-2-(metoxicarbonilamino)acético;
Ácido (*S*)-2-ciclopropil-2-(metoxicarbonilamino)acético;
Ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanóico;
Ácido (2*S*,3*R*)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanóico;
Ácido (2*S*,3*S*)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanóico;
Ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-2-((*R*)-tetra-hidrofurano-3-il)acético;
Ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-2-((*S*)-tetra-hidrofurano-3-il)acético;
Ácido (*S*)-2-(2,3-di-hidro-1*H*-inden-2-il)-2-(metoxicarbonilamino)acético;
Ácido (*S*)-3-etil-2-(metoxicarbonilamino)pentanóico; e
Ácido (*S*)-2-(etoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico.

Procedimento Geral 20



Como descrito em geral acima no Esquema XIII, as diaminas (79) pode ser convertidas em benzimidazoles (81) em dois passos.

Ilustração do Procedimento Geral 20. Procedimento Geral 20A

(*S*)-2-(6-bromo-5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A uma solução de 4-bromo-5-fluorobenzeno-1,2-diamina (1,7 g, 8,4 mmol) em DMSO (42 mL) adicionou-se ácido (*S*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (1,8 g, 8,4 mmol) seguindo-se HATU (3,5 g, 9,3 mmol) e *N*,*N*-di-isopropil-*N*-etilamina (3,7 mL, 21,1 mmol), e agitou-se a solução durante 16 horas. Diluiu-se a mistura reacional com EtOAc, lavou-se com H_2O e salmoura, secou-se (Na_2SO_4), filtrou-se e concentrou-se. Adicionou-se ácido acético (40 mL) e agitou-se a mistura a 60°C durante 4 horas. Depois, arrefeceu-se a mistura reacional e concentrou-se. Destilou-se azeotropicamente o resíduo 2 vezes com tolueno para dar produto em bruto que foi purificado por cromatografia *flash* (0-50% de EtOAc/hexano) para dar o composto do título (2,5g, 6,4 mmol, 77%).

(*S*)-2-(5-bromo-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A uma solução de (*S*)-2-(6-bromo-5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,5 g, 6,4 mol) em THF (32 mL) adicionou-se hidreto de sódio (0,27 g, 6,8 mmol) e continuou-se a agitação durante 30 minutos. Adicionou-se cloreto de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,2 mL, 6,8 mmol) e continuou-se a agitação durante 30 minutos. Adicionou-se água para extinguir a reação. Diluiu-se

a mistura com EtOAc, lavou-se com HCl 1 N, H_2O e salmoura, secou-se (Na_2SO_4), filtrou-se e concentrou-se até se obter um óleo. Purificou-se o óleo por cromatografia *flash* (0-30% de EtOAc/hexano) para dar o composto do título (2,9 g, 5,7 mmol, 89%).

Os compostos seguintes de fórmula geral (81) podem ser preparados seguindo o Procedimento Geral 20 a partir da diamina apropriada:

(*S*)-2-(5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;

(*S*)-2-(5-bromo-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;

(*S*)-2-(5-bromo-4-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;

(*S*)-2-(5-bromo-4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;

(*S*)-2-(6-bromo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;

(*S*)-2-(5-bromo-7-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;

(*S*)-2-(5-bromo-6-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;

(*S*)-2-(5-bromo-6-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato;

(*S*)-2-(5-bromo-7-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;

(*S*)-2-(5-bromo-6-metoxi-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;

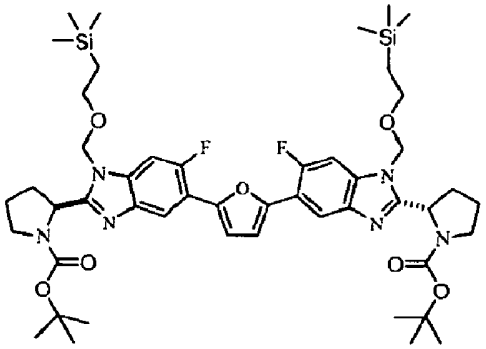
(*S*)-2-(5-bromo-7-metoxi-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo; e

(*S*)-5-bromo-2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazole-7-carboxilato de metilo.

Procedimento Geral 21

Como descrito em geral acima no Esquema XIII, compostos (81) podem ser convertidos em compostos (82.2). No Procedimento Geral 21A abaixo ilustra-se uma síntese representativa de compostos (82.2) onde X_{13} é fluoro na posição 6 da porção benzimidazole. Para ilustração conveniente, os grupos protetores SEM nos benzimidazoles são mostrados ligados a azotos particulares dos benzimidazoles. Nos Procedimentos Gerais 21A e 22A, as posições de substituição reais dos grupos SEM não foram determinadas e podem ser em qualquer azoto.

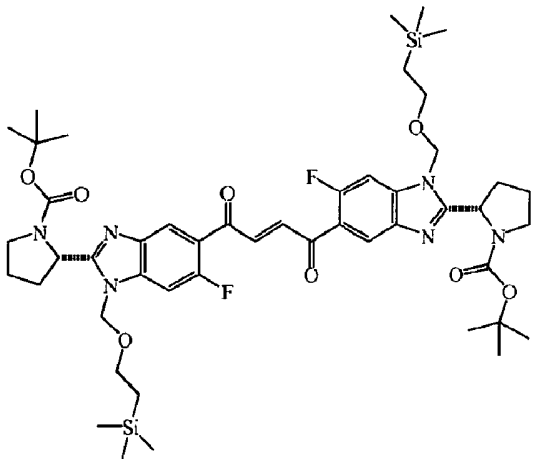
Ilustração do Procedimento Geral 21. Procedimento Geral 21A.



(2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(furan-2,5-di-il)bis(6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazole-5,2-di-il))dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

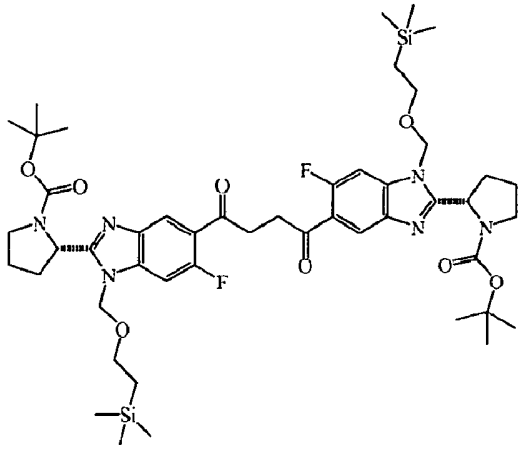
Num tubo de pressão combinaram-se (*S*)-2-(5-bromo-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg, 1,2 mmol), 2,5-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furano (186 mg, 0,6 mmol), fluoreto de césio (353 mg, 2,3 mol) e DMF (4 mL), e desgaseificou-se a mistura com N_2 gasoso durante 30 minutos. A esta mistura adicionaram-se [(*t*-Bu)$_2$PCl]$_2$PdCl$_2$ (PXPd) (15,7 mg, 0,03 mmol) e vedou-se o tubo e aqueceu-se a 100°C durante 18 horas. Diluiu-se a solução arrefecida com EtOAc, filtrou-se através de terra de diatomáceas. Lavou-se o filtrado com H_2O e salmoura, secou-se (Na_2SO_4), filtrou-se e tratou-se com 3-mercaptopropil-sílica

gel durante 30 minutos. Filtrou-se a mistura e concentrou-se o filtrado para dar produto em bruto que foi purificado por cromatografia *flash* (0-50% de EtOAc/hexano) para dar o composto do título (269 mg, 0,29 mmol, 50%).



(2*S*,2'*S*)-2,2'-{[(2*E*)-1,4-dioxobut-2-eno-1,4-di-il]bis(6-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-benzimidazole-5,2-di-il)}dipirrolidina-1-carboxilato de di-*terc*-butilo (ACD Name v12)

A uma solução de (2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(furan-2,5-di-il)bis(6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazole-5,2-di-il)dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (340 mg, 0.36 mmol) em THF (8 mL) adicionou-se Selectfluor® (bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano) (258 mg, 0,73 mmol) seguindo-se H_2O (1 mL). Agitou-se a solução durante 1 hora, diluiu-se com EtOAc, lavou-se com H_2O e salmoura, secou-se (Na_2SO_4), filtrou-se e concentrou-se para dar o composto do título.



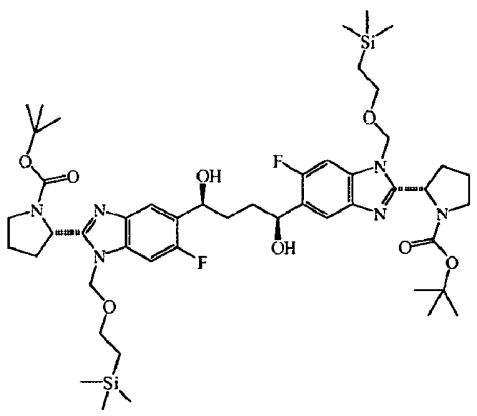
(2*S*,2'*S*)-2,2'-[(1,4-dioxobutano-1,4-di-il)bis(6-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-benzimidazole-5,2-di-il)]dipirrolidina-1-carboxilato de di-*terc*-butilo (ACD Name v12)

A uma solução de (2*S*,2'*S*)-2,2'-{[(2*E*)-1,4-dioxobut-2-eno-1,4-di-il]bis(6-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-benzimidazole-5,2-di-il)}dipirrolidina-1-carboxilato de di-*terc*-butilo (346 mg, 0,36 mmol) em EtOAc (7 mL) adicionou-se platina (3% sobre carbono) (71 mg, 0,36 mmol) e agitou-se a solução sob H_2 gasoso a 1 atm durante 2 horas. Filtrou-se a solução, lavou-se com EtOAc e concentrou-se o filtrado para dar um resíduo que foi purificado por cromatografia *flash* (0-50% de EtOAc/hexano) para dar o composto do título (269 mg, 0,28 mmol, 78%).

Procedimento Geral 22

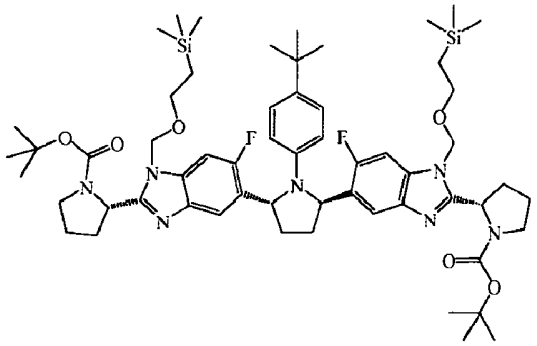
Como descrito em geral acima no Esquema XIII, compostos (82.2) podem ser convertidos em compostos (84). No Procedimento Geral 22A abaixo ilustra-se uma síntese representativa de compostos (84) onde D é 4-*terc*-butilfenilo, as estereoquímicas dos álcoois no grupo butano-1,4-di-ilo são ambas (*S*) e X_{13} é 6-fluoro. A ciclização para formar a pirrolidina pode formar a trans-pirrolidina em conjunto com quantidades variáveis da cis-pirrolidina. A cis-pirrolidina pode ser separada após desproteção (ver Procedimento Geral 23) ou após qualquer passo após a desproteção.

Ilustração do Procedimento Geral 22. Procedimento Geral 22A



(2*S*,2'*S*)-2,2'-{[(1*S*,4*S*)-1,4-di-hidroxibutano-1,4-di-il]bis(6-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-benzimidazole-5,2-di-il)}dipirrolidina-1-carboxilato de di-*terc*-butilo (ACD Name v12)

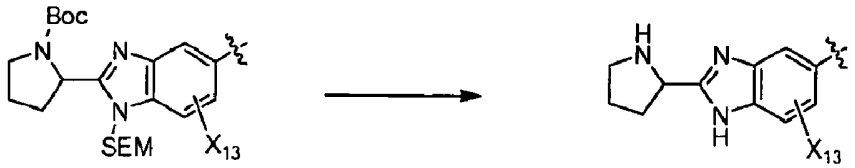
A uma solução de (*R*)-(+)-α,α-difenil-2-pirrolidinametanol (59,9 mg, 0,24 mmol) em THF (2,8 mL) adicionou-se trimetilborato (0,034 mL, 0,31 mmol) e agitou-se a solução resultante durante 90 minutos. Arrefeceu-se a solução a 0°C e adicionou-se *N*,*N*-dietilanilina-borano (0,4 mL, 2,2 mmol) em porções durante 30 minutos com agitação contínua a 0°C. Adicionou-se esta solução através de uma cânula a uma solução a 0°C de di-*terc*-butilo (2*S*,2'*S*)-2,2'-[(1,4-dioxobutano-1,4-di-il)bis(6-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-benzimidazole-5,2-di-il)]dipirrolidina-1-carboxilato (265 mg, 0,28 mmol) em THF (2,8 mL) e depois aqueceu-se até à temperatura ambiente e agitou-se durante 16 horas. Arrefeceu-se a solução a 0°C e adicionou-se CH_3OH (0,09 mL, 2,2 mmol), e aqueceu-se a solução até à temperatura ambiente e agitou-se durante 2 horas. Adicionou-se HCl 1 N e extraiu-se a solução aquosa com EtOAc. Lavaram-se os extratos combinados com salmoura, secou-se (Na_2SO_4), filtrou-se e concentrou-se. A purificação foi realizada por cromatografia *flash* (0-3% de CH_3OH/CH_2Cl_2) para dar o composto do título (248 mg, 0,26 mmol, 93%).



(2*S*,2'*S*)-2,2'-{[(2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il]bis(6-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-benzimidazole-5,2-di-il)}dipirrolidina-1-carboxilato de di-*terc*-butilo (ACD Name v12)

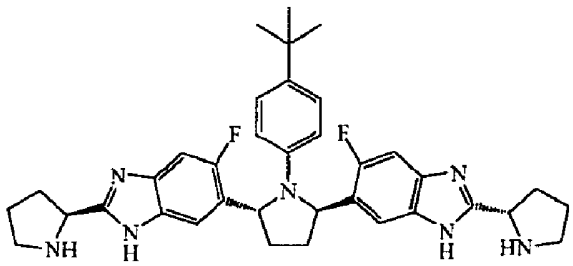
A uma solução de (2*S*,2'*S*)-2,2'-{[(1*S*,4*S*)-1,4-dihidroxybutano-1,4-di-il]bis(6-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-benzimidazole-5,2-di-il)}dipirrolidina-1-carboxilato de di-*terc*-butilo (100 mg, 0,10 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL) a -20°C adicionou-se trietilamina (0,044 mL, 0,31 mmol) seguindo-se cloreto de mesilo (0,018 mL, 0,23 mmol) e agitou-se a solução a -20°C durante 1 hora. Adicionou-se 4-*terc*-butilanilina (0,083 mL, 0,52 mol) numa porção, e deixou-se a solução aquecer até à temperatura ambiente de um dia para o outro, com agitação. Diluiu-se a solução com EtOAc, lavou-se com HCl 1 N, H_2O e salmoura, secou-se (Na_2SO_4), filtrou-se e concentrou-se. A purificação por cromatografia *flash* (0-50% de EtOAc/hexano) deu o composto do título (46 mg, 0,04 mmol, 41%).

Procedimento Geral 23. Procedimento Des-Boc/Des-SEM



A remoção simultânea de grupos protetores Boc e SEM, de acordo com a representação acima, pode ser efetuada utilizando condições padrão tais como por tratamento com um ácido, tal como HCl em solventes tais como dioxano ou metanol ou suas misturas, a uma temperatura de cerca da temperatura ambiente a cerca de 60°C. Os compostos obtidos por desproteção podem consistir de uma mistura de estereoisómeros que podem ser separados por HPLC de fase reversa. Os compostos desprotegidos obtidos podem ser isolados quer como o sal diretamente a partir da mistura reacional ou por HPLC de fase reversa quer como a base livre após neutralização, extração para solvente orgânico e isolamento padrão.

Ilustração do Procedimento Geral 23. Procedimento Geral 23A



6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il]bis {5-fluoro-2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazole} (ACD Name v12)

A uma solução de (2*S*,2'*R*)-2,2'-{[(2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il]bis(6-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-benzimidazole-5,2-di-il)}dipirrolidina-1-carboxilato de di-*terc*-butilo (44 mg, 0,04 mmol) em dioxano (1 mL) adicionou-se HCl 4 M/dioxano (1 mL, 4,0 mmol) e agitou-se a solução a 50°C durante 2 horas. Concentrou-se a solução arrefecida e colocou-se sob vácuo durante 1 hora para proporcionar o composto de título em bruto que foi utilizado sem qualquer purificação.

A lista de diaminas seguinte
4-bromo-3-metilbenzeno-1,2-diamina;
5-bromo-3-fluorobenzeno-1,2-diamina;
4-bromo-3-fluorobenzeno-1,2-diamina;
4-bromo-3-clorobenzeno-1,2-diamina; e
4-bromo-5-fluorobenzeno-1,2-diamina.
pode ser submetida a uma sequência de Procedimentos Gerais 20/20A, 21/21A, 22/22A, 23/23A para dar os compostos seguintes:

6,6'-[1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il]bis{4-fluoro-2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazole} (ACD Name v12);

6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il]bis{7-fluoro-2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazole} (ACD Name v12);

6,6'-[(2*R*,5*S*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il]bis{7-fluoro-2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazole} (ACD Name v12);

6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il]bis{7-cloro-2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazole} (ACD Name v12);
6,6'-[(2*R*,5*S*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il]bis{7-cloro-2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazole} (ACD Name v12);
6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il]bis(7-metil-2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazole} (ACD Name v12);
6,6'-[(2*R*,5*S*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il]bis{7-metil-2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazole} (ACD Name v12);
6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[3-fluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis{5-fluoro-2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazole} (ACD Name v12);
6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis{5-fluoro-2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazole} (ACD Name v12); e
6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis{5-fluoro-2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazole} (ACD Name v12).

Exemplos

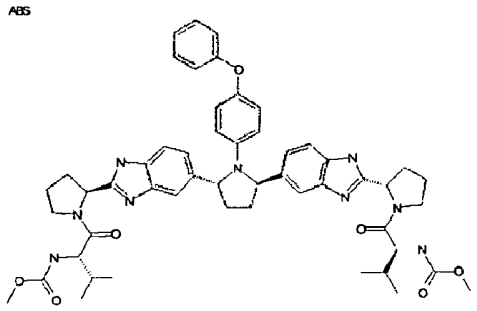
Apenas o composto de exemplo 3.52 é parte do presente invento. Os outros compostos de exemplo são fornecidos como comparativos.

Os compostos dos Exemplos 1.1-1.8 seguintes podem ser preparados a partir das pirrolidinas substituídas listadas apropriadas seguindo os métodos do Procedimento Geral 8.1, Procedimento Geral 9C (Níquel de Raney) e Procedimento Geral 10B.

Pirrolidinas:

(2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-fenoxifenil)pirrolidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)fenil)piridin-2(1H)-ona;
(2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina;

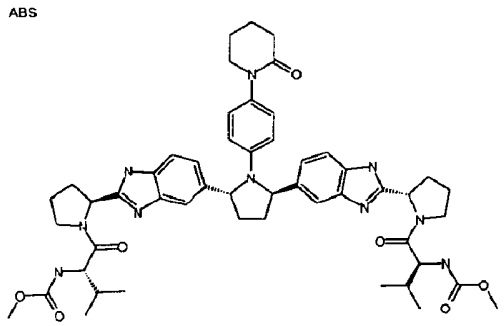
4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoropiridina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4,4-difluoropiperidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fluoropiperidina;
(2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-((3-etiloxetan-3-il)metoxi)fenil)pirrolidina; e
(1*R*,5*S*)-3-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.2.0]heptano.



Exemplo 1.1

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

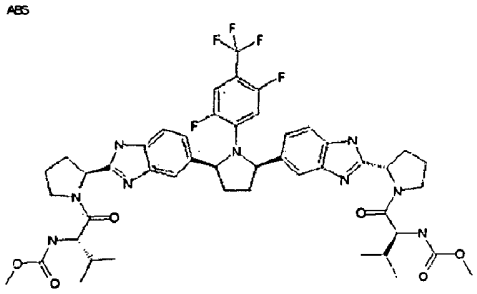
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,78-0,91 (m, 12H) 1,70 (d, *J* = 6,83 Hz, 2H) 1,86-1,96 (m, 2H) 1,99 (d, *J* = 2,17 Hz, 4H) 2,15-2,25 (m, 4H) 2,55-2,61 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,82 (s, 4H) 4,06 (t, *J* = 8,40 Hz, 2H) 5,13 (t, *J* = 7,26 Hz, 2H) 5,35-5,43 (m, 2H) 6,35 (d, *J* = 9,11 Hz, 2H) 6,62-6,69 (m, 2H) 6,71 (d, *J* = 8,02 Hz, 2H) 6,93 (t, *J* = 7,43 Hz, 1H) 7,08 (t, *J* = 9,43 Hz, 2H) 7,18-7,25 (m, 3H) 7,27-7,34 (m, 3H) 7,39 (d, *J* = 8,13 Hz, 1H) 7,47 (d, *J* = 8,02 Hz, 1H) 12,05 (d, *J* = 12,04 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 924,4 $(M+H)^+$.



Exemplo 1.2

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

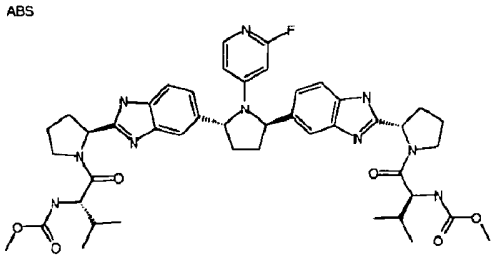
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,76-0,92 (m, 12H) 1,66-1,76 (m, 6H) 1,91 (dd, *J* = 13,61, 7,54 Hz, 2H) 1,95-2,04 (m, 4H) 2,20 (dd, *J* = 16,26, 3,80 Hz, 6H) 2,58-2,64 (m, 2H) 3,39-3,45 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,82 (s, 4H) 4,02-4,09 (m, 2H) 5,09-5,19 (m, 2H) 5,35-5,43 (m, 2H) 6,29 (d, *J* = 8,89 Hz, 2H) 6,70-6,78 (m, 2H) 7,07 (d, *J* = 8,13 Hz, 2H) 7,22 (s, 1H) 7,29 (d, *J* = 8,35 Hz, 2H) 7,33 (s, 1H) 7,38 (d, *J* = 8,35 Hz, 1H) 7,47 (d, *J* = 8,13 Hz, 1H) 12,04 (s, 2H); MS (ESI+) *m/z* 929,5 $(M+H)^+$.



Exemplo 1.3

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

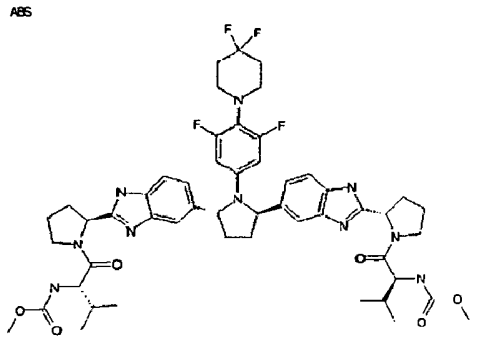
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,76-0,94 (m, 12H) 1,83-2,07 (m, 8H) 2,14-2,28 (m, 4H) 2,35-2,45 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,75-3,94 (m, 4H) 4,07 (dd, *J* = 8,19, 4,93 Hz, 2H) 5,19 (dd, *J* = 31,50, 3,74 Hz, 4H) 6,48-6,61 (m, 1H) 7,20-7,35 (m, 5H) 7,40-7,46 (m, 1H) 7,49-7,56 (m, 2H) 7,58-7,65 (m, 1H) 12,12 (d, *J* = 4,66 Hz, 2H); MS (APCI+) *m/z* 936,24 $(M+H)^+$.



Exemplo 1.4

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

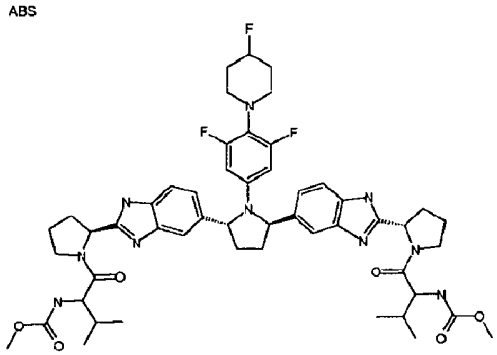
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77-0,91 (m, 12H) 1,32 (td, *J* = 14,99, 7,43 Hz, 1H) 1,53 (dt, *J* = 21,23, 6,63 Hz, 1H) 1,74 (dd, *J* = 11,93, 6,07 Hz, 2H) 1,86-2,05 (m, 6H) 2,14-2,23 (m, 4H) 3,54 (s, 6H) 3,77-3,96 (m, 4H) 4,05-4,10 (m, 2H) 5,11-5,18 (m, 2H) 5,45-5,59 (m, 2H) 5,79 (s, 1H) 6,18-6,23 (m, 1H) 7,03-7,13 (m, 2H) 7,23 (s, 1H) 7,29 (d, *J* = 8,35 Hz, 2H) 7,34 (d, *J* = 1,52 Hz, 1H) 7,42 (d, *J* = 8,35 Hz, 1H) 7,47-7,56 (m, 2H) 12,11 (s, 2H); MS (ESI+) *m/z* 851,3 $(M+H)^+$.



Exemplos 1.5

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

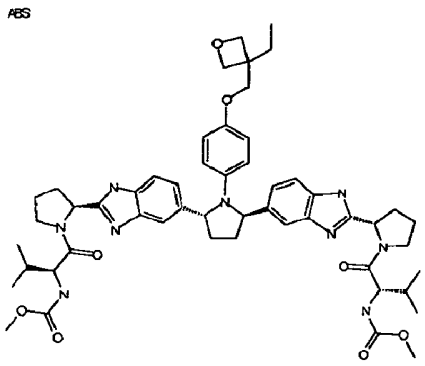
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,74-0,93 (m, 12H) 1,63-1,74 (m, 2H) 1,85-2,06 (m, 12H) 2,19 (dd, *J* = 9,49, 5,37 Hz, 4H) 2,86-2,96 (m, 4H) 3,54 (s, 6H) 3,76-3,86 (m, 4H) 4,07 (t, *J* = 8,24 Hz, 2H) 5,09-5,20 (m, 2H) 5,33-5,42 (m, 2H) 5,92 (d, *J* = 12,90 Hz, 2H) 7,07 (t, *J* = 7,37 Hz, 2H) 7,21 (s, 1H) 7,26-7,33 (m, 3H) 7,41 (d, *J* = 8,13 Hz, 1H) 7,49 (d, *J* = 8,13 Hz, 1H) 12,08 (d, *J* = 12,90 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 987,5 $(M+H)^+$.



Exemplo 1.6

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

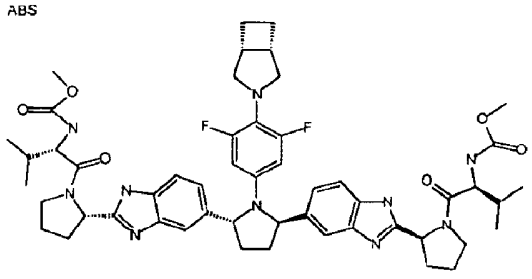
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,74-0,91 (m, 12H) 1,63-1,71 (m, 6H) 1,76-1,97 (m, 4H) 1,98-2,07 (m, 4H) 2,14-2,23 (m, 4H) 2,71-2,78 (m, 2H) 2,90-3,00 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,82 (s, 4H) 4,06 (t, *J* = 8,73 Hz, 2H) 4,58-4,78 (m, 1H) 5,11-5,18 (m, 2H) 5,33-5,43 (m, 2H) 5,90 (d, *J* = 12,69 Hz, 2H) 7,07 (t, *J* = 7,37 Hz, 2H) 7,20 (s, 1H) 7,26-7,32 (m, 3H) 7,41 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H) 7,49 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H) 12,07 (d, *J* = 16,48 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 969,5 $(M+H)^+$.



Exemplo 1.7

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

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,26-11,98 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,2, 1H), 7,37 (d, J = 8,2, 1H), 7,33-7,18 (m, 4H), 7,05 (t, J = 8,1, 2H), 6,62-6,53 (m, 2H), 6,26 (d, J = 8,8, 2H), 5,40-5,30 (m, 2H), 5,17-5,08 (m, 2H), 4,29 (d, J = 5,7, 2H), 4,22 (d, J = 5,8, 2H), 4,06 (t, J = 8,3, 2H), 3,86-3,75 (m, 6H), 3,53 (s, 6H), 2,54 (s, 2H), 2,24-2,12 (m, 4H), 2,06-1,83 (m, 6H), 1,75-1,62 (m, 4H), 0,91-0,74 (m, 15H); MS (ESI+)m/z 946,5 $(M+H)^+$.



Exemplo 1.8

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{4-[(1*R*,5*S*)-3-azabiciclo[3.2.0]hept-3-il]-3,5-difluorofenil}-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

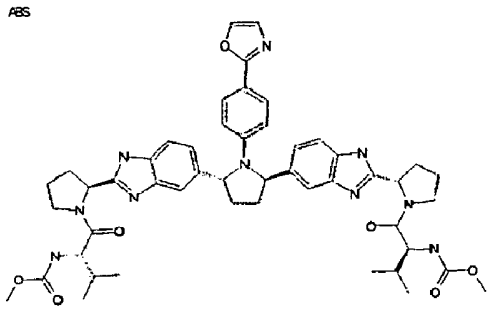
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,82 (s, 12H) 1,61 (s, 3H) 1,71 (d, 2H) 1,97 (m, 9H) 2,20 (s, 2H) 2,74-2,78 (m, 2H) 2,85 (s, 5H) 3,53 (s, 6H) 3,82 (s, 3H) 4,06 (s, 2H) 5,14 (s, 2H) 5,38 (s, 2H) 5,91 (s, 2H) 7,09 (s, 1H) 7,37 (m, 6H) 7,63 (s, 1H) 7,88 (s, 1H) 12,05 (s, 2H); MS (ESI+) *m/z* 963,5 $(M+H)^+$, (ESI-) *m/z* 961,4 $(M-H)^-$.

Os compostos dos Exemplos 2.1-2.17 seguintes podem ser preparados a partir das pirrolidinas substituídas listadas apropriadas seguindo os métodos do Procedimento Geral 8.1, Procedimento Geral 9D (PtO_2) e Procedimento Geral 10B.

Pirrolidinas:

2-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)fenil)oxazole;
(2*R*,5*R*)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidina;
(2*R*,5*R*)-1-(4-(1,3-dioxan-5-iloxi)fenil)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidina;
(2*R*,5*R*)-1-(4-((1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidina;
(2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-((3-etiloxetan-3-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)pirrolidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,3,5,6-tetrafluorofenil)piperidina;
(2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)pirrolidina (obtida por oxidação com mCPBA de (2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(3-fluoro-4-(metiltio)fenil)pirrolidina);
4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-*terc*-butil-2-fluoroanilina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-metilpiperidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(3-fenilpropil)piperidina;
8-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-8-azaspiro[4.5]decano;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(naftalen-2-il)piperidina;

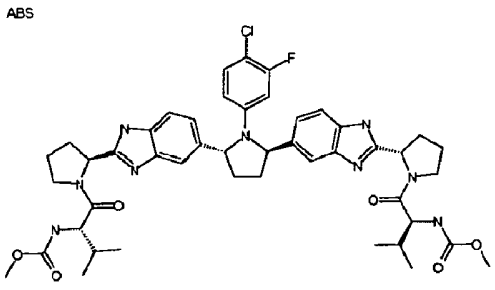
2-(1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)piperidin-4-il)piridina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(4-(trimetilsilil)fenil)piperidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(naftalen-1-il)piperidina;
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-3,5-dimetilpiperidina; e
1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina.



Exemplo 2.1

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

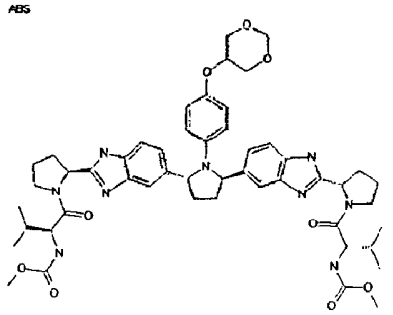
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,74-0,91 (m, 12H) 1,70-1,79 (m, 2H) 1,89 (ddd, *J* = 14,20, 7,05, 6,94 Hz, 2H) 1,95-2,04 (m, 4H) 2,13-2,23 (m, 4H) 2,55-2,61 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,77-3,84 (m, 4H) 4,05 (t, *J* = 8,67 Hz, 2H) 5,09-5,18 (m, 2H) 5,46-5,54 (m, 2H) 6,45 (d, *J* = 8,89 Hz, 2H) 7,08 (t, *J* = 7,75 Hz, 2H) 7,13 (s, 1H) 7,23 (s, 1H) 7,28 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H) 7,33 (s, 1H) 7,39 (d, *J* = 8,13 Hz, 1H) 7,45-7,56 (m, 3H) 7,94 (s, 1H) 12,06 (s, 2H); MS (ESI+) *m/z* 899,4 $(M+H)^+$.



Exemplo 2.2

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

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77-0,90 (m, 12H) 1,66-1,78 (m, 2H) 1,88-1,95 (m, 2H) 1,96-2,06 (m, 4H) 2,15-2,24 (m, 4H) 2,54-2,60 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,79-3,86 (m, 4H) 4,06 (t, *J* = 8,46 Hz, 2H) 5,10-5,18 (m, 2H) 5,37-5,45 (m, 2H) 6,16 (dd, *J* = 9,49, 2,01 Hz, 1H) 6,22 (dd, *J* = 13,55, 2,06 Hz, 1H) 7,00-7,11 (m, 3H) 7,22 (s, 1H) 7,28 (d, *J* = 8,57 Hz, 2H) 7,32 (s, 1H) 7,40 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H) 7,47 (d, *J* = 8,13 Hz, 1H) 12,07 (d, *J* = 2,93 Hz, 2H); MS (APCI+) *m/z* 884 $(M+H)^+$.

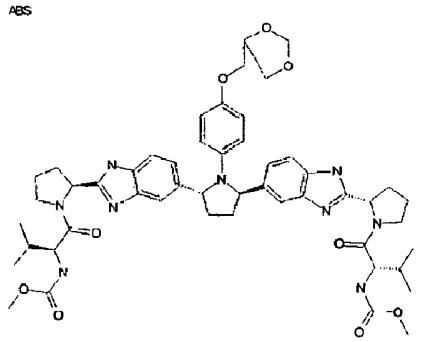


Exemplo 2.3

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

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,28-11,98 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,32-7,23 (m, 3H), 7,2 (s, 1H), 7,12-7,01 (m, 2H), 6,62-6,51 (m, 2H), 6,24 (d, *J*

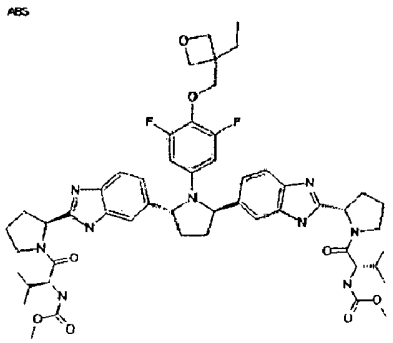
= 8,9, 2H), 5,40-5,27 (m, 2H), 5,18-5,09 (m, 2H), 4,72 (d, *J* = 6,1, 1 B), 4,67 (d, *J* = 6,2, 1H), 4,06 (t, *J* = 8,4, 2H), 4,01-3,75 (m, 7H), 3,68-3,58 (m, 2H), 3,52 (d, *J* = 15,9, 6H), 2,28-1,83 (m, 12H), 1,74-1,62 (m, 2H), 0,93-0,73 (m, 12H); MS (ESI+) *m/z* 934,5 $(M+H)^+$.



Exemplo 2.4

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

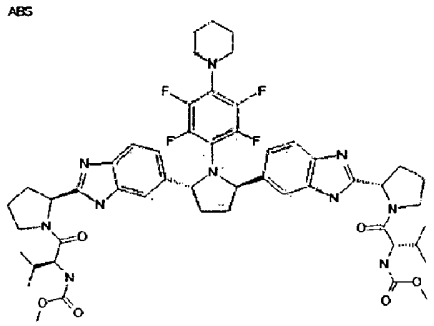
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,27-11,95 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,32-7,22 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,03 (t, *J* = 7,4, 2H), 6,59-6,47 (m, 2H), 6,23 (d, *J* = 8,8, 2H), 5,39-5,27 (m, 2H), 5,16-5,04 (m, 2H), 4,83 (d, *J* = 2,6, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 4,04 (t, *J* = 8,3, 2H), 3,88 (t, *J* = 7,5, 1H), 3,83-3,67 (m, 6H), 3,57-3,47 (m, 7H), 2,29-1,80 (m, 12H), 1,74-1,60 (m, 2H), 0,93-0,71 (m, 12H); MS (ESI+) *m/z* 934,4 $(M+H)^+$.



Exemplo 2.5

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-{4-[(3-etiloxetan-3-il)metoxi]-3,5-difluorofenil}-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

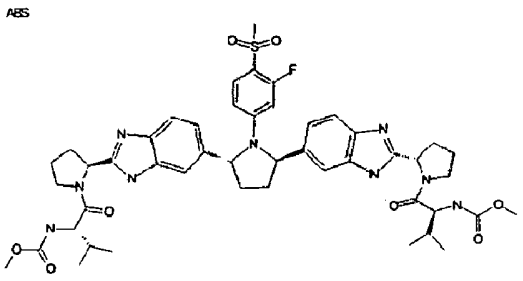
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,30-12,02 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,3, 1H), 7,40 (d, J = 8,3, 1H), 7,34-7,16 (m, 4H), 7,06 (t, J = 7,0, 2H), 5,98 (d, J = 12,3, 2H), 5,46-5,30 (m, 2H), 5,24-5,05 (m, 2H), 4,29 (d, J = 5,5, 2H), 4,21 (d, J = 5,8, 2H), 4,05 (t, J = 8,2, 2H), 3,90-3,72 (m, 6H), 3,52 (s, 6H), 2,27-1,81 (m, 12H), 1,73-1,60 (m, 4H), 0,91-0,69 (m, 15H); MS (ESI+) m/z 982,4 $(M+H)^+$.



Exemplo 2.6

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(6-{(2*R*,5*R*)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-6-il}-1-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

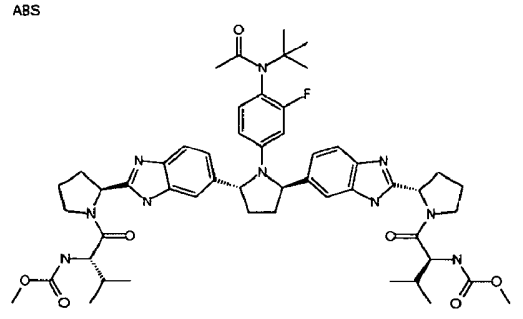
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,10 (dd, J = 58,0, 37,7, 2H), 7,52-7,21 (m, 6H), 7,07 (t, J = 8,1, 2H), 5,52-5,29 (m, 2H), 5,17-5,03 (m, 2H), 4,12-3,93 (m, 2H), 3,88-3,66 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,87-2,71 (m, 4H), 2,27-1,76 (m, 14H), 1,50-1,32 (m, 6H), 0,93-0,70 (m, 12H); MS (ESI+) m/z 987,3 $(M+H)^+$.



Exemplo 2.7

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,81-0,97 (m, 12H), 1,30 (s, 2H), 1,82 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 1,90-2,35 (m, 12H), 3,60 (s, 6H), 3,88 (s, 3H), 4,13 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,20 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 5,62 (s, 2H), 6,26-6,40 (m, *J* = 9,5 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,32-7,45 (m, 4H), 7,49 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 12,16 (s, 2H); MS (ESI+) *m/z* 928,4 $(M+H)^+$, (ESI-) *m/z* 926,3 $(M-H)^-$.

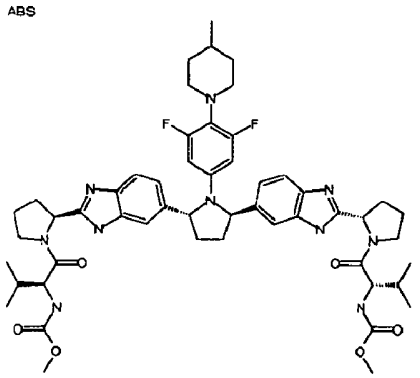


Exemplo 2.8

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-{4-[acetil(*terc*-butil)amino]-3-fluorofenil}-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

A partir de 4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-*terc*-butil-2-fluoroanilina, o produto inicial da sequência delineada acima foi {(2*S*)-1-

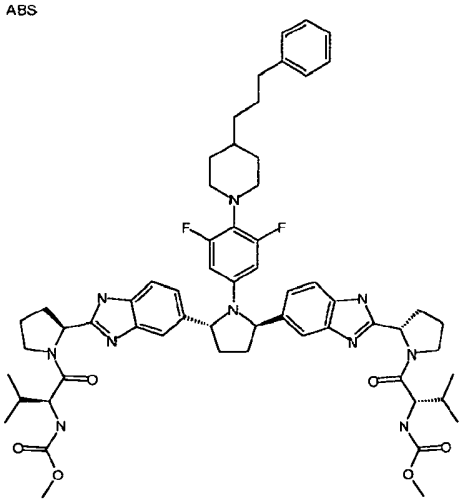
[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(*terc*-butilamino)-3-fluorofenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (ACD Name v12). O grupo *N*-acetilo foi adicionado por reação com anidrido acético/piridina para proporcionar o composto do título. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,73-0,90 (m, 12H), 1,13 (d, *J* = 5,20 Hz, 9H), 1,37-1,44 (m, 4H), 1,62-1,72 (m, 2H), 1,92-2,02 (m, 9H), 2,10-2,26 (m, 5H), 2,51-2,58 (m, 2H), 3,52 (s, 6H), 3,73-3,85 (m, 4H), 3,98-4,12 (m, 2H), 5,09-5,17 (m, 2H), 5,36-5,48 (m, 3H), 6,08-6,18 (m, 3H), 6,74-6,87 (m, 1H), 7,08 (dd, *J* = 13,72, 8,29 Hz, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,24-7,31 (m, 4H), 7,40 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,13 Hz, 1H), 12,01 (s, 1H), 12,17 (s, 1H); MS (ESI+) *m/z* 964 $(M+H)^+$.



Exemplo 2.9

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(4-metilpiperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

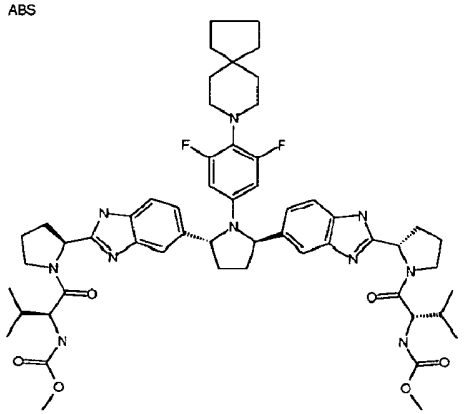
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,75-0,90 (m, 12H), 1,05-1,18 (m, 2H), 1,24-1,37 (m, 2H), 1,45-1,54 (m, 2H), 1,62-1,73 (m, 2H), 1,84-2,05 (m, 7H), 2,12-2,25 (m, 5H), 2,69-2,81 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 3,77-3,86 (m, 4H), 4,05 (t, *J* = 8,35 Hz, 2H), 5,10-5,18 (m, 2H), 5,35 (q, *J* = 7,34 Hz, 2H), 5,87 (d, *J* = 12,69 Hz, 2H), 7,02-7,10 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,24-7,32 (m, 3H), 7,39 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,13 Hz, 1H), 12,06 (d, *J* = 20,93 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 966 $(M+H)^+$.



Exemplo 2.10

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(3-fenilpropil)piperidin-1-il]fenil}-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

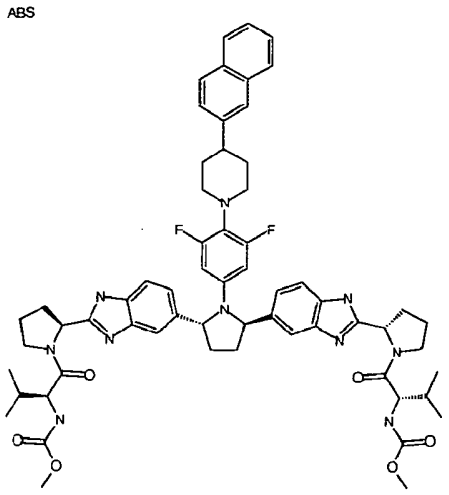
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,72-0,95 (m, 12H), 1,00-1,31 (m, 9H), 1,46-1,59 (m, 4H), 1,61-1,79 (m, 2H), 1,83-2,08 (m, 6H), 2,11-2,27 (m, 4H), 2,77 (s, 4H), 3,54 (s, 6H), 3,82 (s, 4H), 4,06 (t, *J* = 8,46 Hz, 2H), 5,08-5,19 (m, 2H), 5,28-5,46 (m, 2H), 5,88 (d, *J* = 12,79 Hz, 2H), 7,01-7,10 (m, 2H), 7,10-7,33 (m, 9H), 7,40 (d, *J* = 8,13 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,13 Hz, 1H), 11,71-12,51 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1069 $(M+H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 1067 $(M-H)^-$.



Exemplo 2.11

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(8-azaspiro[4.5]dec-8-il)-3,5-difluorofenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,73-0,93 (m, 12H), 1,29-1,43 (m, 9H), 1,52 (t, *J* = 6,83 Hz, 5H), 1,68 (s, 2H), 1,81-2,08 (m, 6H), 2,10-2,26 (m, 4H), 2,75 (s, 4H), 3,54 (s, 6H), 3,82 (s, 4H), 4,06 (t, *J* = 8,40 Hz, 2H), 5,09-5,19 (m, 2H), 5,29-5,46 (m, 2H), 5,88 (d, *J* = 12,58 Hz, 2H), 7,03-7,11 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,25-7,33 (m, 3H), 7,40 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 11,63-12,57 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1005 $(M+H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 1003 $(M-H)^-$.

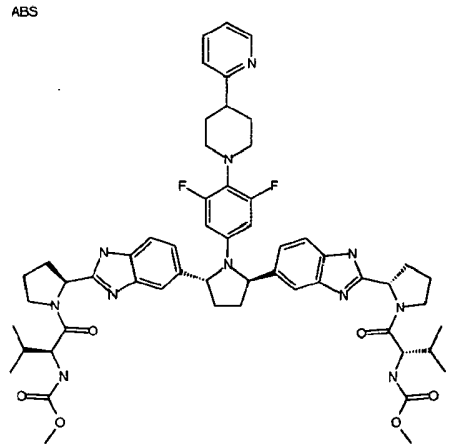


Exemplo 2.12

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(2-naftil)piperidin-1-il]fenil}-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,76-0,91 (m, 12H), 1,24 (d, *J* = 2,28 Hz, 2H), 1,63-2,08 (m, 12H), 2,20 (s, 4H), 2,86-3,19 (m, 5H), 3,53 (s, 6H), 3,82 (s, 4H), 4,06 (t, *J* = 8,29

Hz, 2H), 5,10-5,22 (m, 2H), 5,32-5,48 (m, 2H), 5,93 (d, *J* = 12,90 Hz, 2H), 7,03-7,16 (m, 2H), 7,19-7,36 (m, 4H), 7,39-7,55 (m, 5H), 7,69-7,89 (m, 4H), 11,71-12,63 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1077 $(M+H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 1075 $(M-H)^-$.

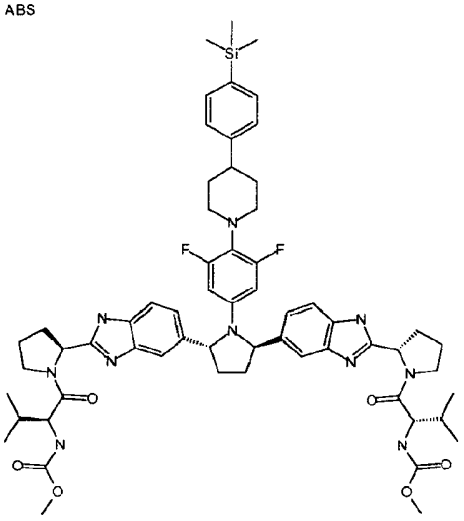


Exemplo 2.13

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-]-{3,5-difluoro-4-[4-(piridin-2-il)piperidin-1-il]fenil}-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,71-1,02 (m, 12H), 1,62-1,83 (m, 6H), 1,81-2,08 (m, 7H), 2,10-2,29 (m, 4H), 2,47-2,63 (m, 2H), 2,81-3,07 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,82 (s, 4H), 4,06 (t, *J* = 8,89 Hz, 2H), 5,10-5,21 (m, 2H), 5,31-5,47 (m, 2H), 5,91 (d, *J* = 12,69 Hz, 2H), 7,04-7,13 (m, 2H), 7,14-7,20 (m, 1H), 7,20-7,34 (m, 5H), 7,41 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,35 Hz, 1H), 7,62-7,72 (m, 1H), 8,45 (d, *J* = 4,55 Hz, 1H), 11,74-12,57 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1028 $(M+H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 1026 $(M-H)^-$.

ABS

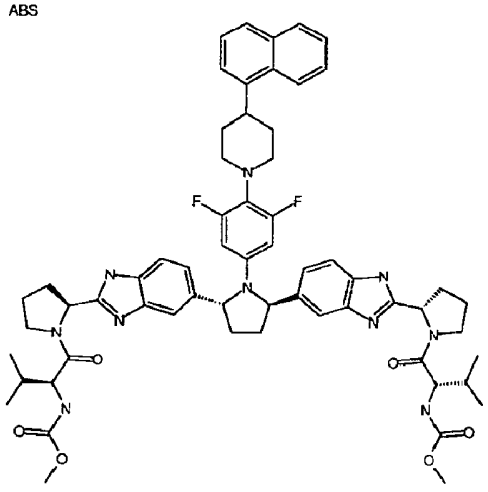


Exemplo 2.14

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-{4-[4-(trimetilsilil)fenil]piperidin-1-il}fenil)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,20 (s, 9H), 0,74-0,94 (m, 12H), 1,59-1,75 (m, 6H), 1,83-2,09 (m, 7H), 2,13-2,29 (m, 4H), 2,44-2,59 (m, 2H), 2,84-3,15 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,82 (s, 4H), 4,06 (t, *J* = 8,46 Hz, 2H), 5,15 (d, *J* = 3,04 Hz, 2H), 5,31-5,47 (m, 2H), 5,92 (d, *J* = 12,79 Hz, 2H), 7,04-7,14 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 7,92 Hz, 3H), 7,27-7,37 (m, 3H), 7,37-7,45 (m, 3H), 7,50 (d, *J* = 8,02 Hz, 1H), 12,10 (d, *J* = 17,57 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1099 $(M+H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 1097 $(M-H)^-$.

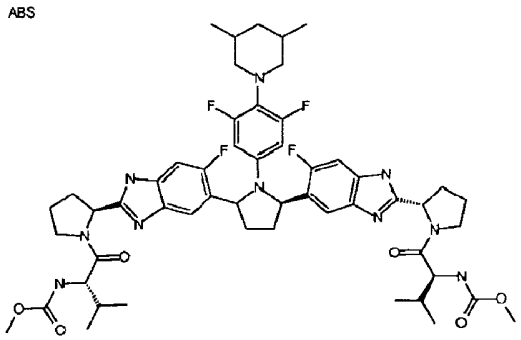
ABS



Exemplo 2.15

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(1-naftil)piperidin-1-il]fenil}-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,74-0,94 (m, 12H), 1,64-2,05 (m, 12H), 2,13-2,29 (m, 3H), 2,45-2,62 (m, 2H), 2,90-3,01 (m, *J* = 11,06 Hz, 2H), 3,08-3,25 (m, 2H), 3,53 (s, 6H), 3,82 (s, 4H), 4,06 (t, *J* = 8,29 Hz, 2H), 5,08-5,23 (m, 2H), 5,32-5,52 (m, 2H), 5,94 (d, *J* = 12,69 Hz, 2H), 7,04-7,17 (m, 2H), 7,20-7,37 (m, 4H), 7,38-7,59 (m, 6H), 7,75 (d, *J* = 8,35 Hz, 1H), 7,86-7,95 (m, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 1 1,61-12,69 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1077 $(M+H)^+$; (ESI-) *m/z* 1075 $(M-H)^-$.

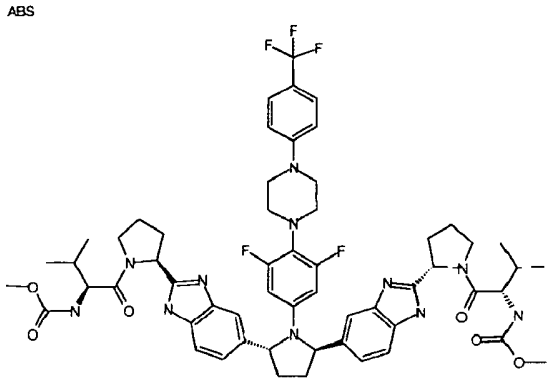


Exemplo 2.16

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(5*R*)-1-[4-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil]-5-{6-fluoro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,64-0,94 (m, 18H) 1,56-1,73 (m, 4H) 1,75-1,93 (m, 6H) 1,95-2,06 (m, 6H) 2,12-2,26 (m, 4H) 2,69-2,79 (m, 1H) 3,20-3,29 (m, 1H) 3,53 (s, 6H) 3,74-3,89 (m, 4H) 3,97-4,10 (m, 2H) 5,05-5,19 (m, 2H) 5,48-5,62 (m, 2H) 5,87 (dd, *J* = 11,49, 7,92 Hz, 2H) 7,02 (dd, *J* = 3,90, 1,95 Hz, 1H) 7,12 (d, *J* = 6,83 Hz, 1H) 7,26-7,37 (m, 3H) 7,40 (dd, *J* =

11,11, 6,02 Hz, 1H) 12,08-12,16 (m, 1H) 12,23-12,31 (m, 1H); MS (APCI+) *m/z* 1016 $(M+H)^+$.



Exemplo 2.17

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

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,69-0,96 (m, 14H) 1,10-1,29 (m, 2H) 1,69 (m, 2H) 1,99 (m, 4H) 2,20 (m, 2H) 2,99 (m, 6H) 3,22-3,26 (m, 6H) 3,54 (s, 6H) 3,82 (m, 6H) 5,15 (m, 2H) 5,39 (m, 2H) 5,95 (m, 2H) 7,03 (d, *J* = 8,78 Hz, 2H) 7,22 (m, 2H) 7,24-7,36 (m, 2H) 7,40-7,56 (m, 4H) 12,06 (s, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1096,4, (ESI-) *m/z* 1094,3.

Os compostos dos Exemplos 3.1-3.51 seguintes podem ser preparados a partir dos intermediários listados apropriados seguindo os métodos dos Procedimentos Gerais 12/12A.

Aminas intermediárias:

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(piridin-2-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazole);

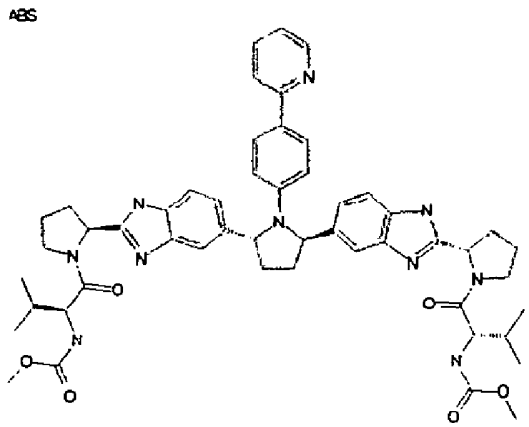
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-clorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(bifenil-4-il)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-*6,6'*-((*2R,5R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S,S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((2*S*,4*S*)-4-metoxipirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S,S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((2*S*,4*S*)-4-fluoropirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S,S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-]-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((2*S*,4*S*)-4-fluoropirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S,S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((2*S*,4*S*)-4-metoxipirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S,S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((2*S*,4*S*)-4-fluoropirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*S*,5*S*)-1-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3-fluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3-fluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((3*S*)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(S)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)feni)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-indolin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-4-metilenopirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*,*S*,*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((2*S*,3a*S*,6a*S*)-octa-hidrociclopenta[*b*]pirrol-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*,*S*,*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((2*S*,3a*S*,6a*S*)-octa-hidrociclopenta[*b*]pirrol-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis{5-fluoro-2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazole} (ACD Name v12);
(*S*,*S*,*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((2*S*,3a*S*,6a*S*)-octa-hidrociclopenta[*b*]pirrol-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(3-(trimetilsilil)fenil)piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-(3,4-difluorofenil)plperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-(3,5-difluorofenil)piperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*S*,5*R*)-1-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);

(*S*)-6,6'-((2*S*,5*R*)-1-(2-(piperidin-1-il)pirimidin-5-il)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-(2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*S*,5*S*)-1-(4-(4-(2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole); e
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole).

Ácidos intermediários:

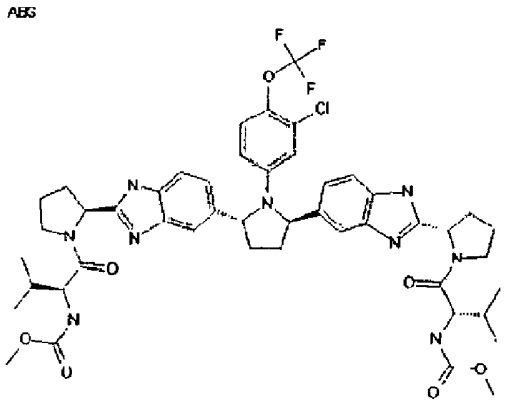
Ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico;
Ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)acético;
Ácido (*S*)-2-ciclo-hexil-2-(metoxicarbonilamino)acético;
Ácido (*S*)-2-ciclopentil-2-(metoxicarbonilamino)acético;
Ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanóico;
Ácido (2*S*,3*R*)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanóico;
Ácido (2*S*,3*S*)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanóico;
Ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-2-((*R*)-tetra-hidrofurano-3-il)acético;
Ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-2-((*S*)-tetra-hidrofurano-3-il)acético;
Ácido (*S*)-2-(2,3-di-hidro-1*H*-inden-2-il)-2-(metoxicarbonilamino)acético;
Ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)acético;
Ácido 2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbut-2-enóico;
Ácido (*S*)-tetra-hidrofurano-2-carboxílico;
Ácido (*S*)-3-etil-2-(metoxicarbonilamino)pentanóico; e
Ácido (*S*)-2-(etoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico.



Exemplo 3.1

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

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,28-11,98 (m, 2H), 8,42 (d, *J* = 4,4, 1H), 7,70-7,56 (m, 4H), 7,46 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,30-7,20 (m, 3H), 7,16-7,02 (m, 3H), 6,42 (d, *J* = 8,7, 2H), 5,56-5,42 (m, 2H), 5,18-5,06 (m, 2H), 4,03 (t, *J* = 9,3, 2H), 3,88-3,73 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 2,25-1,62 (m, 14H), 0,92-0,67 (m, 12H); MS (ESI+) *m/z* 909,5 $(M+H)^+$.

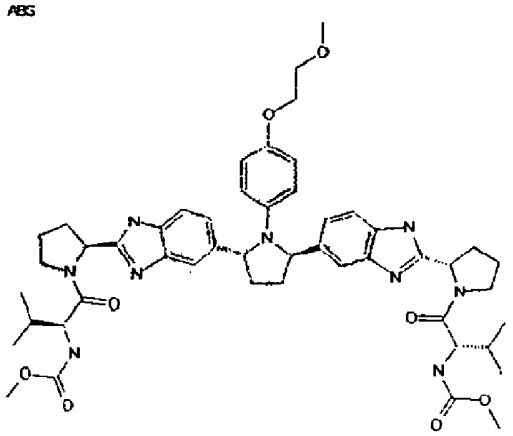


Exemplo 3.2

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-

il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

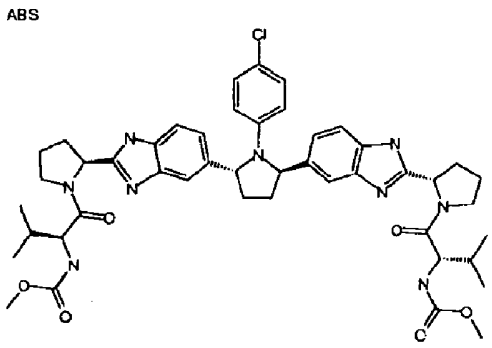
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,31-12,01 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,34-7,17 (m, 4H), 7,15-6,99 (m, 3H), 6,44 (s, 1H), 6,30 (d, *J* = 8,9, 1H), 5,55-5,37 (m, 2H), 5,19-5,04 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 7,8, 2H), 3,89-3,73 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 2,28-1,79 (m, 12H), 1,77-1,59 (m, 2H), 0,92-0,64 (m, 12H); MS (ESI+) *m/z* 950,4 $(M+H)^+$.



Exemplo 3.3

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

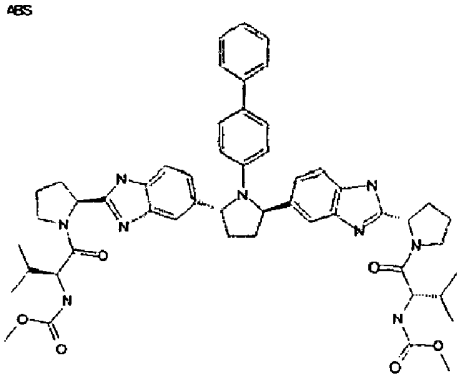
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,27-11,97 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,7, 1H), 7,33-7,25 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,12-7,00 (m, 2H), 6,58-6,47 (m, 2H), 6,24 (d, *J* = 9,0, 2H), 5,40-5,27 (m, 2H), 5,19-5,08 (m, 2H), 4,06 (t, *J* = 8,3, 2H), 3,88-3,76 (m, 6H), 3,54 (s, 6H), 3,51-3,45 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,26-1,83 (m, 12H), 1,75-1,64 (m, 2H), 0,93-0,74 (m, 12H); MS (ESI+) *m/z* 906,4 $(M+H)^+$.



Exemplo 3.4

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

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,05 (s, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,31 -7,22 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,03 (t, *J* = 8,2, 2H), 6,94-6,83 (m, 2H), 6,29 (d, *J* = 9,1, 2H), 5,42-5,32 (m, 2H), 5,16-5,04 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,4, 2H), 3,85-3,75 (m, 4H), 3,51 (s, 6H), 2,25-1,58 (m, 14H), 0,90-0,73 (m, 12H); MS (ESI+) *m/z* 866,4 $(M+H)^+$.

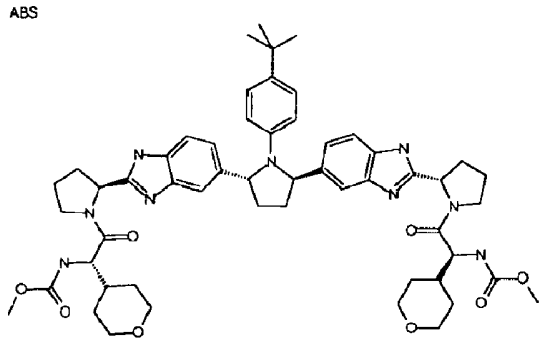


Exemplo 3.5

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

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,11-11,66 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,43-7,33 (m, 4H), 7,32-7,19 (m, 7H), 7,17-7,06

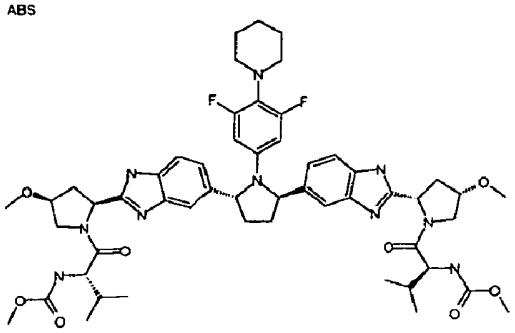
(m, 3H), 6,43 (d, *J* = 8,8, 2H), 5,52-5,41 (m, 2H), 5,18-5,09 (m, 2H), 4,05 (t, *J* = 8,2, 2H), 3,87-3,76 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,25-2,11 (m, 4H), 2,05-1,62 (m, 10H), 0,91-0,74 (m, 12H); MS (ESI+) *m/z* 908,5 $(M+H)^+$.



Exemplo 3.6

([(2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il]bis{1*H*-benzimidazole-5,2-di-il(2*S*)pirrolidina-2,1-di-il[(1*S*)-2-oxo-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)etano-2,1-di-il]})biscarbamato de dimetilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 (s, 9H) 1,22-1,32 (m, 2H) 1,42-1,57 (m, 4H) 1,64-1,72 (m, 2H) 1,82 (dd, *J* = 21,90, 10,63 Hz, 4H) 1,92-2,02 (m, 4H) 2,10-2,25 (m, 4H) 2,90-2,99 (m, 1H) 3,04-3,19 (m, 4H) 3,53 (s, 6H) 3,56-3,63 (m, 1H) 3,66-3,79 (m, 4H) 3,83 (d, *J* = 3,04 Hz, 4H) 4,14 (q, *J* = 8,10 Hz, 2H) 5,07-5,15 (m, 2H) 5,33-5,40 (m, 2H) 6,24 (d, *J* = 8,89 Hz, 2H) 6,85-6,94 (m, 2H) 7,09 (dd, *J* = 14,10, 8,46 Hz, 2H) 7,16-7,22 (m, 2H) 7,30-7,41 (m, 3H) 7,44 (d, *J* = 9,43 Hz, 1H) 11,99-12,12 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 972,5 $(M+H)^+$.

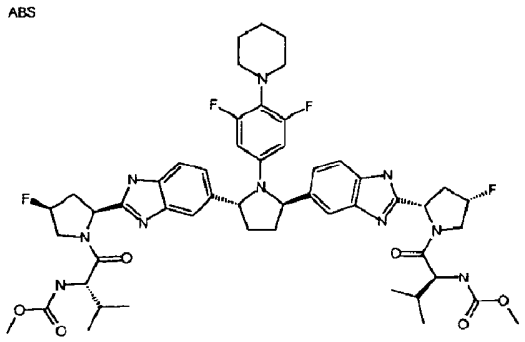


Exemplo 3.7

{(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2*S*,4*S*)-4-metoxi-1-{(2*S*)-2-

[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}-4-metoxipirrolidin-1-il]-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

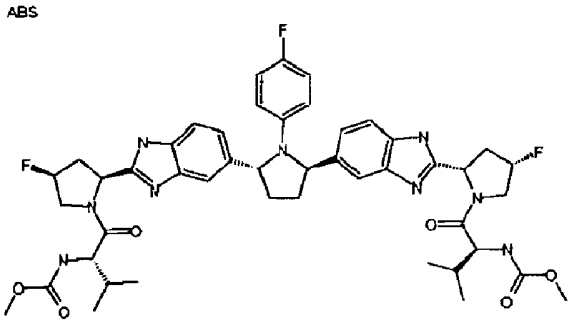
RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,76-0,87 (m, 12H) 1,35-1,40 (m, 2H) 1,45 (s, 4H) 1,66-1,72 (m, 2H) 1,95 (dd, *J* = 13,28, 7,17 Hz, 2H) 2,14 (td, *J* = 12,32, 5,87 Hz, 2H) 2,41-2,46 (m, 2H) 2,76 (s, 4H) 3,03-3,18 (m, 2H) 3,25 (d, *J* = 3,66 Hz, 6H) 3,54 (s, 6H) 3,64 (td, *J* = 1 1,14, 5,65 Hz, 2H) 4,05-4,13 (m, 4H) 4,19-4,27 (m, 2H) 5,10-5,16 (m, 2H) 5,31-5,39 (m, 2H) 5,88 (d, *J* = 12,66 Hz, 2H) 7,06 (t, *J* = 8,47 Hz, 2H) 7,21-7,31 (m, 4H) 7,41 (d, *J* = 8,09 Hz, 1H) 7,48 (dd, *J* = 8,39, 1,83 Hz, IH) 11,81-11,91 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1011,6 $(M+H)^+$.



Exemplo 3.8

{(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2*S*,4*S*)-4-fluoro-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazo]-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}-4-fluoropirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

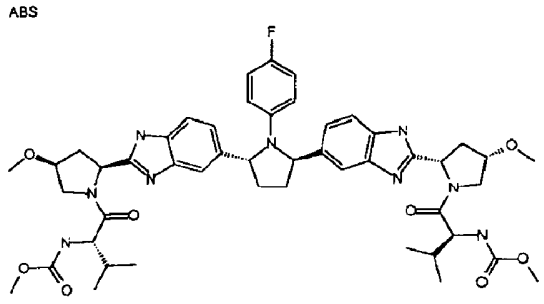
RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,80-0,99 (m, 12H) 1,38 (d, *J* = 4,73 Hz, 2H) 1,45 (s, 4H) 1,64-1,74 (m, 2H) 2,00-2,08 (m, 2H) 2,37-2,45 (m, 2H) 2,76 (s, 4H) 3,08-3,19 (m, 2H) 3,55 (s, 6H) 3,99-4,26 (m, 6H) 5,30-5,39 (m, 4H) 5,47 (d, *J* = 53,41 Hz, 4H) 5,89 (d, *J* = 12,66 Hz, 2H) 7,02-7,11 (m, 2H) 7,27 (d, *J* = 25,02 Hz, 2H) 7,41 (d, *J* = 8,09 Hz, 3H) 7,47 (d, *J* = 7,93 Hz, 1H) 11,85 (d, *J* = 31,74 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 987,5 $(M+H)^+$.



Exemplo 3.9

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

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,82-0,98 (m, 12H) 1,68-1,77 (m, 2H) 1,91-2,09 (m, 4H) 2,36-2,44 (m, 2H) 2,59-2,66 (m, 2H) 3,52-3,57 (m, 6H) 3,72-3,98 (m, 2H) 4,07-4,18 (m, 4H) 5,19 (t, *J* = 8,08 Hz, 1H) 5,31-5,44 (m, 4H) 5,48-5,57 (m, 1H) 6,24-6,31 (m, 2H) 6,70-6,78 (m, 2H) 7,02-7,12 (m, 2H) 7,17 (s, 1H) 7,24-7,34 (m, 2H) 7,39 (t, *J* = 7,92 Hz, 2H) 7,47 (dd, *J* = 20,38, 8,35 Hz, 1H) 11,78-12,06 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 886,4 $(M+H)^+$.

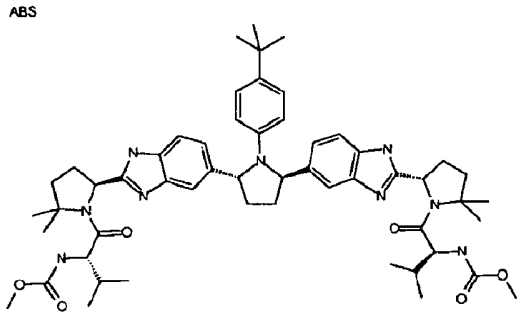


Exemplo 3.10

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

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77-0,90 (m, 12H) 1,66-1,76 (m, 2H) 1,88-2,01 (m, 2H) 2,06-2,19 (m, 2H) 2,54-2,62 (m, 2H) 3,25 (d, *J* = 5,86 Hz, 6H) 3,54 (s, 6H) 3,59-3,72 (m, 2H)

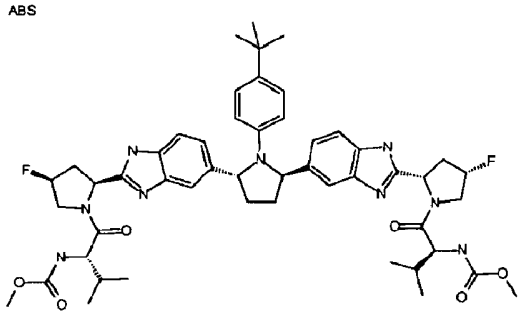
3,97-4,14 (m, 6H) 4,16-4,30 (m, 2H) 5,05-5,19 (m, 2H) 5,36 (d, *J* = 3,25 Hz, 2H) 6,28 (dd, *J* = 7,26, 4,34 Hz, 2H) 6,69-6,79 (m, 2H) 7,04 (d, *J* = 8,57 Hz, 2H) 7,22-7,33 (m, 4H) 7,38 (d, *J* = 8,02 Hz, 1H) 7,45 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H) 11,81 (s, 2H); MS (ESI+) *m/z* 910,4 $(M+H)^+$.



Exemplo 3.11

{(2*S*)-1-[(5*S*)-5-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}-5,5-dimetilpirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}-2,2-dimetilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

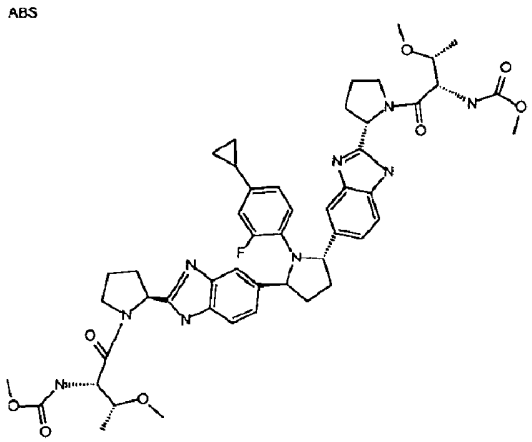
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,81 (d, *J* = 6,61 Hz, 6H) 0,89 (d, *J* = 6,72 Hz, 6H) 1,07 (s, 9H) 1,38 (s, 6H) 1,62 (s, 6H) 1,68-1,77 (m, 4H) 1,82 (s, 2H) 1,94 (dd, *J* = 13,61, 6,78 Hz, 2H) 2,10-2,18 (m, 2H) 2,27 (dd, *J* = 4,12, 2,60 Hz, 2H) 3,15 (d, *J* = 3,36 Hz, 6H) 3,96-4,03 (m, 2H) 5,30-5,43 (m, 6H) 6,24-6,31 (m, 2H) 6,70 (t, *J* = 6,67 Hz, 2H) 6,84-6,91 (m, 2H) 7,05-7,13 (m, 2H) 7,24 (s, 1H) 7,36 (d, *J* = 1,08 Hz, 1H) 7,40 (d, *J* = 7,59 Hz, 1H) 7,49 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H) 12,16 (d, *J* = 29,28 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 944,5 $(M+H)^+$.



Exemplo 3.12

((2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)-5-{2-[(2*S*,4*S*)-4-fluoro-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzirnidazol-2-il}-4-fluoropirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,79-0,97 (m, 12H) 1,07 (s, 9H) 1,66-1,75 (m, 2H) 1,99-2,08 (m, 2H) 2,40 (dd, *J* = 17,02, 3,04 Hz, 2H) 3,09-3,21 (m, 4H) 3,55 (s, 6H) 4,05-4,13 (m, 4H) 4,16-4,27 (m, 2H) 5,35 (dd, *J* = 8,51, 3,09 Hz, 4H) 5,46 (d, *J* = 53,24 Hz, 2H) 6,23-6,29 (m, 2H) 6,91 (d, *J* = 8,89 Hz, 2H) 7,03-7,11 (m, 2H) 7,23 (d, *J* = 3,47 Hz, 1H) 7,28 (s, 1H) 7,39 (dd, *J* = 8,08, 4,72 Hz, 3H) 7,44 (d, *J* = 8,57 Hz, 1H) 11,80 (d, *J* = 20,06 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 924,4 $(M+H)^+$.

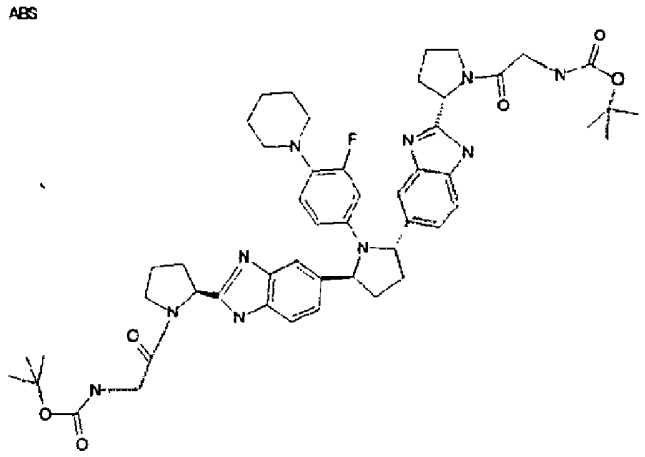


Exemplo 3.13

{(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*S*,5*S*)-1-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-5-(2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,35-0,57 (m, 2H) 0,66-0,85 (m, 2H) 1,07-1,17 (m, 7H), 1,59- 1,69 (m, 1H) 1,82 (s, 2H) 1,95-2,12 (m, 5H) 2,13-2,33 (m, 5H) 3,17-3,35 (m, 6H) 3,48-3,65 (m, 6H) 3,85-3,95 (m, 4H) 4,29-4,38 (m, 2H) 5,11-5,25 (m, 2H) 5,58 (s, 2H) 6,44-6,57 (m, 2H) 6,59-6,70 (m, 1H) 7,07-7,19 (m, 2H) 7,25-7,32 (m, 2H) 7,35-7,41 (m, 2H) 7,45 (d, *J* = 8,24

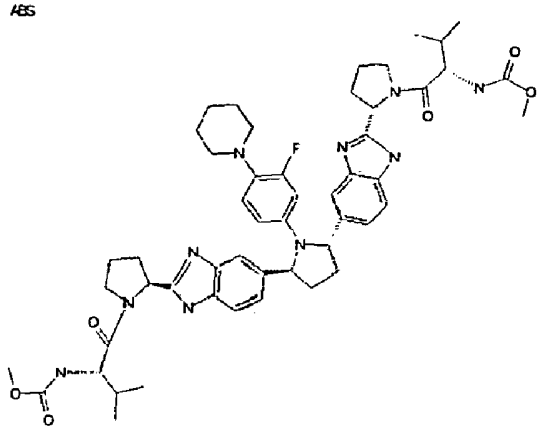
Hz, 2H) 12,05 (d, *J* = 16,63 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 922,4 $(M+H)^+$, (ESI-) *m/z* 920,3 $(M-H)^-$.



Exemplo 3.14

{2-[(2*S*)-2-(5-{(2*S*,5*S*)-5-{2-[(2*S*)-1-{[(*terc*-butoxicarbonil)amino]acetil}pirro]idin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}-1-[3-fluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}carbamato de *terc*-butilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,16-1,43 (m, 18H) 1,42-2,27 (m, 14H) 2,58-2,70 (m, 5H) 3,38-4,02 (m, 9H) 5,14 (s, 2H) 5,33 (s, 3H) 6,04 (s, 2H) 6,74 (s, 3H) 7,04-7,60 (m, 7H) 11,83-12,43 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 933,4 $(M+H)^+$, (ESI-) *m/z* 931,4 $(M-H)^-$.

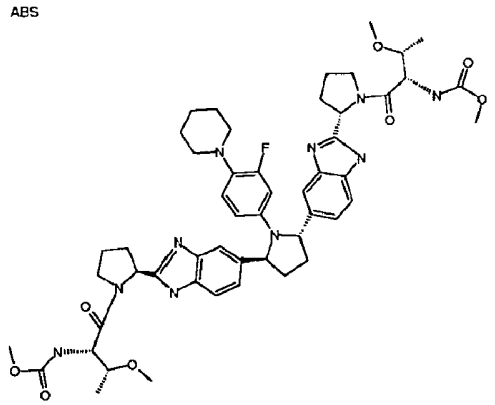


Exemplo 3.15

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*S*,5*S*)-1-[3-fluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-

metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

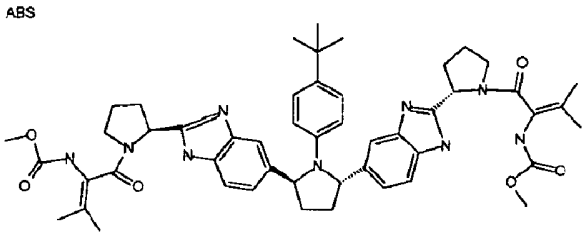
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,73-0,93 (m, 12H) 1,32-1,57 (m, 6H) 1,58-2,06 (m, 14H) 2,18 (s, 4H) 2,67 (dd, *J* = 3,69, 1,95 Hz, 4H) 3,75-3,87 (m, 6H) 4,07 (t, 2H) 5,13 (s, 2H) 5,37 (dd, *J* = 6,02, 2,11 Hz, 2H) 6,04 (s, 2H) 6,65 (s, 1H) 7,09 (s, 2H) 7,16-7,23 (m, 1H) 7,23-7,48 (m, 5H) 12,01 (s, 2H); MS (ESI+) *m/z* 933,5 $(M+H)^+$, (ESI-)*m/z* 931,4 $(M-H)^-$.



Exemplo 3.16

{(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*S*,5*S*)-1-[3-fluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-(2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

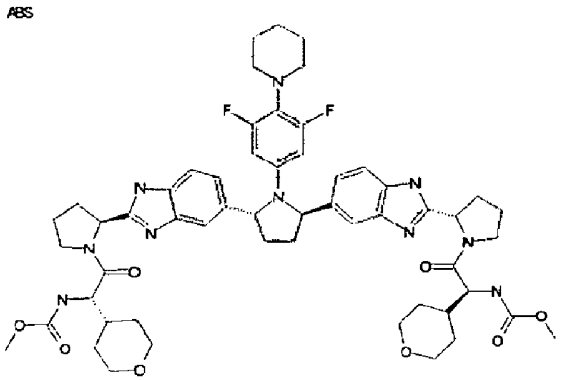
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00-1,14 (m, 6H) 1,33-1,55 (m, 6H) 1,59-2,28 (m, 14H) 2,58-2,71 (m, 4H) 3,10-3,27 (m, 6H) 3,54 (d, *J* = 1,41 Hz, 6H) 3,71-3,90 (m, 6H) 4,21-4,33 (m, 2H) 5,02-5,22 (m, 2H) 5,37 (dd, *J* = 6,02, 2,01 Hz, 2H) 6,04 (s, 2H) 6,58-6,84 (m, 1H) 7,06 (d, *J* = 22,88 Hz, 2H) 7,16-7,32 (m, 2H) 7,39 (d, *J* = 8,13 Hz, 2H) 11,90-12,34 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 965,5 $(M+H)^+$, (ESI-) *m/z*963,3 $(M-H)^-$.



Exemplo 3.17

{[(2*S*,5*S*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il]bis[1*H*-benzimidazole-5,2-di-il(2*S*)pirrolidina-2,1-di-il(3-metil-1-oxobut-2-ene-1,2-di-il)]}biscarbamato de dimetilo

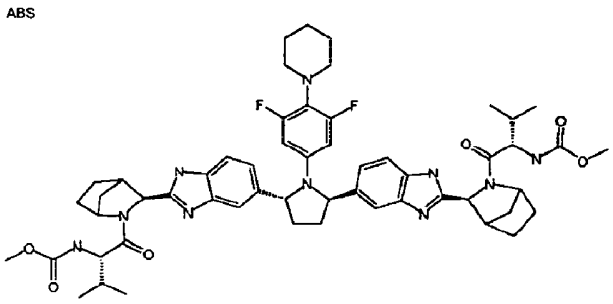
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87-1,20 (m, 9H) 1,60-1,77 (m, 14H) 1,80-2,35 (m, 10H) 3,16-3,79 (m. 10H) 5,14 (s, 2H) 5,37 (s, 2H) 6,24 (d, *J* = 3,04 Hz, 2H) 6,92 (dd, *J* = 8,57, 6,29 Hz, 2H) 7,11 (s, 3H) 7,31 (s, 1H) 7,39 (d, *J* = 8,13 Hz, 1H) 7,50 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H) 8,89 (d, 2H) 11,64-12,14 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 884,5 $(M+H)^+$, 918,4 $(M+NH_3+NH_4)^+$.



Exemplo 3.18

({(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis{1*H*-benzimidazole-5,2-di-il(2*S*)pirrolidina-2,1-di-il[(1*S*)-2-oxo-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)etano-2,1-di-il]})biscarbamato de dimetilo

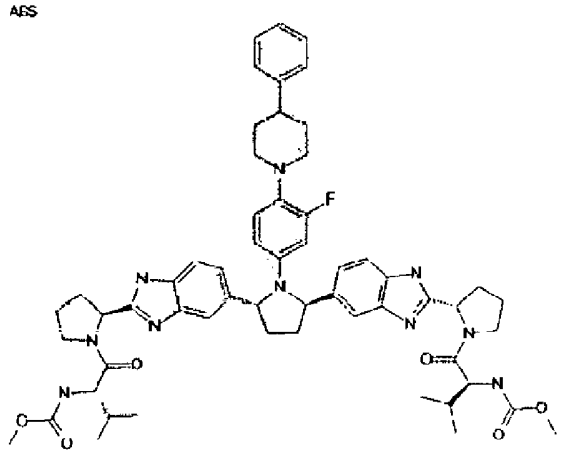
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13-1,33 (m, 4H) 1,36-1,57 (m, 10H) 1,65-1,71 (m, 2H) 1,79-1,90 (m, 2H) 1,96-2,03 (m,4H) 2,13-2,26 (m, 4H) 2,76 (s, 4H) 2,93-3,15 (m, 4H) 3,53 (s, 6H) 3,62 (dd, *J* = 10,03, 2,01 Hz, 2H) 3,68-3,80 (m, 4H) 3,81-3,88 (m, 4H) 4,11-4,18 (m, 2H) 5,10-5,18 (m, 2H) 5,33-5,40 (m, 2H) 5,82-5,92 (m, 2H) 7,09 (dd, *J* = 12,52, 8,29 Hz, 2H) 7,17-7,24 (m, 2H) 7,35 (t, *J* = 8,35 Hz, 2H) 7,41 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H) 7,47 (d, *J* = 6,94 Hz, 1H) 12,05 (d, *J* = 1,73 Hz, 1H) 12,15 (d, *J* = 2,17 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 1035,5 $(M+H)^+$.



Exemplo 3.19

{(2*S*)-1-[(3*S*)-3-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(3*S*)-2-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}-2-azabiciclo[2.2.1]hept-3-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}-2-azabiciclo[2.2.1]hept-2-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,80-0,87 (m, 6H) 0,93 (t, *J* = 7,05 Hz, 6H) 1,36-1,48 (m, 10H) 1,49-1,57 (m, 2H) 1,64-1,70 (m, 4H) 1,72-1,79 (m, 4H) 1,84-1,90 (m, 2H) 1,92-1,98 (m, 2H) 2,61 (s, 2H) 2,72-2,78 (m, 4H) 3,54 (s, 6H) 4,10-4,17 (m, 2H) 4,50 (s, 2H) 4,59 (d, *J* = 7,48 Hz, 2H) 5,32-5,41 (m, 2H) 5,89 (d, *J* = 12,58 Hz, 2H) 7,07 (d, *J* = 7,70 Hz, 2H) 7,18 (d, *J* = 9,65 Hz, 2H) 7,21 (s, 1H) 7,32 (s, 1H) 7,40 (d, *J* = 8,13 Hz, 1H) 7,49 (d, *J* = 8,02 Hz, 1H) 12,01 (dd, *J* = 12,58, 1,08 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1003,4 $(M+H)^+$.

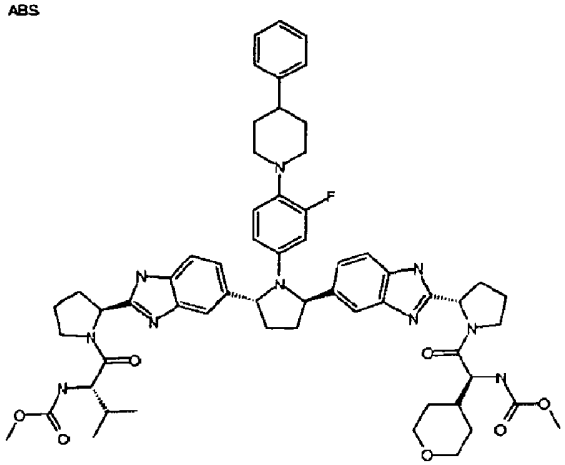


Exemplo 3.20

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3-fluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-

il}pirrolidin-2-il]-1 H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

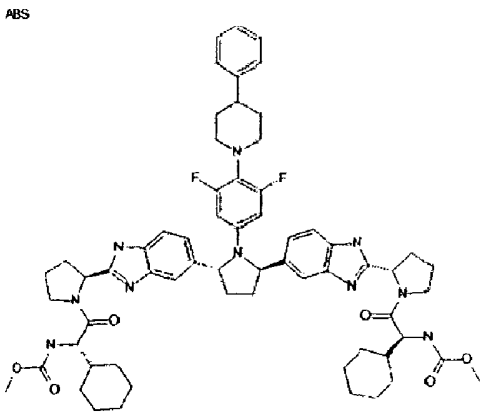
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77-0,90 (m, 12H) 1,66-1,75 (m, 8H) 1,86-1,95 (m, 2H) 1,96-2,05 (m, 4H) 2,14-2,24 (m, 4H) 3,04-3,14 (m, 4H) 3,53 (s, 6H) 3,77-3,86 (m, 4H) 4,06 (t, *J* = 8,40 Hz, 2H) 5,11-5,17 (m, 2H) 5,35 (q, *J* = 6,83 Hz, 2H) 6,05-6,12 (m, 2H) 6,71 (ddd, *J* = 13,99, 9,22, 4,34 Hz, 1H) 7,07 (t, *J* = 7,05 Hz, 2H) 7,16 (t, *J* = 6,94 Hz, 2H) 7,20-7,32 (m, 8H) 7,39 (d, *J* = 8,13 Hz, 1H) 7,47 (d, *J* = 8,46 Hz, 1H) 12,05 (d, *J* = 5,64 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1009,4 $(M+H)^+$.



Exemplo 3.21

[(1*S*)-2-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3-fluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2*S*)-1-(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)etil]carbamato de metilo

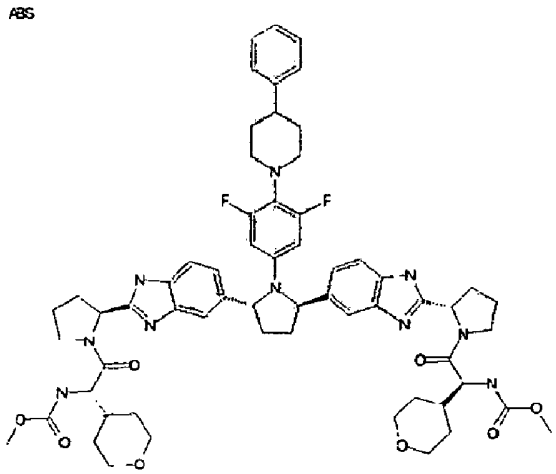
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,76-0,92 (m, 6H) 1,47-1,57 (m, 2H) 1,65-1,76 (m, 8H) 1,81-1,94 (m, 2H) 1,94-2,04 (m, 4H) 2,15-2,23 (m, 4H) 3,03-3,15 (m, 4H) 3,53 (s, 6H) 3,57-3,67 (m, 2H) 3,70-3,79 (m, 2H) 3,79-3,89 (m, 4H) 4,07-4,20 (m, 2H) 5,10-5,19 (m, 2H) 5,32-5,41 (m, 2H) 6,04-6,11 (m, 2H) 6,66-6,75 (m, 1H) 7,03-7,36 (m, 12H) 7,39 (dd, *J* = 8,78, 1,63 Hz, 1H) 7,46 (t, *J* = 8,78 Hz, 1H) 12,02-12,14 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 1051 $(M+H)^+$.



Exemplo 3.22

({(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis{1*H*-benzimidazole-5,2-di-il(2*S*)pirrolidina-2,1-di-il[(1*S*)-1-ciclo-hexil-2-oxoetano-2,1-di-il]})biscarbamato de dimetilo

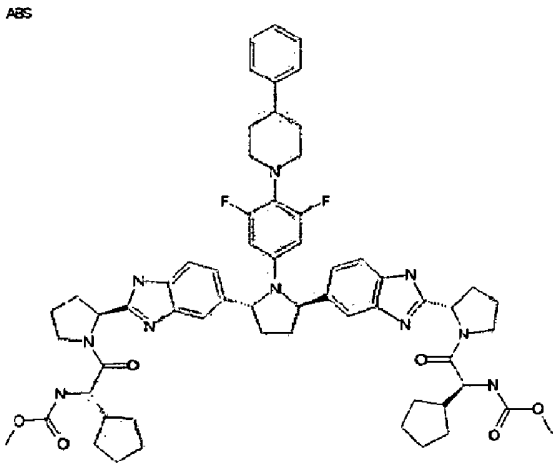
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,81-1,14 (m, 11H) 1,40-1,71 (m, 20H) 1,94-2,05 (m, 4H) 2,14-2,26 (m, 4H) 2,83-2,91 (m, 2H) 2,93-3,02 (m, 2H) 3,52 (d, *J* = 3,80 Hz, 6H) 3,76-3,87 (m, 4H) 4,08 (q, *J* = 8,53 Hz, 2H) 5,14 (d, *J* = 5,86 Hz, 2H) 5,33-5,45 (m, 2H) 5,85-5,98 (m, 2H) 7,05-7,31 (m, 11H) 7,42 (d, *J* = 9,76 Hz, 1H) 7,49 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H) 12,00 (s, 1H) 12,16 (d, *J* = 3,58 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 1107,5 $(M+H)^+$.



Exemplo 3.23

({(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis{1*H*-benzimidazole-5,2-di-il(2*S*)pirrolidina-2,1-di-il[(1*S*)-2-oxo-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)etano-2,1-di-il]})biscarbamato de dimetilo

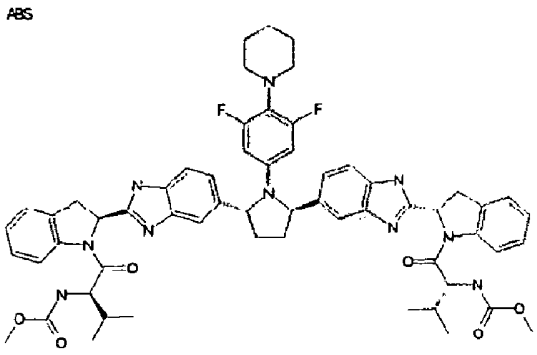
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,14-1,37 (m, 4H) 1,43-1,57 (m, 4H) 1,61-1,72 (m, 6H) 1,77-1,91 (m, 2H) 1,96-2,05 (m, 4H) 2,14-2,25 (m, 4H) 2,87-3,02 (m, 6H) 3,06-3,22 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,58-3,67 (m, 2H) 3,68-3,79 (m, 5H) 3,81--3,89 (m, 4H) 4,11-4,19 (m, 2H) 5,14 (dd, *J* = 7,32, 2,98 Hz, 2H) 5,34-5,42 (m, 2H) 5,85-5,95 (m, 2H) 7,06-7,17 (m, 3H) 7,19-7,29 (m, 6H) 7,35 (t, *J* = 9,05 Hz, 2H) 7,42 (d, *J* = 8,57 Hz, 1H) 7,47 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H) 12,05 (s, 1H) 12,16 (d, *J* = 1,41 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 1111,5 $(M+H)^+$.



Exemplo 3.24

({(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]pirrolidina-2,5-di-il)bis{1*H*-benzimidazole-5,2-di-il(2*S*)pirrolidina-2,1-di-il[(1*S*)-1-ciclopentil-2-oxoetano-2,1-di-il]})biscarbamato de dimetilo

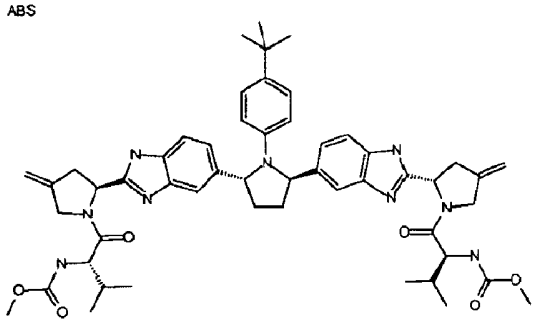
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,16-1,28 (m, 4H) 1,31-1,54 (m, 10H) 1,55-1,73 (m, 10H) 1,95-2,06 (m, 4H) 2,09-2,24 (m, 7H) 2,85-3,07 (m, 4H) 3,53 (s, 6H) 3,82 (s, 4H) 4,15 (t, *J* = 8,51 Hz, 2H) 5,11-5,18 (m, 2H) 5,34-5,43 (m, 2H) 5,92 (d, *J* = 12,69 Hz, 2H) 7,06-7,18 (m, 3H) 7,19-7,31 (m, 6H) 7,37-7,45 (m, 3H) 7,50 (d, *J* = 8,35 Hz, 1H) 12,01 (s, 1H) 12,08 (s, 1H); MS (ESI+) *m/z* 1079,4 $(M+H)^+$.



Exemplo 3.25

{(2*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*R*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-metilbutanoil}-2,3-di-hidro-1*H*-indol-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}-2,3-di-hidro-1*H*-indol-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (dd, *J* = 31,72, 6,23 Hz, 12H) 1,31-1,51 (m, 7H) 1,52-1,70 (m, 2H) 2,06-2,29 (m, 4H) 2,74 (s, 6H) 3,08 (d, *J* = 15,40 Hz, 6H) 3,69-3,89 (m, 2H) 4,27 (s, 1H) 5,26-5,39 (m, 2H) 5,77-6,01 (m, 4H) 7,01-7,33 (m, 12H) 7,37-7,53 (m, 2H) 8,12-8,25 (m, 2H) 12,34 (d, *J* = 42,07 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1047,4 $(M+H)^+$.

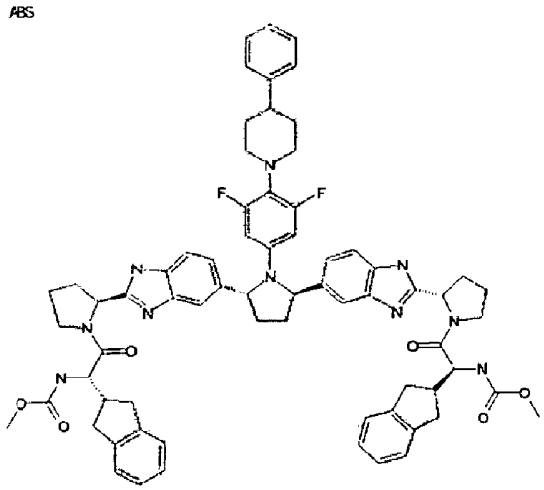


Exemplo 3.26

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}-4-metilidenopirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}-4-metilidenopirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,74-0,92 (m, 12H) 1,07 (s, 9H) 1,68 (s, 2H) 1,91 (ddd, *J* = 14,64, 7,64, 7,43 Hz, 2H) 2,61-2,75 (m, 2H) 2,97-3,09 (m, 2H) 3,13 (s, 1H) 3,54 (s, 6H)

3,94-4,08 (m, 2H) 4,46 (d, *J* = 12,36Hz, 2H) 4,60 (d, *J* = 14,20 Hz, 2H) 5,02 (s, 3H) 5,10 (s, 2H) 5,31-5,45 (m, 4H) 6,24 (d, *J* = 8,67 Hz, 2H) 6,86-6,94 (m, 2H) 7,07 (t, *J* = 8,51 Hz, 2H) 7,20 (s, 1H) 7,26 (s, 1H) 7,34-7,50 (m, 4H) 12,05 (d, *J* = 15,72 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 912,4 $(M+H)^+$.

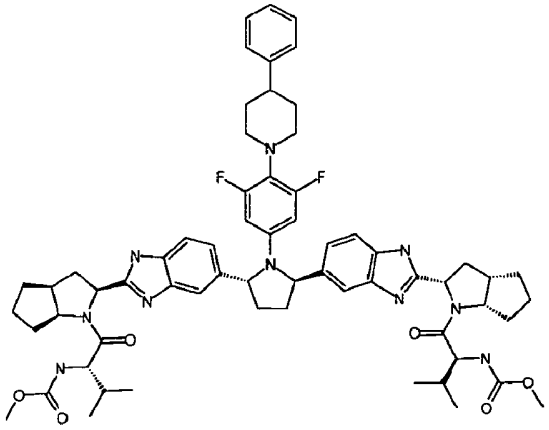


Exemplo 3.27

({(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis{1*H*-benzimidazole-5,2-di-il(2*S*)pirrolidina-2,1-di-il[(1*S*)-1-(2,3-di-hidro-1*H*-inden-2-il)-2-oxoetano-2,1-di-il]})biscarbamato de dimetilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,51-1,76 (m, 6H) 1,94-2,06 (m, 4H) 2,12-2,28 (m, 8H) 2,69-2,89 (m, 12H) 2,92-3,05 (m, 1H) 3,55 (s, 6H) 3,77-3,86 (m, 4H) 4,36-4,43 (m, 2H) 5,16-5,24 (m, 2H) 5,35-5,48 (m, 2H) 5,97 (d, *J* = 12,90 Hz, 2H) 7,01-7,30 (m, 17H) 7,34 (s, 1H) 7,46 (d, *J* = 8,35 Hz, 1H) 7,54-7,60 (m, 2H) 12,07 (s, 1H) 12,18 (s, 1H); MS (ESI+) *m/z* 1175,5 $(M+H)^+$.

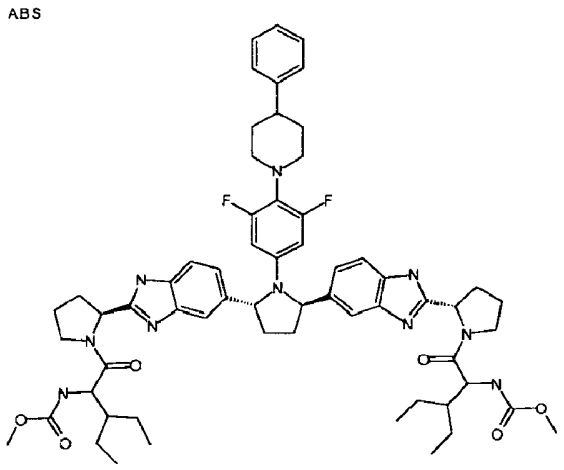
ABS



Exemplo 3.28

{(2*S*)-1-[(2*S*,3a*S*,6a*S*)-2-{5-[(2*S*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2*S*,3a*S*,6a*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}octa-hidrociclopenta[*b*]pirrol-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}hexa-hidrociclopenta[*b*]pirrol-1(2*H*)-il]-3-1-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

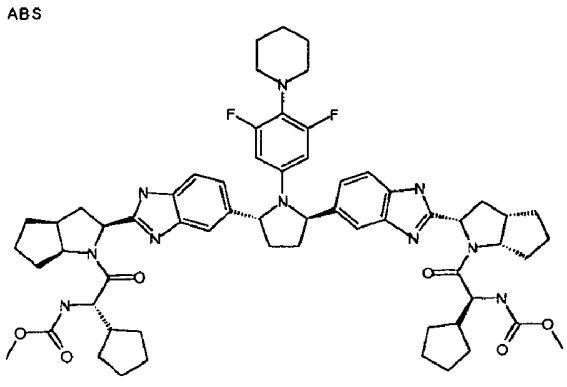
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,72-0,92 (m, 12H) 1,50-1,59 (m, 4H) 1,62-1,72 (m, 8H) 1,73-1,81 (m, 2H) 1,83-1,92 (m, 4H) 1,95-2,03 (m, 2H) 2,06-2,15 (m, 4H) 2,38-2,46 (m, 2H) 2,75-2,83 (m, 1H) 2,86-3,01 (m, 4H) 3,54 (s, 6H) 4,01 (td, *J* = 13,28, 6,83 Hz, 4H) 4,78 (dd, *J* = 7,70, 4,23 Hz, 2H) 5,13 (t, *J* = 8,24 Hz, 2H) 5,33-5,45 (m, 2H) 5,92 (dd, *J* = 12,90, 2,82 Hz, 2H) 7,07 (d, *J* = 8,67 Hz, 2H) 7,15 (t, *J* = 6,94 Hz, 1H) 7,20-7,29 (m, 5H) 7,34 (d, *J* = 4,01 Hz, 1H) 7,39-7,47 (m, 3H) 7,50 (d, *J* = 8,02 Hz, 1H) 11,97 (s, 1H) 12,06 (s, 1H);MS (ESI+) *m/z* 1107,4 $(M+H)^+$.



Exemplo 3.29

{1-[(2*S*)-2-{5-[(2*S*,5*S*)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{3-etil-2-[(metoxicarbonil)amino]pentanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-etil-1-oxopentan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,16 (t, J = 6,02 Hz, 1H) 0,34 (t, J = 6,89 Hz, 1H) 0,56-0,99 (m, 10H) 1,16-1,36 (m, 4H) 1,53-1,80 (m, 8H) 1,93-2,09 (m, 4H) 2,14-2,30 (m, 4H) 2,80-3,13 (m, 11H) 3,53 (s, 6H) 3,73-3,95 (m, 4H) 4,24-4,41 (m, 2H) 5,09-5,20 (m, 2H) 5,30-5,44 (m, 2H) 5,83-5,96 (m, 2H) 7,03-7,36 (m, 11H) 7,39-7,62 (m, 2H) 12,00 (s, 1H) 12,13-12,20 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 1083,5 $(M+H)^+$.



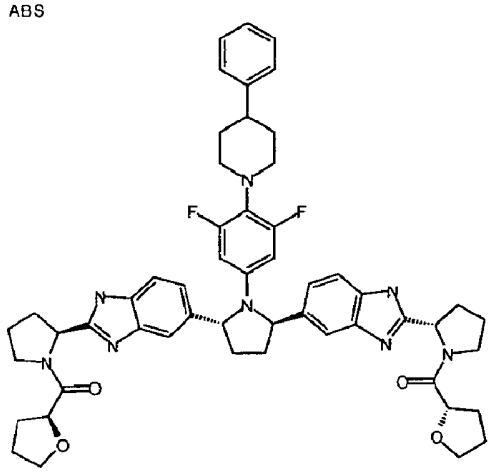
Exemplo 3.30

({(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis{1*H*-benzimidazole-5,2-di-il(2*S*,3a*S*,6a*S*)hexa-hidrociclopenta[*b*]pirrole-2,1(2*H*)-di-

il[(1*S*)-1-ciclopentil-2-oxoetano-2,1-di-il]})biscarbamato de dimetilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,17-1,32 (m, 10H) 1,36-1,49 (m, 10H) 1,51-1,79 (m, 10H) 1,87 (dd, *J* = 15,83, 7,26 Hz, 2H) 1,98 (dd, *J* = 13,07, 8,40 Hz, 2H) 2,05-2,16 (m, 6H) 2,36-2,46 (m, 4H) 2,72-2,81 (m, 6H) 3,54 (s, 6H) 4,11 (q, *J* = 9,40 Hz, 2H) 4,75-4,85 (m, 2H) 5,08-5,18 (m, 2H) 5,36 (dt, *J* = 13,66, 6,83 Hz, 2H) 5,88 (ddd, *J* = 12,69, 3,52, 3,42 Hz, 2H) 7,07 (d, *J* = 8,35 Hz, 2H) 7,21 (s, 1H) 7,31 (d, *J* = 4,01 Hz, 1H) 7,41 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H) 7,46-7,56 (m, 3H) 11,88 (d, *J* = 2,49 Hz, 1H) 12,01 (d, *J* = 3,36 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 1083,5 $(M+H)^+$.

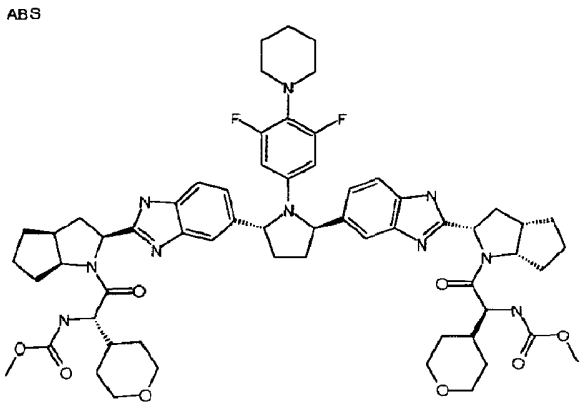
ABS



Exemplo 3.31

({(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis[1*H*-benzimidazole-5,2-di-il(2*S*)pirrolidina-2,1-di-il])bis[(2*S*)-tetra-hidrofurano-2-ilmetanona]

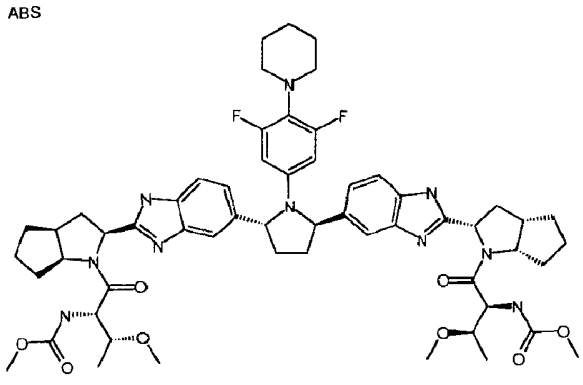
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,36-1,49 (m, *J* = 15,83 Hz, 2H) 1,60-1,75 (m, 8H) 1,77-1,91 (m, 6H) 1,94-2,12 (m, 8H) 2,16-2,27 (m, 2H) 2,86-3,08 (m, 5H) 3,74 (t, *J* = 6,99 Hz, 6H) 4,57-4,63 (m, 2H) 5,13 (dd, *J* = 9,00, 1,30 Hz, 2H) 5,33-5,43 (m, 2H) 5,93 (d, *J* = 13,34 Hz, 2H) 7,06-7,16 (m, 3H) 7,20-7,29 (m, 5H) 7,32 (s, 1H) 7,42 (d, *J* = 8,57 Hz, 1H) 7,52 (d, *J* = 8,13 Hz, 1H) 12,00 (s, 1H) 12,08 (s, 1H); MS (ESI+) *m/z* 909,4 $(M+H)^+$.



Exemplo 3.32

({(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis(1*H*-benzimidazole-5,2-di-il(2*S*,3a*S*,6a*S*)hexa-hidrociclopenta[*b*]pirrole-2,1(2*H*)-di-il[(1*S*)-2-oxo-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)etano-2,1-di-il]})biscarbamato de dimetilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,10-1,27 (m, 4H) 1,33-1,51 (m, 12H) 1,51-1,65 (m, 6H) 1,67-1,80 (m, 4H) 1,83-2,00 (m, 6H) 2,08-2,17 (m, 4H) 2,39-2,45 (m, 2H) 2,73-2,85 (m, 8H) 3,03-3,12 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,70-3,87 (m, 2H) 4,04-4,17 (m, 2H) 4,74-4,83 (m, 2H) 5,08-5,17 (m, 2H) 5,31-5,42 (m, 2H) 5,83-5,93 (m, 2H) 7,04-7,11 (m, 2H) 7,21 (d, *J* = 15,83 Hz, 2H) 7,41 (d, *J* = 8,02 Hz, 1H) 7,46-7,55 (m, 3H) 11,96 (d, *J* = 4,12 Hz, 1H) 12,11 (d, *J* = 4,55 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 1115,4 $(M+H)^+$.



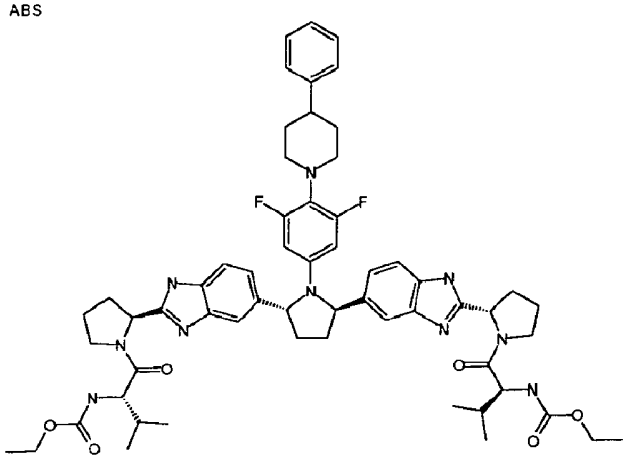
Exemplo 3.33

{(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*,3a*S*,6a*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-(2-{(2*S*,3a*S*,6a*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-*O*-metil-L-treonil]octa-hidrociclopenta[*b*]pirrol-2-il}-1*H*-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}hexa-

hidrociclopenta[*b*]pirrol-1(2*H*)-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 (d, *J* = 6,18 Hz, 3H) 1,03 (d, *J* = 5,75 Hz, 3H) 1,35-1,49 (m, 8H) 1,50-1,64 (m, 4H) 1,66-1,81 (m, 6H) 1,84-2,01 (m, 6H) 2,07-2,16 (m, 4H) 2,73-2,84 (m, 6H) 3,13 (s, 3H) 3,17 (s, 3H) 3,54 (s, 6H) 4,20-4,29 (m, 2H) 4,76-4,84 (m, 2H) 5,12 (t, *J* = 8,19 Hz, 2H) 5,37 (dd, *J* = 6,51, 4,88 Hz, 2H) 5,88 (d, *J* = 13,45 Hz, 2H) 7,05 (d, *J* = 8,13 Hz, 2H) 7,20 (s, 1H) 7,30 (s, 1H) 7,40 (d, *J* = 7,81 Hz, 1H) 7,47-7,57 (m, 3H) 11,98-12,15 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 1063,4 $(M+H)^+$.

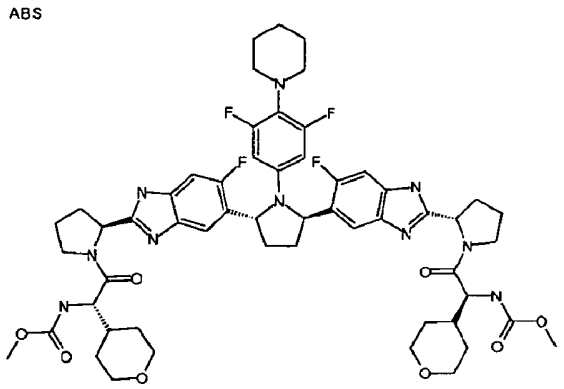
ABS



Exemplo 3.34

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(etoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de etilo

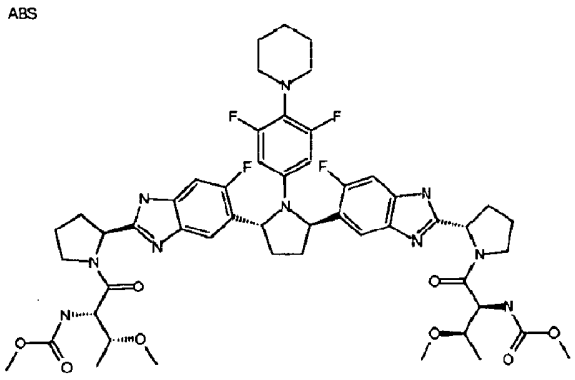
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,75-0,91 (m, 12H) 1,15 (t, *J* = 7,43 Hz, 6H) 1,60-1,74 (m, 6H) 1,85-2,07 (m, 8H) 2,16-2,27 (m, 4H) 2,86-3,04 (m, 4H) 3,40-3,48 (m, 1H) 3,76-3,85 (m, 4H) 3,98 (q, *J* = 7,08 Hz, 4H) 4,05 (t, *J* = 8,29 Hz, 2H) 5,11-5,19 (m, 2H) 5,34-5,44 (m, 2H) 5,92 (d, *J* = 12,69 Hz, 2H) 7,05-7,11 (m, 2H) 7,15 (t, *J* = 6,94 Hz, 1H) 7,20-7,27 (m, 7H) 7,31 (s, 1H) 7,42 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H) 7,50 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H) 12,07 (s, 1H) 12,12 (s, 1H); MS (ESI+)*m/z* 1055,4 $(M+H)^+$.



Exemplo 3.35

({(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis{(6-fluoro-1*H*-benzimidazole-5,2-di-il)(2*S*)pirrolidina-2,1-di-il[(1*S*)-2-oxo-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)etano-2,1-di-il})biscarbamato de dimetilo

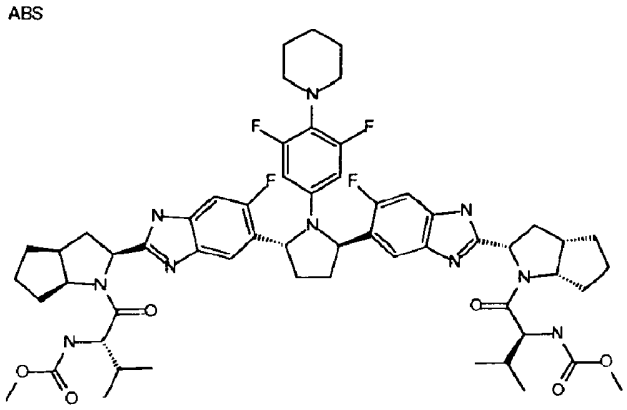
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,12-1,33 (m, 4H) 1,38-1,55 (m, 10H) 1,66-1,90 (m, 6H) 1,94-2,04 (m, 4H) 2,11-2,24 (m, 2H) 2,75-2,85 (m, 6H) 3,01-3,19 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,63-3,77 (m, 4H) 3,78-3,89 (m, 6H) 4,08-4,18 (m, 2H) 5,07-5,16 (m, 2H) 5,46-5,63 (m, 2H) 5,81-5,93 (m, 2H) 6,99-7,12 (m, 2H) 7,31-7,44 (m, 4H) 12,04-12,15 (m, 1H) 12,28-12,35 (m, 1H); MS (APCI+) *m/z* 1071,2 $(M+H)^+$.



Exemplo 3.36

{(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-(6-fluoro-2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-*O*-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

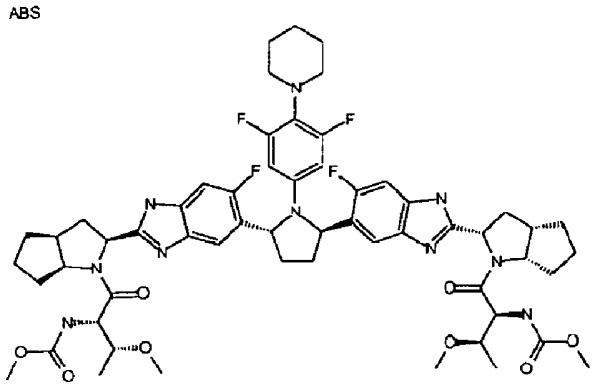
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87-1,11 (m, 8H) 1,35-1,52 (m, 6H) 1,71-1,84 (m, 2H) 1,91-2,07 (m, 4H) 2,12-2,26 (m, 4H) 2,79 (s, 4H) 3,08 (d, *J* = 37,41 Hz, 6H) 3,41-3,48 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,82 (d, *J* = 4,88 Hz, 4H) 4,18-4,30 (m, 2H) 5,11 (s, 2H) 5,47-5,63 (m, 2H) 5,81-5,97 (m, 2H) 6,99-7,28 (m, 4H) 7,37 (dd, *J* = 25,54, 9,60 Hz, 2H) 12,10 (s, 1H) 12,22-12,35 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 1019,4 $(M+H)^+$.



Exemplo 3.37

{(2*S*)-1-[(2*S*,3a*S*,6a*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{6-fluoro-2-[(2*S*,3a*S*,6a*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}octa-hidrociclopenta[*b*]pirrol-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}hexa-hidrociclopenta[*b*]pirrol-1(2*H*)-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

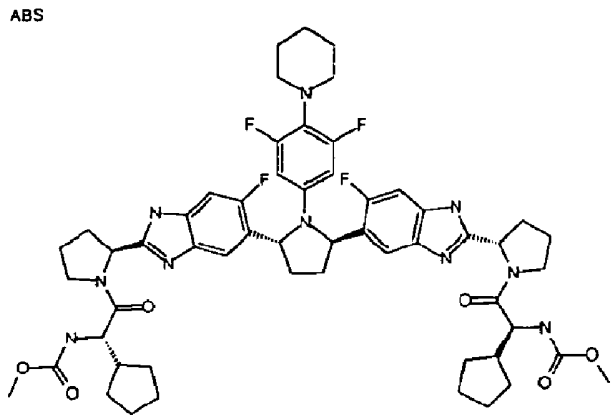
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,80 (dd, *J* = 24,13, 6,45 Hz, 12H) 1,36-1,67 (m, 10H) 1,69-1,87 (m, 8H) 1,92-2,17 (m, 6H) 2,37-2,47 (m, 2H)2,78 (s, 6H) 3,53 (s, 6H) 3,92-4,07 (m, 2H) 4,69-4,84 (m, 2H) 5,08 (t, *J* = 8,29 Hz, 2H) 5,36-5,68 (m, 4H) 5,86 (dd, *J* = 11,71, 8,67 Hz, 2H) 7,10 (dd, *J* = 31,39, 6,89 Hz, 2H) 7,28-7,51 (m, 4H) 12,02 (s, 1H) 12,21 (d, *J* = 7,27 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 1067,4 $(M+H)^+$.



Exemplo 3.38

{(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*,3a*S*,6a*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-(6-fluoro-2-{(2*S*,3a*S*,6a*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-*O*-metil-L-treonil]octa-hidrociclopenta[*b*]pirrol-2-il}-1*H*-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}hexa-hidrociclopenta[*b*]pirrol-1(2*H*)-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,78-1,07 (m, 8H) 1,36-1,51 (m, 8H) 1,51-1,67 (m, 4H) 1,75 (dd, *J* = 12,20, 6,56 Hz, 4H) 1,90 (dd, *J* = 20,22, 8,95 Hz, 4H) 2,00-2,14 (m, 4H) 2,37-2,47 (m, 2H) 2,79 (s, 6H) 3,04-3,20 (m, 6H) 3,54 (s, 6H) 4,14-4,29 (m, 2H) 4,77 (dd, *J* = 18,00, 7,48 Hz, 2H) 5,07 (t, *J* = 8,24 Hz, 2H) 5,47-5,65 (m, 2H) 5,80-5,94 (m, 2H) 7,08 (dd, *J* = 27,27, 6,78 Hz, 2H) 7,28-7,57 (m, 4H) 12,04 (s, 1H) 12,26 (s, 1H); MS (ESI+) *m/z* 1099,4 $(M+H)^+$.

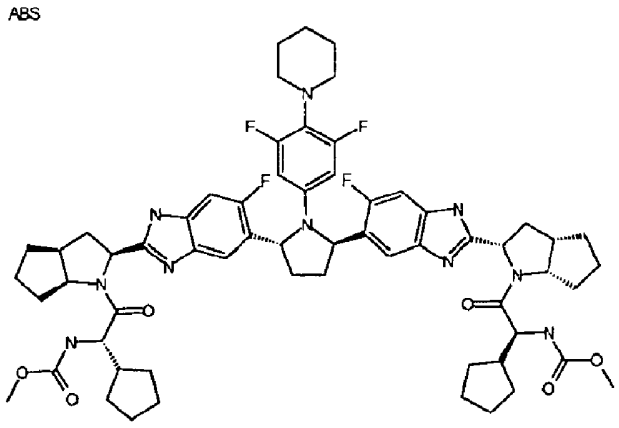


Exemplo 3.39

({(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis{(6-fluoro-1*H*-

benzimidazole-5,2-di-il)(2*S*)pirrolidina-2,1-di-il[(1*S*)-1-ciclopentil-2-oxoetano-2,1-di-il]})biscarbamato de dimetilo

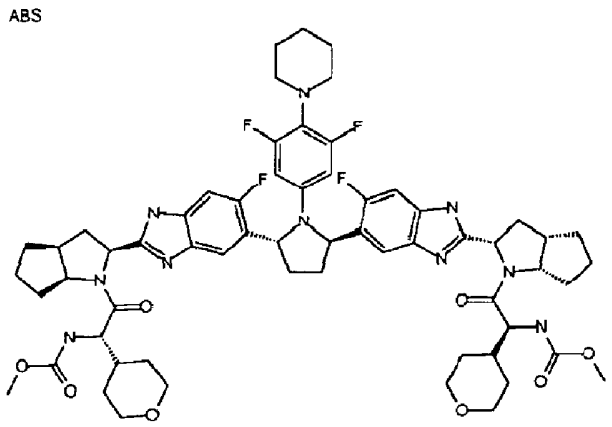
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,10-1,29 (m, 6H) 1,34-1,62 (m, 18H) 1,71-1,86 (m, 2H) 1,94-2,10 (m, 4H) 2,11-2,24 (m, 4H) 2,74-2,84 (m, 4H) 2,94-3,12 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,73-3,87 (m, 4H) 4,06-4,17 (m, 2H) 5,07-5,18 (m, 2H) 5,47-5,63 (m, 2H) 5,82-5,95 (m, 2H) 7,03 (d, *J* = 6,40 Hz, 1H) 7,13 (d, *J* = 7,37 Hz, 1H) 7,30-7,46 (m, 4H) 12,07 (s, 1H) 12,23 (s, 1H); MS (APCI+) *m/z* 1040,3 $(M+H)^+$.



Exemplo 3.40

({(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis{(6-fluoro-1*H*-benzimidazole-5,2-di-il)(2*S*,3a*S*,6a*S*)hexa-hidrociclopenta[*b*]pirrole-2,1(2*H*-di-il[(1*S*)-1-ciclopentil-2-oxoetano-2,1-di-il]})biscarbamato de dimetilo

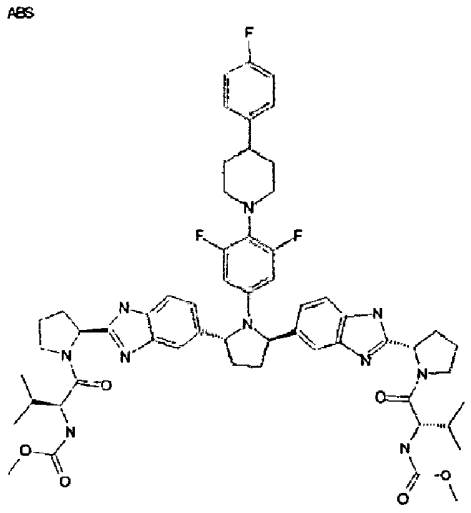
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,12-1,25 (m, 8H) 1,35-1,64 (m, 18H) 1,70-1,88 (m, 6H) 1,92-2,15 (m, 8H) 2,36-2,46 (m, 4H) 2,78 (s, 6H) 3,53 (s, 6H) 4,07 (dt, *J* = 18,38, 9,24 Hz, 2H) 4,72-4,83 (m, 2H) 5,07 (t, *J* = 8,08 Hz, 2H) 5,46-5,65 (m, 2H) 5,81-5,91 (m, 2H) 7,06 (d, *J* = 6,07 Hz, 1H) 7,11-7,19 (m, 1H) 7,34 (dd, *J* = 10,63, 4,88 Hz, 1H) 7,43 (dd, *J* = 11,22, 7,21 Hz, 1H) 7,51 (dd, *J* = 13,99, 7,92 Hz, 2H) 11,95 (s, 1H) 12,20 (s, 1H); MS (ESI+) *m/z* 1119,4 $(M+H)^+$.



Exemplo 3.41

({(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis{(6-fluoro-1*H*-benzimidazole-5,2-di-il)(2*S*,3a*S*,6a*S*)hexa-hidrociclopenta[*b*]pirrole-2,1(2*H*)-di-il[(1*S*)-2-oxo-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)etano-2,1-di-il]})biscarbamato de dimetilo

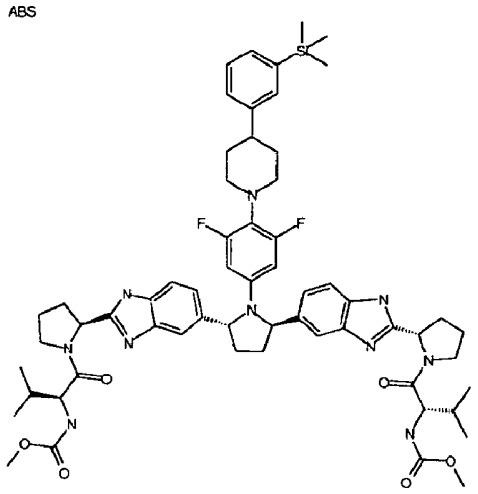
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,30-1,65 (m, 18H) 1,69-1,94 (m, 12H) 2,05-2,15 (m, 4H) 2,37-2,45 (m, 4H) 2,73-2,87 (m, 6H) 2,97-3,11 (m, 3H) 3,53 (s, 6H) 3,77 (dd, *J* = 27,65, 10,08 Hz, 4H) 4,06-4,14 (m, 2H) 4,71-4,81 (m, 2H) 5,07 (t, *J* = 8,35 Hz, 2H) 5,43-5,65 (m, 2H) 5,78-5,92 (m, 2H) 6,99-7,05 (m, 1H) 7,09 (t, *J* = 6,94 Hz, 1H) 7,33 (dd, *J* = 10,03, 6,13 Hz, 1H) 7,50 (dd, *J* = 18,16, 7,86 Hz, 2H) 11,99 (s, 1H) 12,29 (d, *J* = 5,75 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 1151,4 (M+H)'.



Exemplo 3.42

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

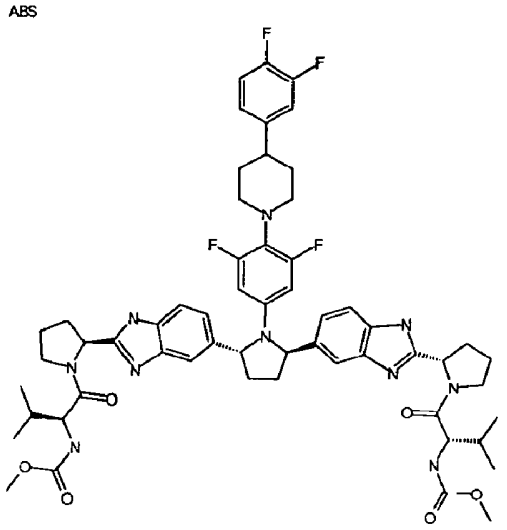
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,08 (d, *J* = 18,9, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,33-7,18 (m, 6H), 7,13-7,01 (m, 4H), 5,91 (d, *J* = 13,1, 2H), 5,42-5,33 (m, 2H), 5,19-5,10 (m, 2H), 4,06 (t, *J* = 8,6, 2H), 3,86-3,77 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,03-2,83 (m, 5H), 2,28-1,54 (m, 18H), 0,91-0,73 (m, 12H); MS (ESI+) *m/z* 1045,4 $(M+H)^+$.



Exemplo 3.43

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-{4-[3-(trimetilsilil)fenil]piperidin-1-il}fenil)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

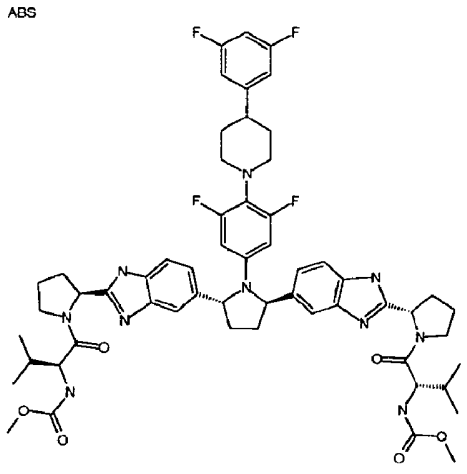
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,31-12,04 (m, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,34-7,17 (m, 8H), 7,11-7,04 (m, 2H), 5,95-5,86 (m, 2H), 5,43-5,31 (m, 2H), 5,18-5,09 (m, 2H), 4,05 (t, *J* = 8,3, 2H), 3,86-3,76 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 3,12-2,82 (m, 4H), 2,58-2,52 (m, 2H), 2,26-1,83 (m, 11H), 1,72-1,58 (m, 6H), 0,90-0,73 (m, 12H), 0,20 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 1099,4 $(M+H)^+$.



Exemplo 3.44

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{4-[4-(3,4-difluorofenil)piperidin-1-il]-3,5-difluorofenil}-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

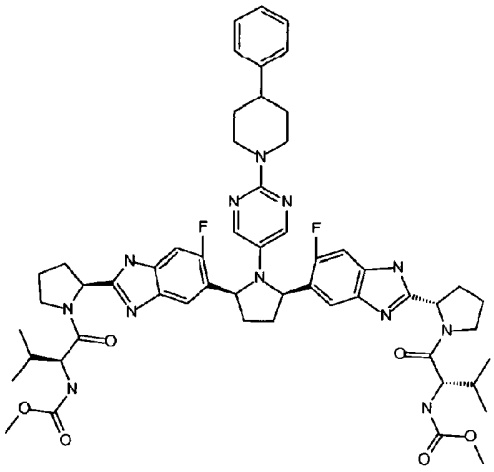
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,32-12,04 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,36-7,25 (m, 5H), 7,21 (s, 1H), 7,12-7,05 (m, 3H), 5,91 (d, *J* = 12,8, 2H), 5,37 (dd, *J* = 6,0, 2,1, 2H), 5,18-5,11 (m, 2H), 4,06 (t, *J* = 8,3, 2H), 3,86-3,79 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,12-2,83 (m, 4H), 2,27-2,10 (m, 4H), 2,08-1,49 (m, 15H), 0,93-0,67 (m, 12H); MS (ESI+) *m/z* 1063,3 $(M+H)^+$.



Exemplo 3.45

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{4-[4-(3,5-difluorofenil)piperidin-1-il]-3,5-difluorofenil}-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

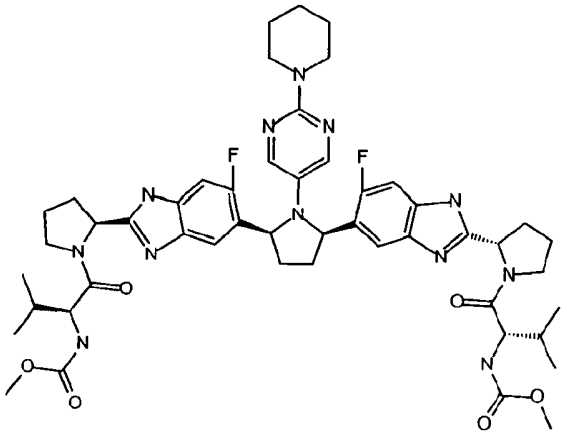
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,47-11,91 (m, 2H), 7,52-7,40 (m, 2H), 7,36-7,19 (m, 4H), 7,10 (d, *J* = 7,9, 2H), 7,04-6,92 (m, 3H), 5,92 (d, *J* = 12,7, 2H), 5,46-5,32 (m, 2H), 5,20-5,10 (m, 2H), 4,06 (t, *J* = 8,3, 2H), 3,89-3,75 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,13-2,82 (m, 4H), 2,63-2,54 (m, 3H), 2,28-2,12 (m, 4H), 2,08-1,84 (m, 6H), 1,77-1,56 (m, 6H), 0,91-0,71 (m, 12H); MS (ESI+) *m/z* 1063,4 $(M+H)^+$.



Exemplo 3.46

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(6-fluoro-5-{(2*R*,5*S*)-5-{6-fluoro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}-1-[2-(4-fenilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il]pirrolidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

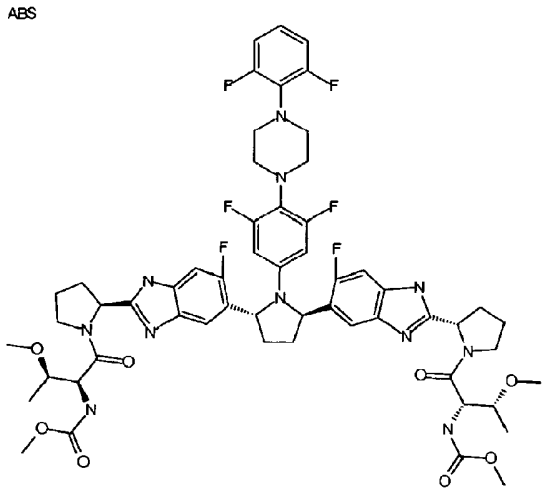
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO) δ = 12,42-12,16 (m, 2H), 7,81-7,55 (m, 4H), 7,45-7,12 (m, 9H), 5,23-5,06 (m, 2H), 5,02-4,86 (m, 2H), 4,57-4,45 (m, 2H), 4,13-3,96 (m, 2H), 3,92-3,70 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,75 (t, *J* = 12,8, 2H), 2,62-2,54 (m, *J* = 8,1, 2H), 2,28-1,59 (m, 15H), 1,53-1,36 (m, 2H), 0,98-0,66 (m, 12H). MS (ESI; M+H) *m/z* 1029,4.



Exemplo 3.47

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(6-fluoro-5-{(2*R*,5*S*)-5-{6-fluoro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}-1-[2-(piperidin-1-il)pirimidin-5-il]pirrolidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 12,41-12,15 (m, 2H), 7,79-7,54 (m, 4H), 7,45-7,24 (m, 4H), 5,20-5,06 (m, 2H), 5,01-4,85 (m, 2H), 4,12-4,01 (m, 2H), 3,88-3,73 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 3,50-3,42 (m, 4H), 2,55 (s, 2H), 2,27-1,77 (m, 12H), 1,51 (s, 2H), 1,38 (s, 4H), 0,93-0,73 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 953,4.

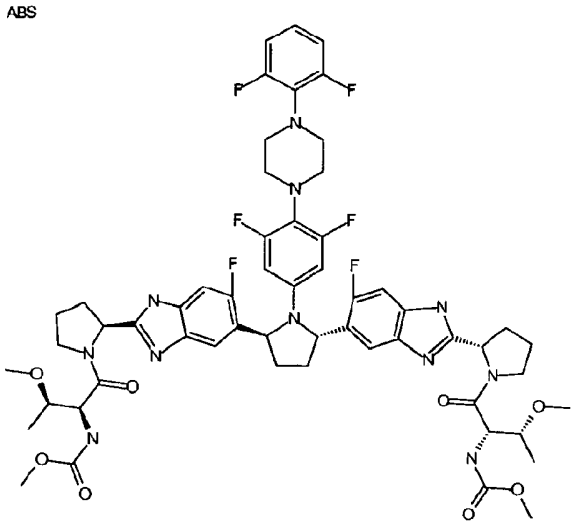


Exemplo 3.48

{(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{4-[4-(2,6-difluorofenil)piperazin-1-il]-3,5-difluorofenil}-5-(6-fluoro-2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-*O*-metil-L-treonil]pirrolidin-2-

il}-1*H*-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 12,37-12,08 (m, 2H), 7,41 (dd, *J* = 11,2, 6,3, 1H), 7,34 (dd, *J* = 10,4, 4,7, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,18-6,97 (m, 6H), 5,90 (dd, *J* = 22,3, 9,7, 2H), 5,57 (s, 2H), 5,16-5,06 (m, 2H), 4,25 (dd, *J* = 15,5, 8,2, 2H), 3,87-3,76 (m, 3H), 3,53 (s, 6H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,25 (d, *J* = 3,5, 1H), 3,13 (d, *J* = 1,1, 3H), 3,09 (s, 4H), 3,04 (d, *J* = 2,6, 3H), 2,96 (s, 4H), 2,55-2,47 (m, 2H), 2,26-1,71 (m, 10H), 1,08-0,89 (m, 6H). MS (ESI; M+H) m/z = 1132,4.

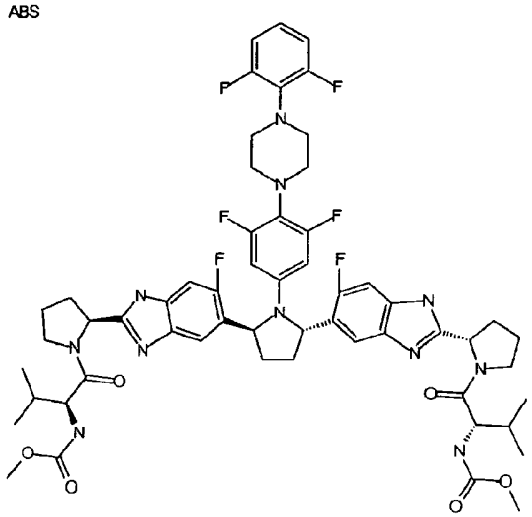


Exemplo 3.49

{(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*S*,5*S*)-1-{4-[4-(2,6-difluorofenil)piperazin-1-il]-3,5-difluorofenil}-5-(6-fluoro-2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-*O*-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 12,33-12,04 (m, 2H), 7,41 (dd, *J* = 11,3, 4,7, 1H), 7,36 (dd, *J* = 10,5, 3,0, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,8, 1H), 7,10-6,96 (m, 4H), 5,92 (q, *J* = 10,7, 2H), 5,69-5,49 (m, 2H), 5,12 (dd, *J* = 7,6, 4,1, 2H), 4,27 (t, *J* = 7,6, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,53 (d, *J* = 3,1, 6H), 3,47 (d, *J* = 6,3, 2H), 3,24 (d, *J* = 2,3, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,09 (s, 4H), 2,96 (s,

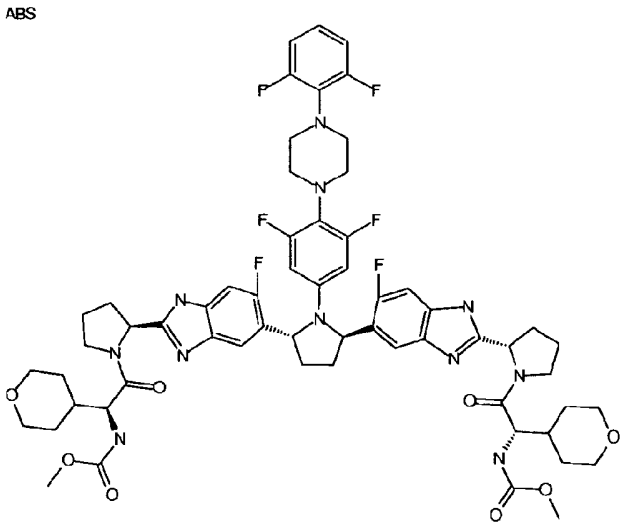
4H), 2,46 (s, 2H), 2,28-1,71 (m, 10H), 1,09-1,00 (m, 6H). MS (ESI; M+H) m/z = 1132,4.



Exemplo 3.50

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*S*,5*S*)-1-{4-[4-(2,6-difluorofenil)piperazin-1-il]-3,5-difluorofenil}-5-{6-fluoro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

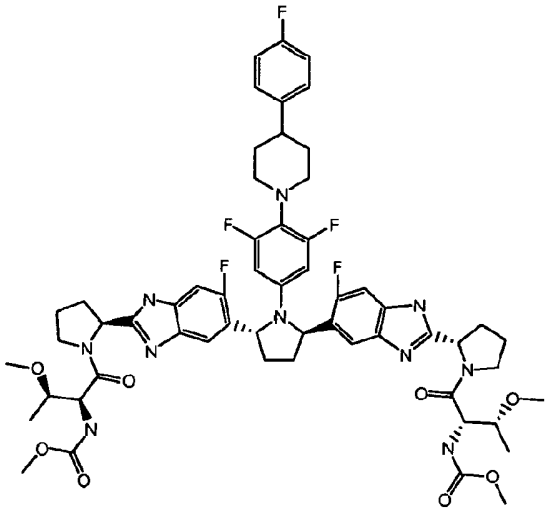
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 12,47-11,97 (m, 2H), 7,44-7,26 (m, 4H), 7,19-6,96 (m, 5H), 5,93 (q, *J* = 12,0, 2H), 5,67-5,48 (m, 2H), 5,18-5,07 (m, 2H), 4,05 (dd, *J* = 14,8, 8,3, 2H), 3,87-3,71 (m, 4H), 3,53 (d, *J* = 3,1, 6H), 3,09 (s, 4H), 2,96 (s, 4H), 2,46 (s, 2H), 2,25-1,70 (m, 12H), 0,89-0,76 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 1100,4.



Exemplo 3.51

([(2*R*,5*R*)-1-{4-[4-(2,6-difluorofenil)piperazin-1-il]-3,5-difluorofenil}pirrolidina-2,5-di-il]bis{(6-fluoro-1*H*-benzimidazole-5,2-di-il)(2*S*)pirrolidina-2,1-di-il[(1*S*)-2-oxo-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)etano-2,1-di-il]})biscarbamato de dimetilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 12,37-12,08 (m, 2H), 7,44-7,30 (m, 4H), 7,12-6,95 (m, 5H), 5,90 (q, *J* = 11,6, 2H), 5,66-5,47 (m, 2H), 5,16-5,05 (m, 2H), 4,17-4,04 (m, 2H), 3,88-3,61 (m, 7H), 3,52 (d, *J* = 3,1, 6H), 3,23-2,80 (m, 13H), 2,26-1,67 (m, 12H), 1,55-1,05 (m, 10H). MS (ESI; M+H) m/z = 1184,4

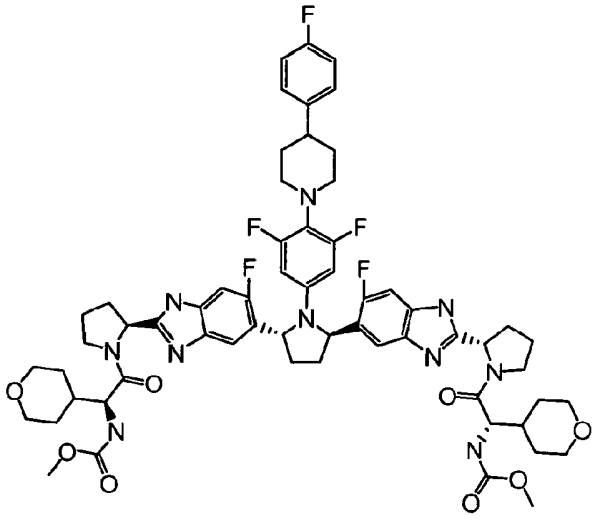


Exemplo 3.52

{(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]fenil}-5-(6-fluoro-2-{(2*S*)-1-[*N*-

(metoxicarbonil)-*O*-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 12,36-12,06 (m, 2H), 7,41 (dd, *J* = 11,2, 6,3, 1H), 7,34 (dd, *J* = 10,4, 4,8, 1H), 7,30-7,20 (m, 3H), 7,17-6,98 (m, 5H), 5,98-5,82 (m, 2H), 5,65-5,47 (m, 2H), 5,17-5,06 (m, 2H), 4,25 (dd, *J* = 15,6, 8,1, 2H), 3,88-3,74 (m, 3H), 3,53 (d, *J* = 1,3, 6H), 3,49-3,38 (m, 2H), 3,31 (d, 1H), 3,25 (d, *J* = 3,7, 1H), 3,13 (d, *J* = 1,3, 3H), 3,03 (d, *J* = 2,3, 3H), 3,00-2,84 (m, 3H), 2,60-2,53 (m, *J* = 2,5, 2H), 2,26-1,55 (m, 14H), 1,28-1,13 (m, 1H), 1,10-0,88 (m, 6H). MS (ESI; M+H) m/z = 1113,4.



Exemplo 3.53

([(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]fenil}pirrolidina-2,5-di-il]bis{(6-fluoro-1*H*-benzimidazole-5,2-di-il)(2*S*)pirrolidina-2,1-di-il[(1*S*)-2-oxo-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)etano-2,1-di-il]})biscarbamato de dimetilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 12,36-12,07 (m, 2H), 7,44-7,22 (m, 6H), 7,12-6,99 (m, 4H), 5,88 (dd, *J* = 23,6, 11,2, 2H), 5,64-5,47 (m, 2H), 5,15-5,06 (m, 2H), 4,17-4,06 (m, 2H), 3,89-3,61 (m, 7H), 3,52 (d, *J* = 3,3, 6H), 3,25-2,82 (m, 9H), 2,26-2,08 (m, 4H), 2,05-1,92 (m, 4H), 1,91-1,57 (m, 9H), 1,54-1,38 (m, 4H), 1,38-1,02 (m, 6H). MS (ESI; M+H) m/z = 1165,5.

Os compostos dos Exemplos 4.1-4.62 seguintes podem ser preparados a partir dos intermediários listados apropriados seguindo os métodos dos Procedimentos Gerais 12/12B.

Aminas intermediárias:

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(ciclopentiloxi)-3-fluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3-metil-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-((3a*R*,7a*S*)-1*H*-isoindol-2(3*H*,3a*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,7a*H*]-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-dicloro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(2,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il))-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(2,3,5-trifluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-ciclo-hexil-3-fluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-etoxifenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);

6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[4-(pentafluoro-λ^6-sulfanil)fenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis{2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazole} (ACD Name v12);
(*S*)-6,6'-((2*S*,5*S*)-1-(4-ciclopropilfenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*S*,5*S*)-1-(4-ciclopropil-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
1-(1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fenilpiperidin-4-il)etanona;
(*S*,*S*,*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((2*S*,3a*S*,6a*S*)-octa-hidrociclopenta[*b*]pirrol-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*,*S*,*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((2*S*,3a*S*,6a*S*)-octa-hidrociclopenta[*b*]pirrol-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
2-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-2-azabiciclo[2.2.2]octano;
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-isopropilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(3-fenilpropil)piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-*terc*-butilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);

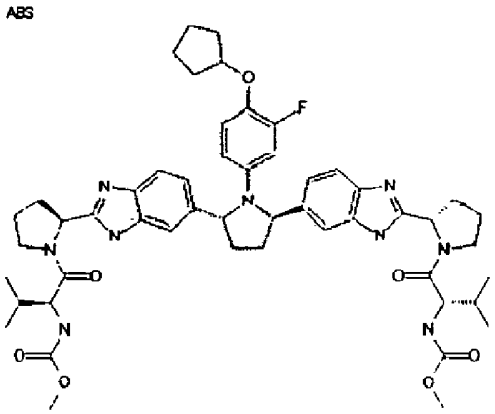
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(naftalen-2-il)piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(2,3-di-hidrospiro[indeno-1,4'-piperidina]-1'-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(3-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-Z-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fluoro-4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-fluoro-4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(fluorodifenilmetilo)piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(benziloxi)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
6-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)-5-(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirrolidin-2-il)-5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole;
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-benzilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);

(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-benzilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*S*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
4-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-2-fenilmorfolina;
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(2-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(2*S*,6*R*)-4-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-2,6-dimetilmorfolina;
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(3-azaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-ciclo-hexilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoru-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-4-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-2-fenilmorfolina;
(*S*)-6,6'-((2*S*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*,*R*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((2*S*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-(2,4-difluorofenil)piperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-

il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole);
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(5-metiltiophen-2-il)piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole); e
(*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fluoro-4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole).

Ácidos intermediários:

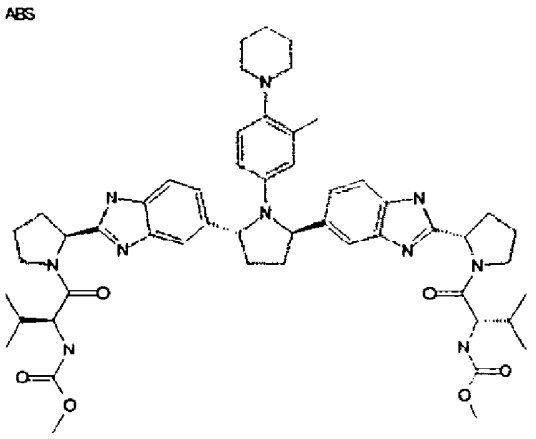
Ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico;
Ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)acético;
Ácido (2*S*,3*R*)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanóico;
Ácido (*S*)-2-ciclopropil-2-(metoxicarbonilamino)acético;
Ácido (2*S*,3*R*)-3-*terc*-butoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanóico;
Ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)acético;
Ácido (*S*)-2-ciclopentil-2-(metoxicarbonilamino)acético; e
Ácido (2*S*,3*R*)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanóico.



Exemplo 4.1

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(ciclopentiloxi)-3-fluorofenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

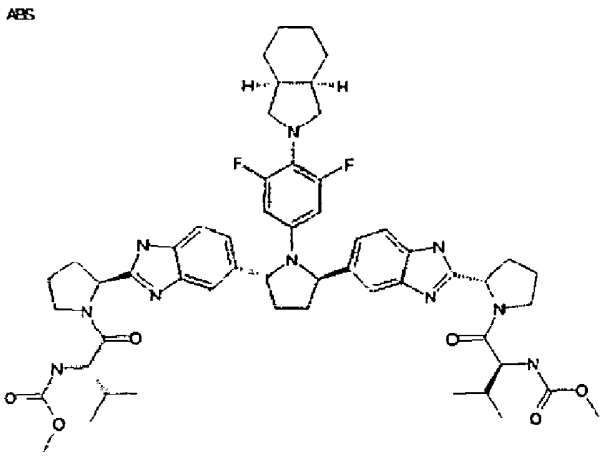
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,74-0,89 (m, 12H), 1,37-1,77 (m, 12H), 1,81-2,06 (m, 6H), 2,11-2,29 (m, 4H), 3,54 (s, 6H), 3,72-3,92 (m, 4H), 3,95-4,16 (m, 2H), 4,40-4,52 (m, 1H), 5,07-5,23 (m, 2H), 5,26-5,44 (m, 2H), 5,96-6,17 (m, 2H), 6,63-6,98 (m, 2H), 7,00-7,16 (m, 2H), 7,16-7,35 (m, 4H), 7,35-7,54 (m, *J* = 31,23 Hz, 2H), 11,93-12,32 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* = 934,5 $(M+H)^+$.



Exemplo 4.2

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

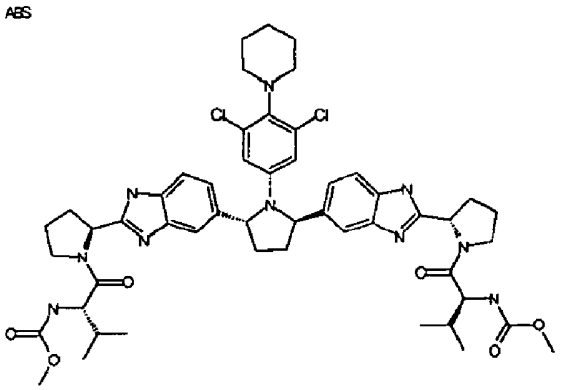
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,74-0,89 (m, 12H) 1,35-1,41 (m, 2H) 1,44-1,52 (m, 4H) 1,62-1,67 (m, 2H) 1,86-1,93 (m, 5H) 1,94-2,03 (m, 4H) 2,15-2,24 (m, 4H) 2,48-2,54 (m, 6H) 3,52 (s, 6H) 3,74-3,84 (m, 4H) 4,00-4,09 (m, 2H) 5,06-5,18 (m, 2H) 5,28-5,37 (m, 2H) 6,07-6,12 (m, 1H) 6,17-6,21 (m, 1H) 6,56-6,62 (m, 1H) 6,99-7,30 (m, 6H) 7,35 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H) 7,44 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H) 11,94-12,04 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 929,5 $(M+H)^+$.



Exemplo 4.3

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[(3a*R*,7a*S*)-octa-hidro-2H-isoindol-2-il]fenil}-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,71-0,94 (m, 12H) 1,22-1,31 (m, 2H) 1,35-1,53 (m, 6H) 1,66-1,74 (m, 2H) 1,86-2,24 (m, 12H) 2,90-2,97 (m, 2H) 3,05-3,15 (m, 2H) 3,36-3,42 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,77-3,86 (m, 4H) 4,06 (t, *J* = 8,29 Hz, 2H) 5,09-5,20 (m, 2H) 5,29-5,40 (m, 2H) 5,89 (d, *J* = 12,25 Hz, 2H) 7,03-7,13 (m, 2H) 7,18-7,33 (m, 4H) 7,40 (d, *J* = 8,13 Hz, 1H) 7,48 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H) 11,95-12,25 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 991,5 $(M+H)^+$.

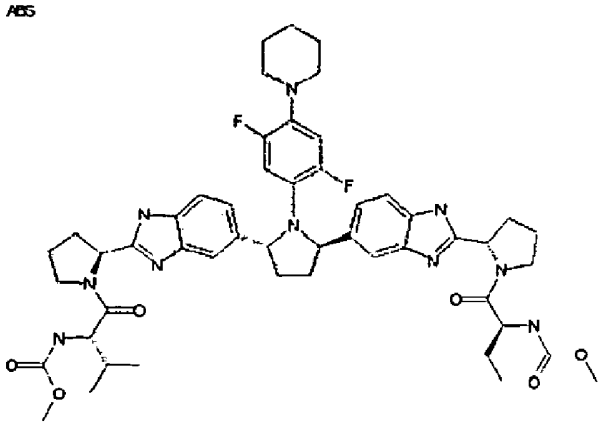


Exemplo 4.4

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-dicloro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-

metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

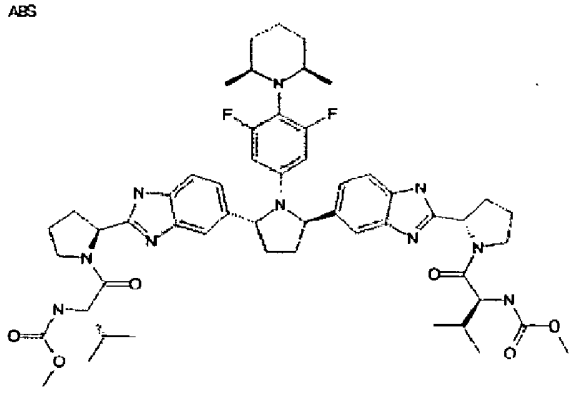
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,68-0,94 (m, 12H) 1,36-2,28 (m, 20H) 2,84 (s, 4H) 3,54 (s, 6H) 3,82 (s, 4H) 4,04-4,09 (m, 2H) 5,09-5,19 (m, 2H) 5,33-5,50 (m, 2H) 6,30 (t, J = 2,49 Hz, 2H) 6,99-7,57 (m, 8H) 12,04 (s, 1H) 12,09 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 983 $(M+H)^+$.



Exemplo 4.5

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

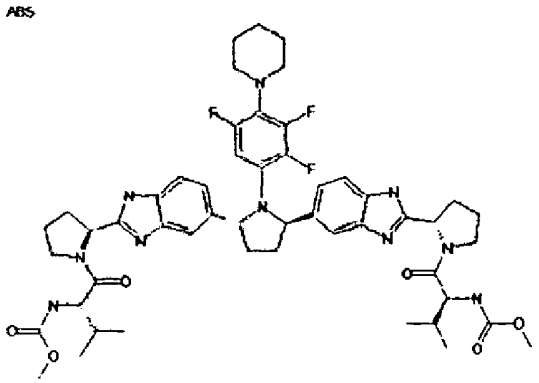
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,80 (s, 12H) 1,08-2,71 (m, 24H) 3,53 (s, 6H) 3,81 (s, 4H) 3,97-4,11 (m, 2H) 5,13 (s, 2H) 5,51 (s, 2H) 6,34-6,70 (m, 2H) 7,00 -7,60 (m, 8H) 11,87-12,30 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 952 $(M+H)^+$.



Exemplo 4.6

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-]-{4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilpiperidin-1-il]-3,5-difluorofenil}-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

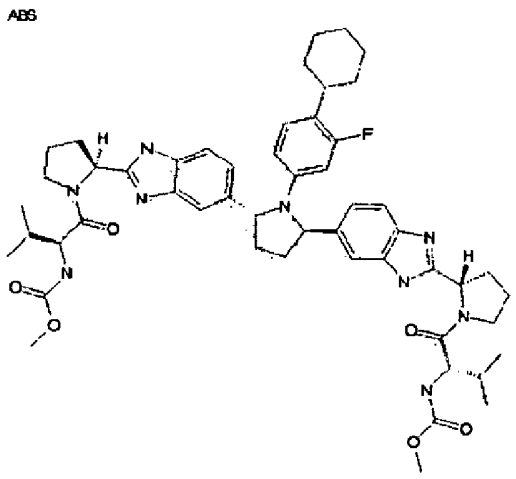
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,58 (s, 6H) 0,73-0,92 (m, 12H) 1,08-2,37 (m, 20H) 3,53 (s, 6H) 3,82 (s, 4H) 4,06 (q, *J* = 7,92 Hz, 2H) 5,15 (s, 2H) 5,39 (s, 2H) 5,88 (d, *J* = 13,01 Hz, 2H) 7,02-7,58 (m, 10H) 12,01 (s, 1H) 12,18 (s, 1H); MS (ESH) *m/z* 979 $(M+H)^+$.



Exemplo 4.7

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

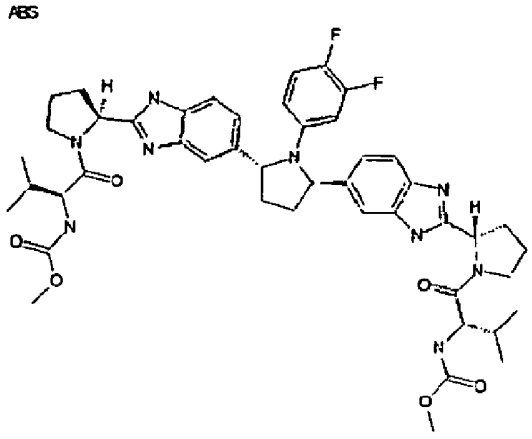
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,72-0,93 (m, 12H) 1,34-2,38 (m, 20H) 2,77 (s, 4H) 3,53 (s, 6H) 3,82 (s, 4H) 4,00-4,13 (m, 2H) 5,14 (s, 2H) 5,56 (s, 2H) 6,27-6,47 (m, 1H) 6,97-7,49 (m, 8H) 12,01 (s, 1H) 12,08 (d, *J* = 1,84 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 970 $(M+H)^+$.



Exemplo 4.8

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-ciclo-hexil-3-fluorofenil)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

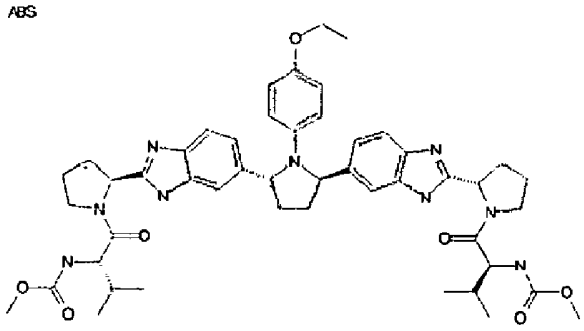
RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,48 (m, 1H), 10,32 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 5,5 Hz, 3H), 6,72 (s, 1H), 6,03 (m, 2H), 5,40 (m, 5H), 5,26 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 4,34 (dd, *J* = 8,7, 7,0 Hz, 2H), 3,84 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,62 (m, 3H), 3,09 (m, 2H), 2,57 (m, 4H), 2,33 (m, 2H), 2,17 (m, 5H), 1,97 (m, 3H), 1,73 (m, 8H), 1,17 (m, 8H), 0,89 (t, *J* = 6,4, 12H); MS (ESI+) *m/z* (abundância rel) 933 (100, M+H), 934 (53).



Exemplo 4.9

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(3,4-difluorofenil)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

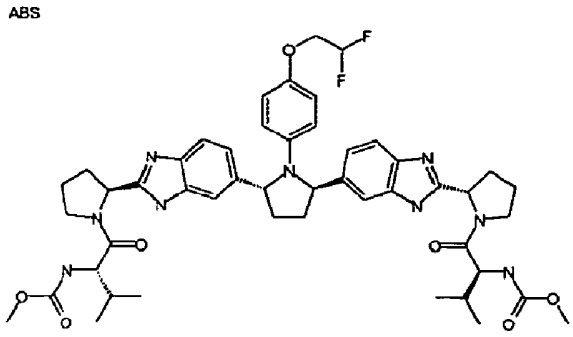
RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,49 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 10,38 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 10,9, 6,3 Hz, 3H), 6,69 (dd, *J* = 9,4, 5,7 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,41 (m, 4H), 5,27 (m, 2H), 4,34 (m, 2H), 4,06 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,73 (s, 6H), 3,64 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,19 (m, 4H), 1,96 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 0,92 (m, 12H); MS (ESI+) *m/z* (abundância rel) 868 (100, M+H), 869 (43).



Exemplo 4.10

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-(4-etoxifenil)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

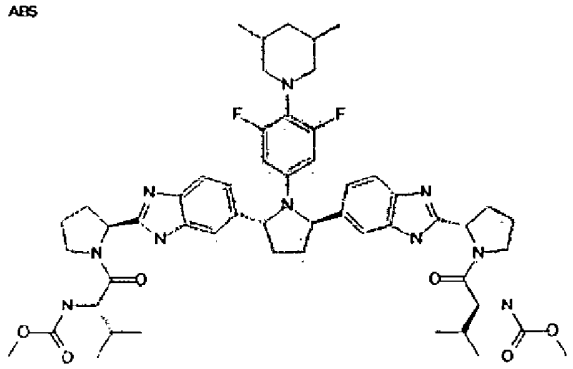
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,92-0,75 (m, 12H), 1,21-1,10 (m, 3H), 1,33-1,21 (m, 1H), 1,76-1,64 (m, 2H), 2,06-1,85 (m, 7H), 2,28-2,08 (m, 4H), 3,54 (s, 6H), 3,73 (q, *J* = 7,0, 2H), 3,81 (s, 4H), 4,11-3,99 (m, 2H), 5,18-5,06 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 6,24 (d, *J* = 8,9, 2H), 6,51 (dt, *J* = 4,9, 9,4, 2H), 7,04 (t, *J* = 7,7, 2H), 7,34-7,18 (m, 4H), 7,36 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2, 1H), 12,02 (s, 2H); MS (ESI) *m/z*876 $(M+H)^+$, 874 $(M-H)^-$.



Exemplo 4.11

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

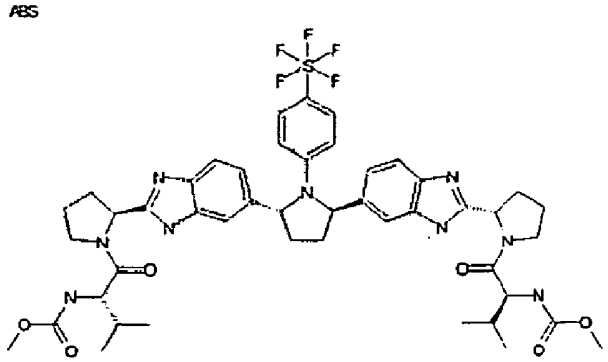
RMN-^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 0,85 (dd, *J* = 6,7, 20,0, 12H), 1,88-1,75 (m, 2H), 2,06-1,95 (m, 3H), 2,22-2,06 (m, 3H), 2,34-2,23 (m, 2H), 2,49-2,34 (m, 2H), 2,71-2,56 (m, 2H), 3,64 (s, 6H), 4,13-3,76 (m, 6H), 4,22 (dd, *J* = 5,4, 10,3, 1H), 5,28-5,17 (m, 2H), 5,37 (t, *J* = 6,4, 2H), 5,96 (tt, *J* = 3,9, 55,2, 1H), 6,31 (t, *J* = 9,7, 2H), 6,60-6,51 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,3, 2H), 7,35 (d, *J* = 17,8, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,3, 2H); MS (ESI) *m/z* 912 $(M+H)^+$, 910 $(M-H)^-$.



Exemplo 4.12

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

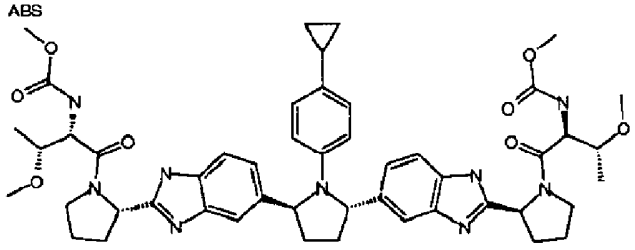
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,50 (q, *J* = 11,9, 1H), 0,97-0,64 (m, 18H), 1,32-1,20 (m, 2H), 1,81-1,46 (m, 5H), 2,09-1,80 (m, 6H), 2,32-2,13 (m, 5H), 2,75 (dd, *J* = 10,0, 40,2, 2H), 3,18-3,05 (m, 1H), 3,54 (s, 6H), 3,82 (s, 4H), 4,14-3,95 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,36 (d, *J* = 7,2, 2H), 5,88 (d, *J* = 12,8, 2H), 7,14-7,02 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,33-7,23 (m, 3H), 7,41 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,2, 1H), 12,37-11,98 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 979 $(M+H)^+$.



Exemplo 4.13

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(6-{(2*R*,5*R*)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-6-il}-1-[4-(pentafluoro-lambda-6-sulfanil)fenil]pirrolidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

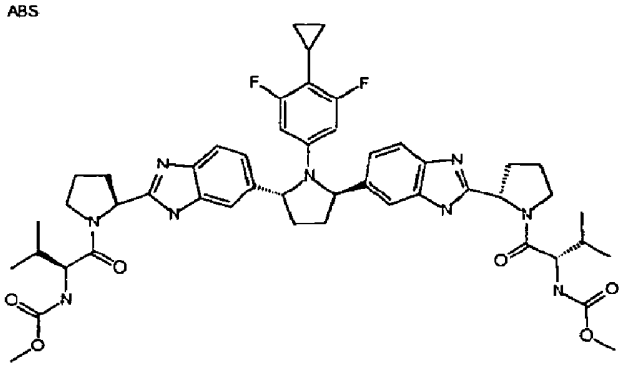
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,92-0,69 (m, 12H), 2,08-1,61 (m, 8H), 2,20 (s, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,82 (s, 4H), 4,05 (t, *J* = 8,0, 2H), 5,13 (dt, *J* = 4,9, 9,8, 2H), 5,49 (dd, *J* = 10,8, 15,8, 2H), 6,37 (d, *J* = 8,6, 2H), 7,13-6,81 (m, 3H), 7,20 (d, *J* = 8,8, 1H), 7,28 (dd, *J* = 4,6, 9,9, 3H), 7,45-7,34 (m, 4H), 7,48 (d, *J* = 8,2, 1H), 12,16 (dd, *J* = 22,6, 68,2, 2H); MS (ESI) *m/z* 958 $(M+H)^+$, 956 $(M-H)^-$.



Exemplo 4.14

{(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*S*,5*S*)-1-(4-ciclopropilfenil)-5-(2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

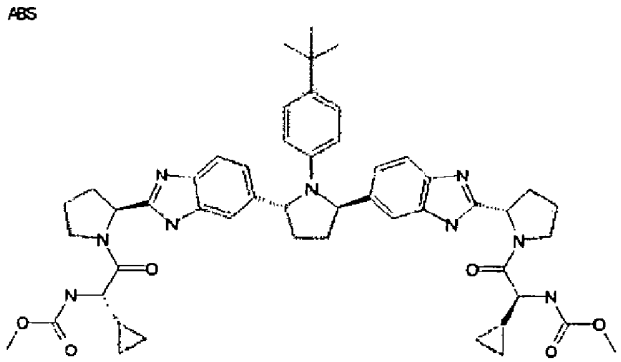
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,37 (m, 2H) 0,68, (s, 2H) 1,08 (d, 6H) 1,54 -1,64 (m, 2H) 1,69 (s, 2H) 1,99 (s, 4H) 2,17 (s, 7H) 3,18 (s, 6H) 3,42-3,53 (m, 2H) 3,54 (s, *J* = 1,41 Hz, 6H) 3,84 (s, 3H) 4,28 (s, 2H) 5,12 (s, 2H) 5,34 (s, 2H) 6,22 (s, 2H) 6,61 (s, 2H) 7,05 (s, 2H) 7,16 (s, 2H) 7,36 (s, 2H) 11,97 (s, 1H),12,08 (s, 1H); MS (ESI+) *m/z* 904,5 $(M+H)^+$, (ESI-) *m/z* 902,3 $(M-H)^-$.



Exemplo 4.15

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-(4-ciclopropil-3,5-difluorofenil)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

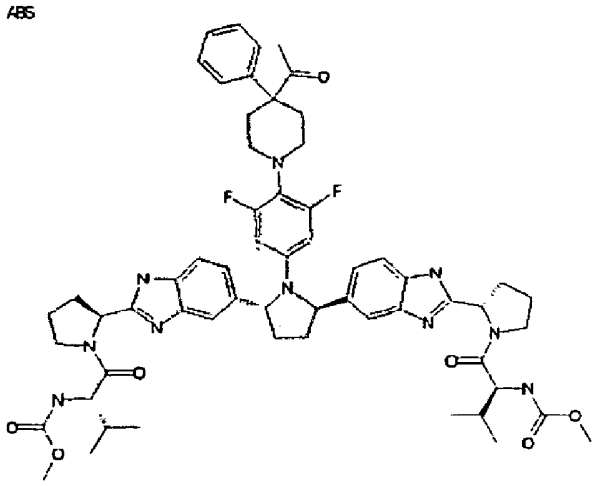
RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,47 (s largo, 1H) 10,30-10,41 (s largo, 1H) 7,69 (s largo, 1H) 7,49 (s, 1H) 7,30-7,43 (s largo, 1H) 7,04-7,20 (m, 3H) 5,75-5,89 (m, 2H) 5,37 (m, 4H) 5,23 (s, 2H) 4,34 (t, 2H) 3,83 (m, 2H) 3,71 (s, 6H) 3,56-3,67 (m, 2H) 3,11 (m, 2H) 2,58 (s largo, 2H) 2,33 (m, 2H) 2,08-2,27 (m, 4H) 2,01 (m, 2H) 1,78 (s largo, 2H) 0,82-0,96 (m, 12H) 0,71 (m, 4H).



Exemplo 4.16

([(2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il]bis{1*H*-benzimidazole-6,2-di-il(2*S*)pirrolidina-2,1-di-il[(1*S*)-1-ciclopropil-2-oxoetano-2,1-di-il]})biscarbamato de dimetilo

RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,48-0,24 (m, 7H), 0,89-0,81 (m, 1H), 1,01 (s, 3H), 1,07 (s, 6H), 1,14 (dd, *J* = 8,7, 16,6, 1H), 1,32-1,17 (m, 4H), 1,75-1,64 (m, 1H), 2,05-1,78 (m, 4H), 2,24-2,09 (m, 3H), 2,45-2,39 (m, 2H), 3,21-3,12 (m, 1H), 3,53 (s, 6H), 3,72-3,63 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 4,03-3,85 (m, 2H), 5,17-5,04 (m, 1H), 5,44-5,26 (m, 2H), 6,26 (d, *J* = 8,8, 1H), 6,95-6,81 (m, 2H), 7,06-6,95 (m, 1H), 7,09 (t, *J* = 8,3, 1H), 7,20 (d, *J* = 4,3, 1H), 7,35-7,25 (m, 1H), 7,55-7,36 (m, 4H), 12,28-11,84 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 884 $(M+H)^+$, (ESI-)*m/z* 882 $(M-H)^-$.

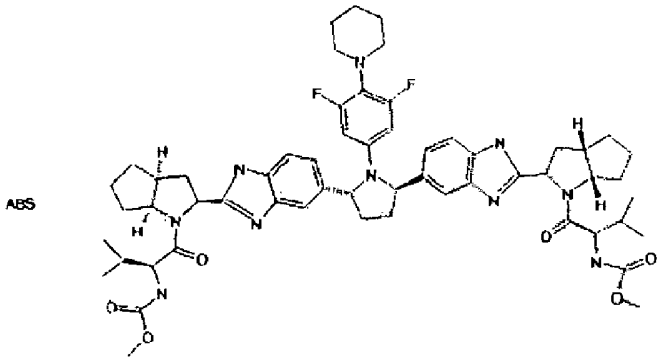


Exemplo 4.17

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(4-acetil-4-fenilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-

il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

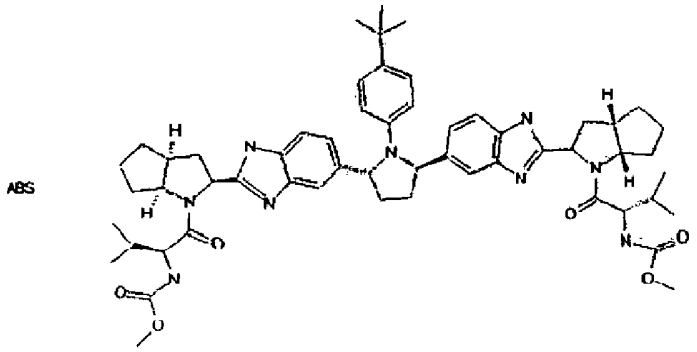
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,75-0,91 (m, 12H) 1,68 (d, J = 4,66 Hz, 2H) 1,83 (s, 3H) 1,87-2,38 (m, 16H) 2,78-2,90 (m, 4H) 3,54 (s, 6H) 3,82 (s, 4H) 4,06 (t, J = 8,35 Hz, 2H) 5,09-5,18 (m, 2H) 5,27-5,41 (m, 2H) 5,88 (d, J = 12,90 Hz, 2H) 7,02-7,51 (m, 13H) 12,07 (d, J = 16,91 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 1070 $(M+H)^+$.



Exemplo 4.18

{(2*S*)-1-[(2*S*,3a*S*,6a*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(3a*S*,6a*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}octa-hidrociclopenta[*b*]pirrol-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}hexa-hidrociclopenta[*b*]pirrol-1(2*H*)-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo

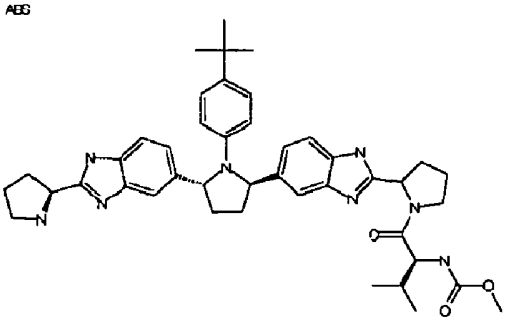
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,64-0,96 (m, 13H) 1,31-2,18 (m, 21H) 3,50-3,57 (m, 6H) 3,93-4,07 (m, 2H) 4,72-4,85 (m, 1H) 5,13 (t, 1H) 5,37 (s, 2H) 5,90 (dd, 2H) 7,06 (d, 2H) 7,21 (s, 1H) 7,33 (d, 1H) 7,36-7,56 (m, J = 8,13 Hz, 4H) 11,96 (s, 1H) 12,03-12,08 (m, 1H) 12,24 (nenhum, 1H); MS (ESI+) m/z 1031,5 $(M+H)^+$, (ESI-) m/z1029,4 $(M-H)^-$.



Exemplo 4.19

{(2*S*)-1-[(2*S*,3a*S*,6a*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)-5-{2-[(3a*S*,6a*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}octa-hidrociclopenta[*b*]pirrol-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}hexa-hidrociclopenta[*b*]pirrol-1(2*H*)-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,62-0,93 (m, 13H) 1,42-2,16 (m, 25H) 2,78 (s, 1H) 3,54 (s, 6H) 4,01 (s, 2H) 4,77 (s, 1H) 5,11 (t, *J* = 8,08 Hz, 2H) 5,35 (s, 2H) 6,26 (d, *J* = 8,67 Hz, 2H) 6,83-6,97 (m, 2H) 7,05 (s, 2H) 7,21 (s, 1H) 7,27-7,32 (m, 1H) 7,34-7,55 (m, 4H) 11,92 (s, 1H) 12,01 (s, 1H); MS (ESI+) *m/z* 968,5 $(M+H)^+$, (ESI-) *m/z*966,4 $(M-H)^-$, 1011,7 $(M+COOH-H)^-$.

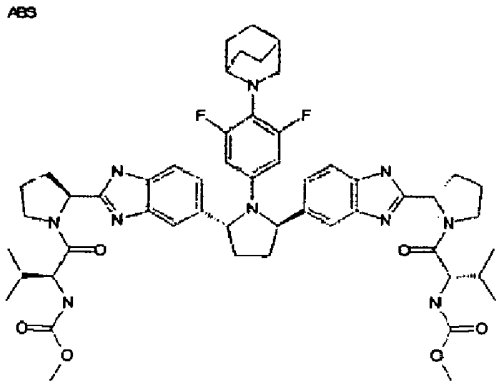


Exemplo 4.20

[(2*S*)-1-(2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)-5-{2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

O composto do título pode ser preparado fazendo reagir a amina com um equivalente de um ácido em vez de dois. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,67-0,90 (m, 6H) 0,97-1,17 (m, 9H)

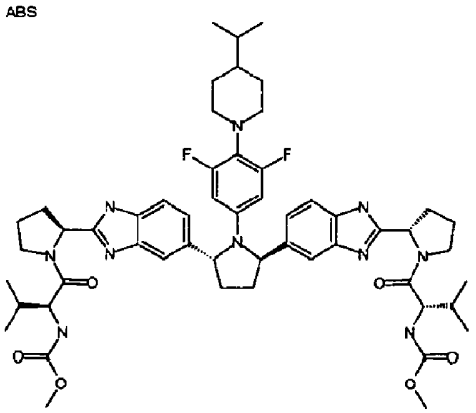
1,53-2,46 (m, 13H) 3,26-3,42 (m, *J* = 11,39 Hz, 2H) 3,54 (s, 3H) 3,85 (d, *J* = 4,34 Hz, 2H) 4,07-4,13 (m, 1H) 4,88-4,98 (m, 1H) 5,15-5,23 (m, 1H) 5,45 (d, *J* = 7,16 Hz, 1H) 5,50 (d, *J* = 6,94 Hz, 1H) 6,26 (d, *J* = 8,78 Hz, 2H) 6,92 (d, *J* = 8,78 Hz, 2H) 7,19-7,77 (m, 7H) 9,15 (s, 1H) 9,66 (s, 1H); MS (ESI+) *m/z* 731 $(M+H)^+$.



Exemplo 4.21

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(2-azabiciclo[2.2.2]oct-2-il)-3,5-difluorofenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

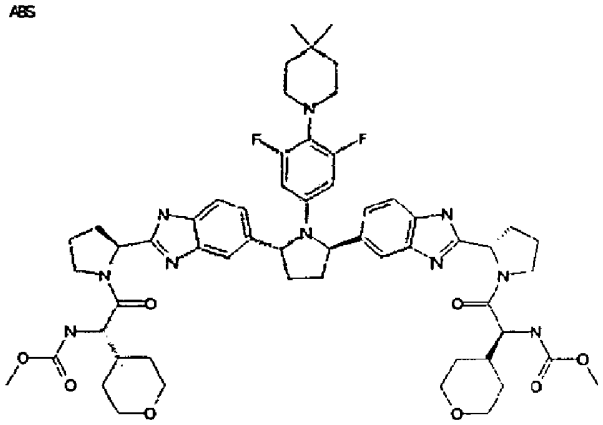
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,74-1,02 (m, 12H), 1,41-2,27 (m, 26H), 2,65 (s, 1H), 3,05-3,26 (m, 3H), 3,54 (s, 6H), 4,06 (t, *J* = 8,35 Hz, 2H), 5,07-5,20 (m, 2H), 5,26-5,45 (m, 2H), 5,89 (d, *J* = 12,36 Hz, 2H), 7,00-7,14 (m, 2H), 7,16-7,33 (m, 4H), 7,44 (dd, *J* = 32,42, 8,24 Hz, 2H), 12,06 (dois s, 2H); MS (ESI+) *m/z* 977 $(M+H)^+$, (ESI-) *m/z* 975 $(M-H)^-$.



Exemplo 4.22

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(propan-2-il)piperidin-1-il]fenil}-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

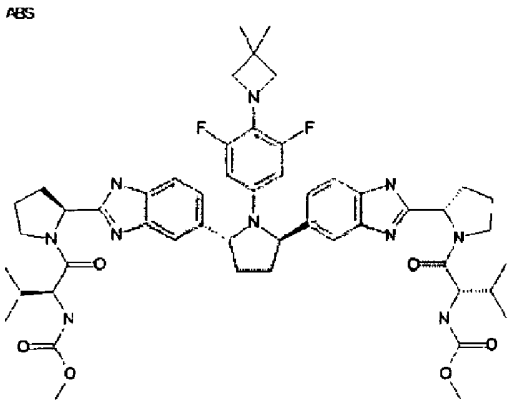
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,74-0,91 (m, 18H), 0,91-1,05 (m, 1H), 1,07-1,21 (m, 3H), 1,31-1,43 (m, 1H), 1,51 (d, J = 11,17 Hz, 2H), 1,63-1,77 (m, 2H), 1,84-2,26 (m, 11H), 2,72-2,88 (m, 4H), 3,54 (s, 6H) 3,82 (s largo, 4H), 4,06 (t, J = 8,35 Hz, 2H), 5,07-5,23 (m, 2H), 5,29-5,45 (m, 2H), 5,88 (d, J = 12,79 Hz, 2H), 7,02-7,12 (m, 2H), 7,16-7,32 (m, 4H), 7,41 (d, J = 8,13 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,13 Hz, 1H), 12,07 (dois s, 2H); MS (ESI+) m/z 994 $(M+H)^+$.



Exemplo 4.23

({(2*R*,5*R*)-1-[4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis{1*H*-benzimidazole-5,2-di-il(2*S*)pirrolidina-2,1-di-il[(1*S*)-2-oxo-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)etano-2,1-di-il]})biscarbamato de dimetilo

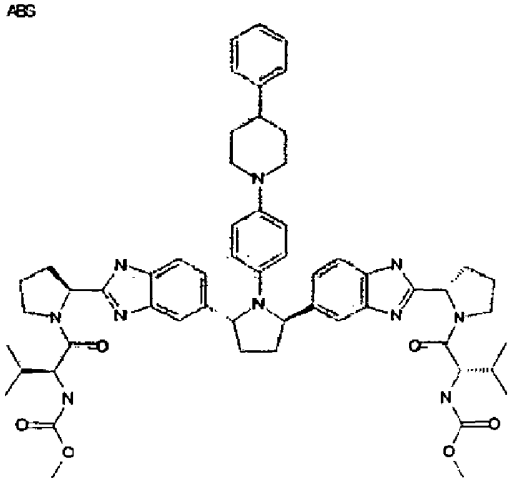
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 (s, 6H), 1,18-1,34 (m, 9H), 1,34-1,59 (m, 4H), 1,61-1,93 (m, 5H), 1,93-2,06 (m, 4H), 2,09-2,27 (m, 4H), 2,77 (s, 4H), 2,90-3,27 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,62 (d, J = 11,71 Hz, 1H), 3,67-3,89 (m, 7H), 4,14 (q, J = 8,10 Hz, 2H), 5,08-5,20 (m, 2H), 5,30-5,43 (m, 2H), 5,81-5,94 (m, 2H), 7,03-7,52 (m, 8H), 12,10 (dois s, 2H); MS (ESI+) m/z 1063 $(M+H)^+$, (ESI-)m/z 1061 $(M-H)^-$.



Exemplo 4.24

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)-3,5-difluorofenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,76-0,94 (m, 12H), 1,13 (s, 6H), 1,61-1,74 (m, 2H), 1,81-2,28 (m, 9H), 3,07-3,18 (m, 1H), 3,49 (s, 4H), 3,54 (s, 6H), 3,82 (s largo, 4H), 4,07 (t, *J* = 8,24 Hz, 2H), 5,14 (t, *J* = 7,54 Hz, 2H), 5,25-5,40 (m, 2H), 5,79-5,94 (m, 2H), 7,01-7,07 (m, 2H), 7,08-7,34 (m, 4H), 7,39 (d, *J* = 8,13 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 12,05 (dois s, 2H); MS (ESI+) *m/z* 951 $(M+H)^+$.

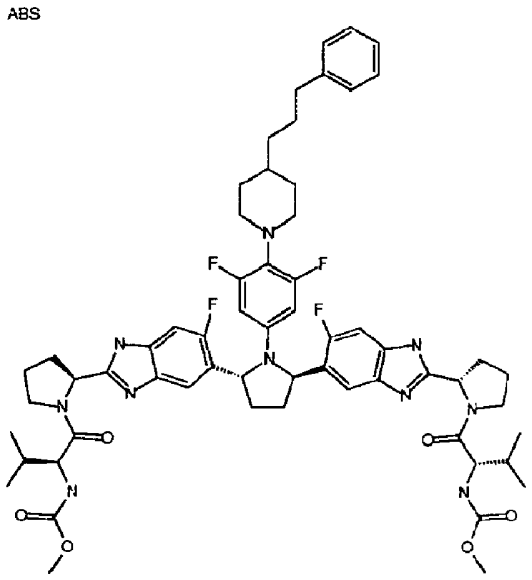


Exemplo 4.25

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{(2*R*,5*R*)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}-1-[4-(4-fenilpiperidin-1-

il)fenil]pirrolidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,74-0,93 (m, 12H), 1,61-1,79 (m, 6H), 1,84-2,09 (m, 6H), 2,11-2,27 (m, 4H), 2,40-2,60 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 3,53 (s, 6H), 3,82 (s, 4H), 4,06 (t, *J* = 8,29 Hz, 2H), 5,08-5,19 (m, 2H), 5,28-5,46 (m, 2H), 6,26 (d, *J* = 8,67 Hz, 2H), 6,55-6,67 (m, 2H), 7,06 (t, *J* = 7,32 Hz, 2H), 7,13-7,32 (m, 9H), 7,37 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 12,02 (s, 2H); MS (ESI+) *m/z*991 $(M+H)^+$, (ESI$^-$) *m/z* 989 $(M-H)^-$.

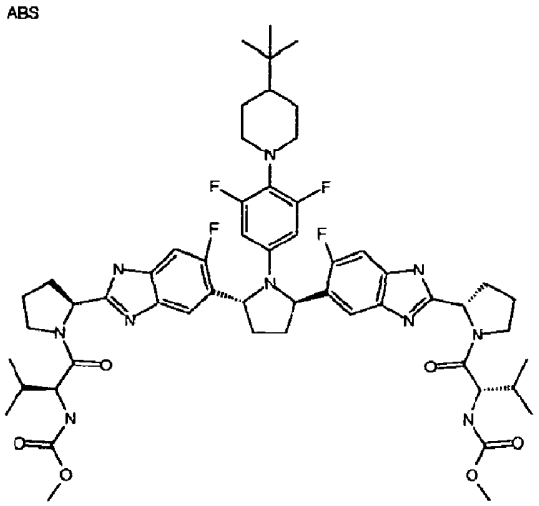


Exemplo 4.26

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(3-fenilpropil)piperidin-1-il]fenil}-5-{6-fluoro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,68-0,84 (m, 12H), 0,98-1,30 (m, 8H), 1,47-1,60 (m, 5H), 1,63-2,07 (m, 9H), 2,09-2,24 (m, 3H), 2,78 (s, 4H), 3,51 (s, 6H), 3,71-3,87 (m, 4H), 3,97-4,12 (m, 2H), 5,03-5,17 (m, 2H), 5,43-5,63 (m, 2H), 5,78-5,96 (m, 2H), 7,02 (dd, *J* = 6,78, 2,33 Hz, 1H), 7,08-7,19 (m, 4H), 7,19-7,35 (m, 5H), 7,39 (dd, *J* = 11,28, 6,29 Hz, 1H), 11,50-

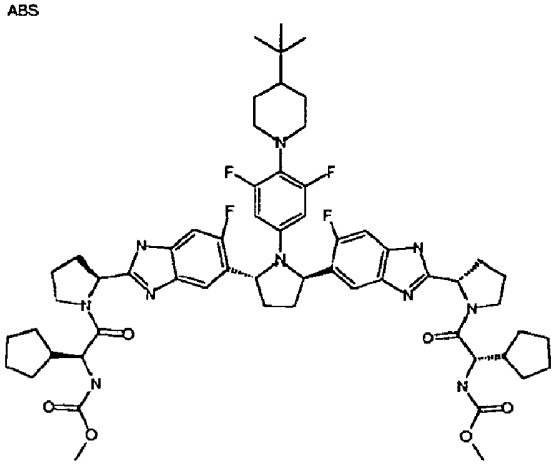
12,73 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1105 $(M+H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 1103 $(M-H)^-$.



Exemplo 4.27

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(4-*terc*-butilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil]-5-{6-fluoro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,69-0,76 (m, 4H), 0,76-0,91 (m, 17H), 1,13-1,27 (m, 3H), 1,55 (d, *J* = 11,39 Hz, 2H), 1,67-2,09 (m, 9H), 2,11-2,26 (m, 4H), 2,72-2,94 (m, 4H), 3,50-3,57 (m, 6H), 3,62-3,86 (m, 5H), 3,99-4,11 (m, 2H), 5,03-5,17 (m, 2H), 5,46-5,63 (m, 2H), 5,87 (dd, *J* = 12,52, 7,21 Hz, 2H), 7,03 (d, *J* = 6,40 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,94 Hz, 1H), 7,25-7,37 (m, 3H), 7,40 (dd, *J* = 11,17, 6,29 Hz, 1H), 11,67-12,63 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1043 $(M+H)^+$; MS (ESI-)*m/z* 1041 $(M-H)^-$.

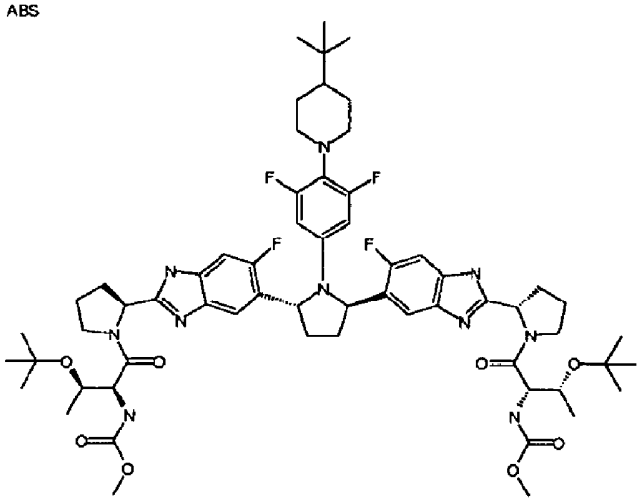


Exemplo 4.28

({(2*R*,5*R*)-1-[4-(4-*terc*-butilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis{(6-fluoro-1H-benzimidazole-5,2-di-il)(2*S*)pirrolidina-2,1-di-il[(1*S*)-1-ciclopentil-2-oxoetano-2,1-di-il]})biscarbamato de dimetilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,80 (s, 9H), 1,08-1,63 (m, 24H), 1,65-1,87 (m, 3H), 1,92-2,25 (m, 10H), 2,37-2,45 (m, 1H), 2,73-2,93 (m, 4H), 3,60-3,91 (m, 4H), 4,13 (t, *J* = 8,24 Hz, 2H), 5,11 (d, *J* = 6,83 Hz, 2H), 5,45-5,63 (m, 2H), 5,80-5,97 (m, 2H), 6,95-7,08 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,61 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 10,25, 3,74 Hz, 1H), 7,37-7,46 (m, 3H), 11,73-12,50 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1095 $(M+H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 1093 $(M-H)^-$.

ABS

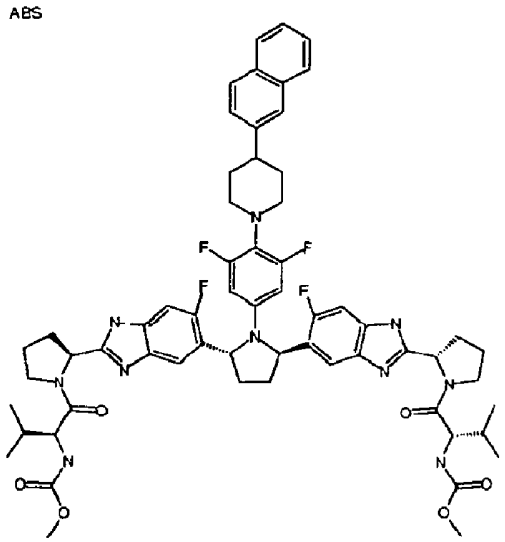


Exemplo 4.29

{(2*S*,3*R*)-3-*terc*-butoxi-1-[(2*S*)-2-(5-{(2*R*,5*R*)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*,3*R*)-3-*terc*-butoxi-2-[(metoxicarbonil)amino]butanoil}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-5-il}-1-[4-(4-*terc*-butilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil]pirrolidin-2-il}-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,82 (d, *J* = 14,64 Hz, 13H), 0,88-0,96 (m, 4H), 1,02 (s, 7H), 1,12 (d, *J* = 33,83 Hz, 11H), 1,49-2,31 (m, 9H), 2,69-2,93 (m, 4H), 3,27 (s, 1H), 3,50-3,57 (m, 6H), 3,64-3,94 (m, 9H), 4,03-4,31 (m, 3H), 5,06-5,23 (m, 1H), 5,38-5,69 (m, 2H), 5,78-5,95 (m, 2H), 6,46-6,63 (m, 1H), 6,70-6,87 (m, 1H), 6,92-7,04 (m, 1H), 7,08-7,29 (m, 1H),

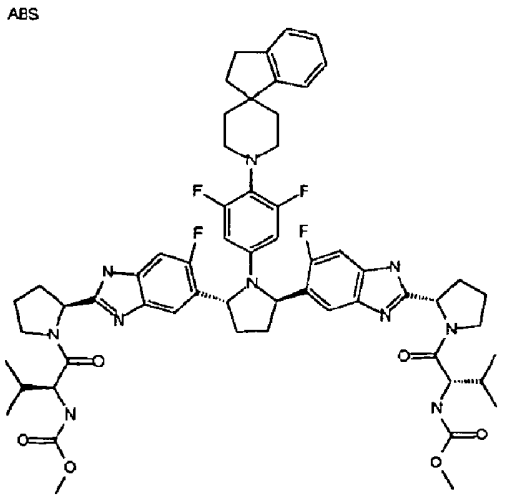
7,34 (dd, *J* = 10,63, 1,84 Hz, 1H), 7,38-7,55 (m, 1H), 11,40-12,88 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1159 $(M+H)^+$.



Exemplo 4.30

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(2-naftil)piperidin-1-il]fenil}-5-{6-fluoro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

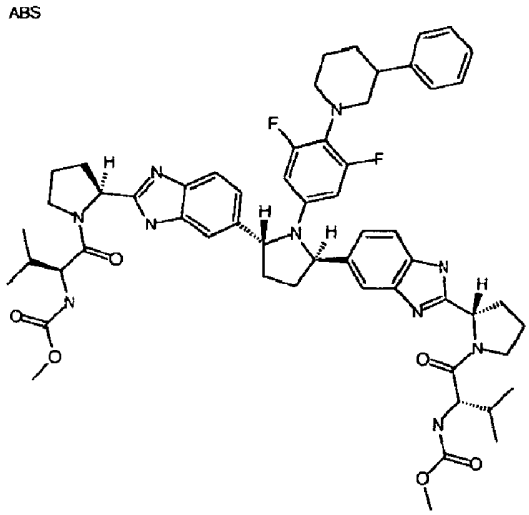
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,73 (d, *J* = 6,51 Hz, 4H), 0,76-0,85 (m, 8H), 1,19-1,32 (m, 2H), 1,69-2,08 (m, 12H), 2,11-2,25 (m, 3H), 2,67-2,78 (m, 1H), 2,92-3,18 (m, 5H), 3,52 (d, *J* = 1,19 Hz, 6H), 3,72-3,87 (m, 4H), 3,99-4,11 (m, 2H), 5,06-5,19 (m, 2H), 5,49-5,67 (m, 2H), 5,83-6,00 (m, 2H), 7,01-7,09 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,05 Hz, 1H), 7,25-7,37 (m, 3H), 7,38-7,53 (m, 4H), 7,68-7,93 (m, 4H), 11,88-12,65 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1113 $(M+H)^+$; MS (ESI-)*m/z* 1111 $(M-H)^-$.



Exemplo 4.31

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(2,3-di-hidro-1'*H*-espiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-il)-3,5-difluorofenil]-5-{6-fluoro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

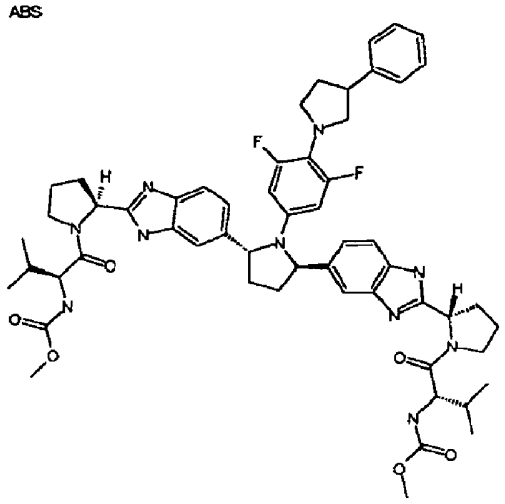
RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,53-10,63 (m, 1H) 10,31-10,41 (m, 1H) 7,43-7,52 (m, 1H) 7,30-7,40 (m, 1H) 7,10-7,25 (m, 5H) 6,92-7,00 (m, 1H) 5,86 (d, 2H) 5,23-5,51 (m, 6H) 4,26-4,40 (m, 2H) 3,77-3,91 (m, 2H) 3,68-3,72 (m, 6H) 3,56-3,66 (m, 2H) 2,83-3,26 (m, 8H) 1,81-2,61 (m, 16H) 0,71-1,10 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 1089 $(M+H)^+$.



Exemplo 4.32

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(3-fenilpiperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

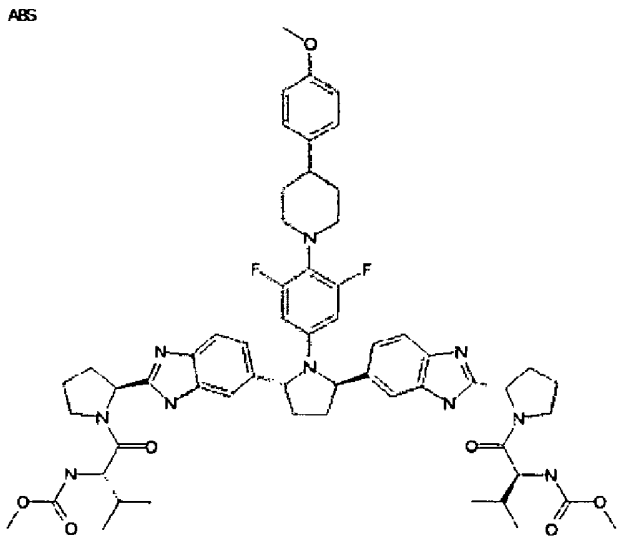
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,07 (s, 1H), 12,01 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,20 (s, 8H), 7,09 (m, 2H), 5,90 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 5,36 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,05 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 4H), 3,54 (s, 6H), 2,85 (s, 4H), 2,18 (s, 5H), 1,94 (m, 7H), 1,61 (m, 5H), 0,77 (m, 12H); MS (ESI+) *m/z* (abundância rel) 1027 (100, M+H)$^+$.



Exemplo 4.33

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

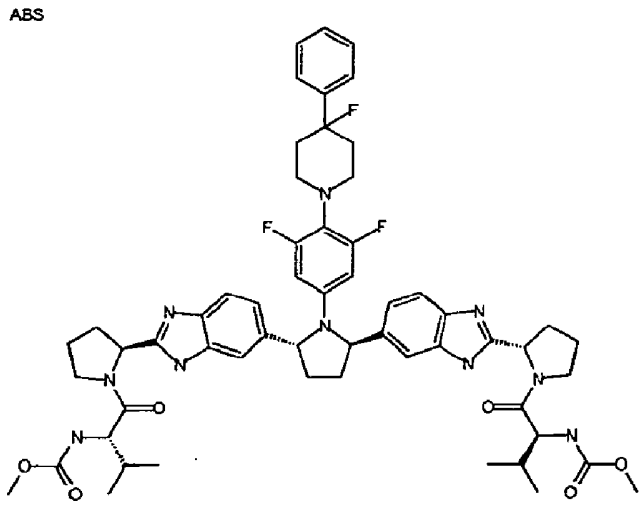
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,09 (d, *J* = 14,8 Hz, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,24 (m, 8H), 7,08 (s, 2H), 5,93 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,06 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,82 (s, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,13 (m, 4H), 2,19 (s, 4H), 1,90 (m, 6H), 1,70 (s, 2H), 0,80 (m, 12H); MS (ESI+) *m/z* (abundância rel) 1013 (100, M+H)$^+$, 1014 (58).



Exemplo 4.34

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il]fenil}-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

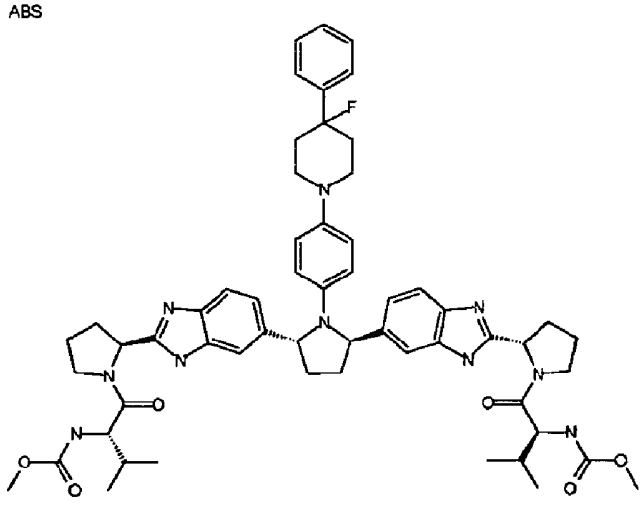
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,97-0,69 (m, 12H), 1,24 (s, 1H), 1,78-1,50 (m, 6H), 2,10-1,85 (m, 7H), 2,19 (s, 4H), 2,47-2,38 (m, 1H), 3,03-2,80 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,82 (s, 4H), 4,17-3,93 (m, 2H), 5,22-5,08 (m, 2H), 5,45-5,29 (m, 2H), 5,91 (d, *J* = 12,8, 2H), 6,81 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,17-7,02 (m, 4H), 7,21 (s, 1H), 7,34-7,26 (m, 3H), 7,41 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,2, 1H), 12,17 (dd, *J* = 19,9, 74,7, 2H); MS (ESI) *m/z* 1057 $(M+H)^+$, 1055 $(M-H)^+$.



Exemplo 4.35

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fluoro-4-fenilpiperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

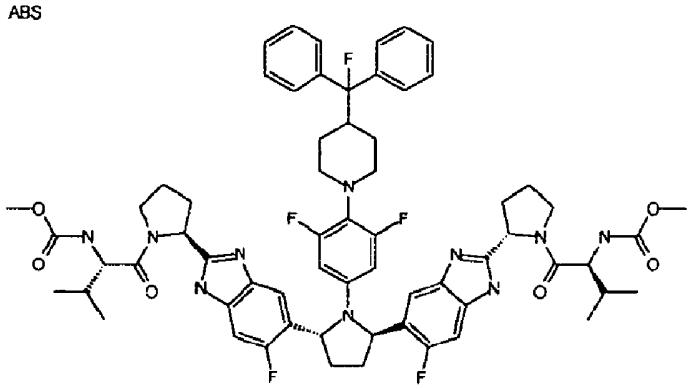
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91-0,75 (m, 12H), 2,11-1,60 (m, 12H), 2,28-2,12 (m, 4H), 2,55 (d, *J* = 5,5, 2H), 2,84-2,71 (m, 2H), 3,28-3,06 (m, 2H), 3,53 (s, 6H), 3,83 (s, 4H), 4,11-3,99 (m, 2H), 5,19-5,09 (m, 2H), 5,45-5,30 (m, 2H), 5,94 (d, *J* = 12,8, 2H), 7,13-7,05 (m, 2H), 7,45-7,18 (m, 10H), 7,50 (d, *J* = 8,3, 1H), 12,11 (d, *J* = 15,2, 2H); MS (ESI) *m/z* 1045 $(M+H)^+$, 1043 $(M-H)^+$.



Exemplo 4.36

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(4-fluoro-4-fenilpiperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

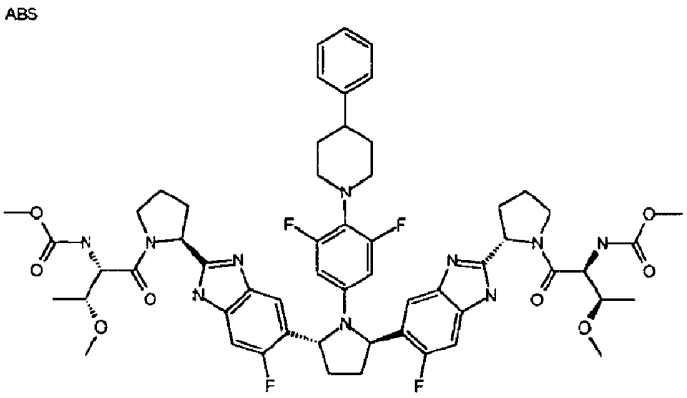
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,92-0,74 (m, 12H), 1,23 (d, *J* = 3,9, 1H), 1,69 (d, *J* = 3,6, 2H), 2,09-1,80 (m, 9H), 2,26-2,09 (m, 5H), 2,81-2,69 (m, 2H), 3,26-3,10 (m, 3H), 3,53 (s, 6H), 3,89-3,74 (m, 4H), 4,05 (t, *J* = 8,4, 2H), 5,18-5,06 (m, 2H), 5,34 (d, *J* = 4,5, 2H), 6,27 (d, *J* = 8,7, 2H), 6,65 (dt, *J* = 4,2, 8,6, 2H), 7,06 (t, *J* = 7,8, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,43-7,26 (m, 9H), 7,45 (d, *J* = 8,2, 1H), 12,04 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 1009 $(M+H)^+$, 1007 $(M-H)^+$.



Exemplo 4.37

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-{4-[fluoro(difenil)metil]piperidin-1-il}fenil)-5-{6-fluoro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

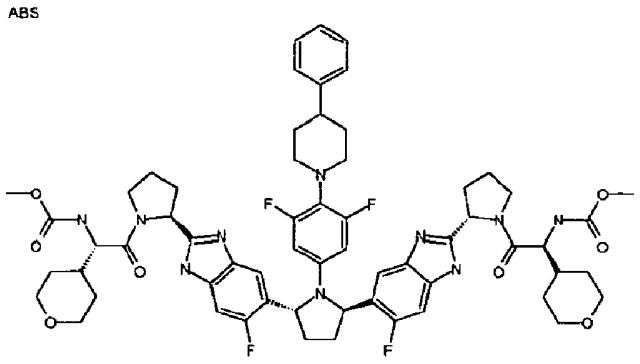
RMN-^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 0,99-0,69 (m, 12H), 1,42-1,26 (m, 3H), 1,55 (dd, *J* = 12,0, 24,4, 2H), 2,42-1,85 (m, 12H), 2,62-2,43 (m, 3H), 3,01-2,74 (m, 4H), 3,63 (s, 6H), 3,90-3,77 (m, 2H), 4,05-3,90 (m, 2H), 4,20 (d, *J* = 7,4, 1H), 5,24-5,08 (m, 2H), 5,52 (t, *J* = 5,8, 2H), 5,92-5,72 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,3, 2H), 7,29 (t, *J* = 7,5, 6H), 7,33 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,3, 4H); MS (ESI) *m/z*1171 $(M+H)^+$.



Exemplo 4.38

{(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]-5-(6-fluoro-2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-*O*-melhil-L-treonil]pirrolidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,92 (d, *J* = 5,5, 2H), 1,04 (dd, *J* = 5,8, 12,0, 4H), 1,68 (s, 4H), 1,80 (s, 2H), 2,09-1,91 (m, 4H), 2,27-2,10 (m, 4H), 3,01-2,82 (m, 3H), 3,03 (s, 4H), 3,13 (s, 4H), 3,25 (s, 2H), 3,44 (dd, *J* = 6,5, 12,8, 3H), 3,53 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 4,31-4,14 (m, 2H), 5,17-5,02 (m, 2H), 5,66-5,41 (m, 2H), 5,97-5,80 (m, 2H), 7,13-6,99 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 2H), 7,31-7,19 (m, 5H), 7,38 (dd, *J* = 9,8, 26,3, 2H), 12,39-12,01 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 1095 $(M+H)^+$, 1093 $(M-H)^+$.

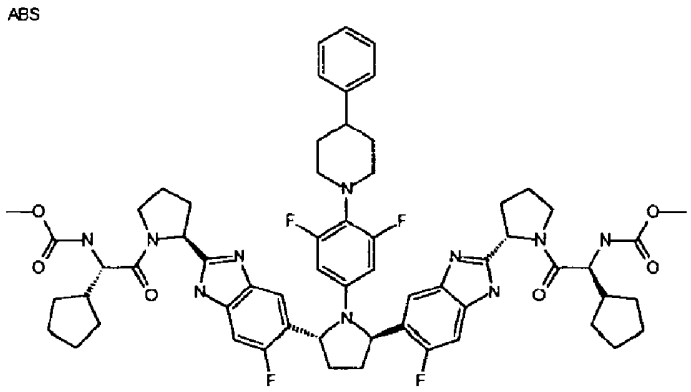


Exemplo 4.39

({(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis{(6-fluoro-1*H*-benzimidazole-5,2-di-il)(2*S*)pirrolidina-2,1-di-il[(1*S*)-2-oxo-

1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)etano-2,1-di-il]})biscarbamato de dimetilo

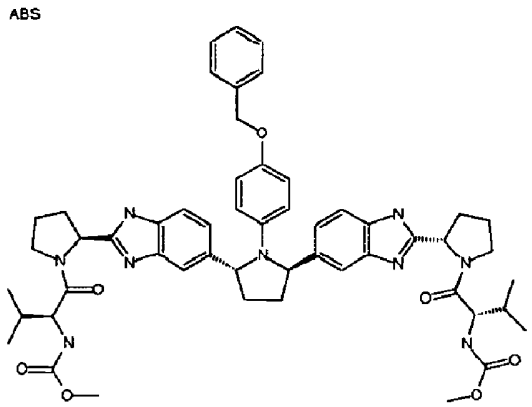
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,37-1,07 (m, 6H), 1,56-1,36 (m, 4H), 1,73-1,60 (m, 4H), 1,78 (s, 4H), 2,06-1,93 (m, 4H), 2,26-2,06 (m, 4H), 3,26-2,81 (m, 8H), 3,52 (s, 6H), 3,91-3,60 (m, 8H), 4,12 (dd, *J* = 6,9, 15,8, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,54 (d, *J* = 10,0, 2H), 5,99-5,81 (m, 2H), 7,05 (dd, *J* = 6,3, 23,5, 2H), 7,16 (t, *J* = 6,9, 1H), 7,31-7,20 (m, 5H), 7,45-7,30 (m, 4H), 12,23 (d, *J* = 83,3, 2H); MS (ESI) *m/z* 147 $(M+H)^+$.



Exemplo 4.40

({(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis{(6-fluoro-1*H*-benzimidazole-5,2-di-il)(2*S*)pirrolidina-2,1-di-il[(1*S*)-1-ciclopentil-2-oxoetano-2,1-di-il]})biscarbamato de dimetilo

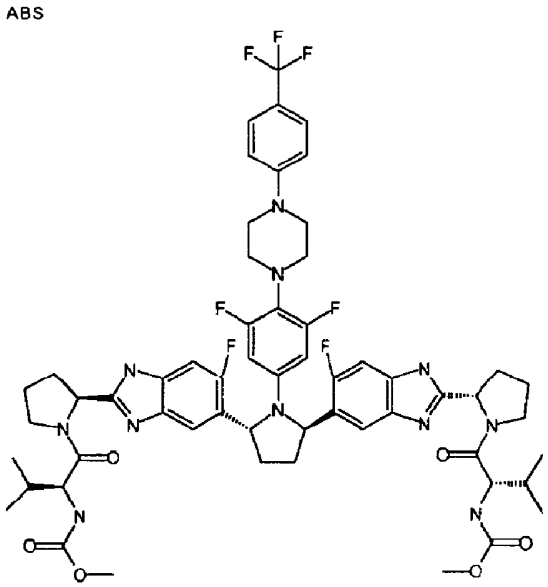
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,61-1,10 (m, 18H), 1,67 (s, 4H), 1,90-1,72 (m, 2H), 2,13-1,93 (m, 6H), 2,18 (s, 4H), 3,08-2,86 (m, 4H), 3,17 (d, *J* = 5,1, 1H), 3,52 (s, 6H), 3,89-3,70 (m, 4H), 4,20-4,01 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,56 (d, *J* = 21,5, 2H), 5,96-5,83 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 6,7, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,0, 2H), 7,31-7,20 (m, 4H), 7,39 (dt, *J* = 8,1, 25,5, 4H), 12,16 (d, *J* = 61,1, 2H); MS (ESI) *m/z* 1115 (M+H)+, 1113 $(M-H)^+$.



Exemplo 4.41

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

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,02 (s, 2H), 7,28 (m, 13H), 6,60 (m, 2H), 6,23 (m, 2H), 5,33 (m, 2H), 5,14 (m, 2H), 4,90 (m, 2H), 3,81 (m, 4H), 3,56 (s, 6H), 2,20 (m, 6H), 1,98 (m, 6H), 1,70 (m, 2H), 0,86 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 938 $(M+H)^+$.

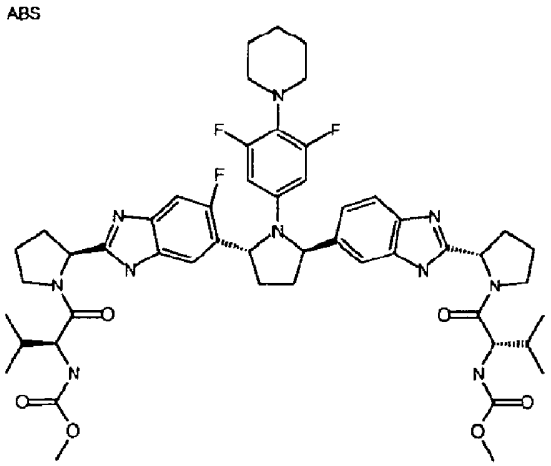


Exemplo 4.42

{(2S)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-{4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}fenil)-5-{6-fluoro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-

il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

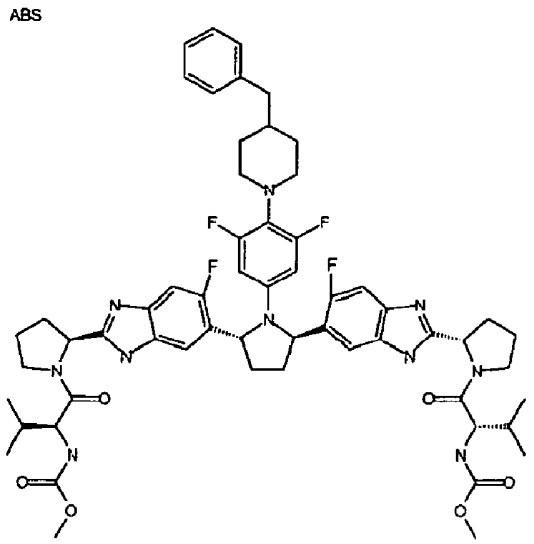
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,55 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,8Hz, 2H), 5,99 (m, 2H), 5,63 (m, 2H), 5,13 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,53 (s, 6H), 3,25 (m, 8H), 2,99 (m, 4H), 2,05 (m, 12H), 0,81 (m, 12H); MS (ESI) m/z 1132 $(M+H)^+$.



Exemplo 4.43

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{5-fluoro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

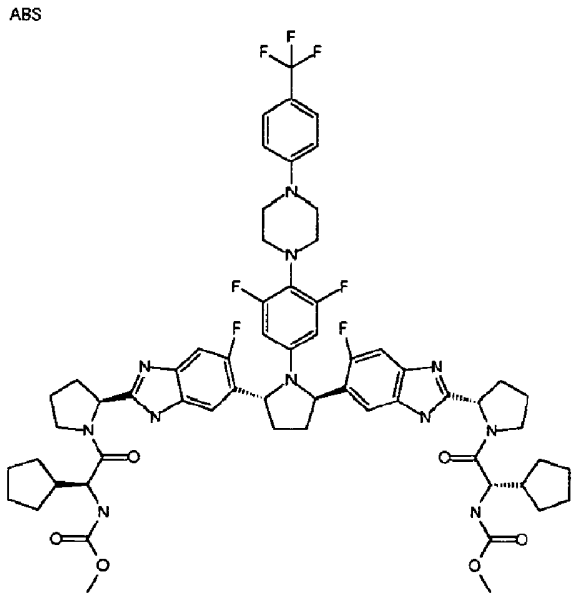
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,68-0,89 (m, 12H) 1,34-1,50 (m, 6H) 1,65-2,06 (m, 9H) 2,12-2,24 (m, 4H) 2,70-2,82 (m, 4H) 3,52 (d, J = 2,49 Hz, 6H) 3,73-3,86 (m, 4H) 3,99-4,08 (m, 2H) 5,06-5,19 (m, 2H) 5,26-5,43 (m, 1H) 5,46-5,56 (m, 1H) 5,86 (d, J = 12,04 Hz, 2H) 6,98 (d, J = 6,51 Hz, 1H) 7,02-7,11 (m, 1H) 7,21 (d, J = 6,94 Hz, 1H) 7,26-7,35 (m, 2H) 7,39 (d, J = 8,35 Hz, 1H) 7,45-7,51 (m, 1H) 12,01-12,26 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 969 $(M+H)^+$.



Exemplo 4.44

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(4-benzilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil]-5-{5-fluoro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-5-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

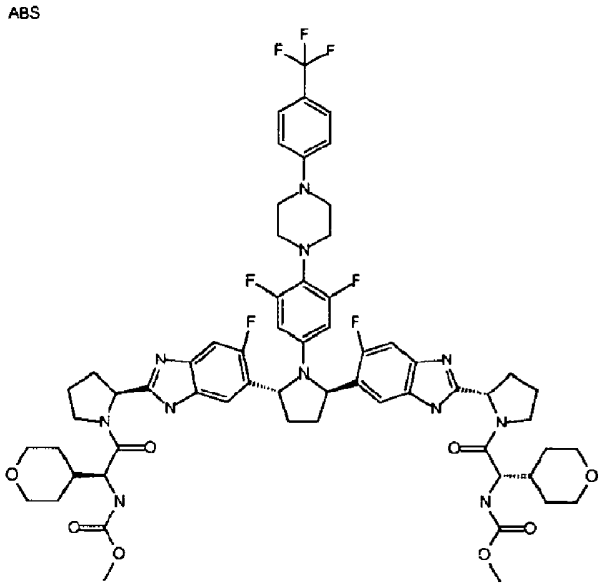
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,67-0,88 (m, 12H) 1,22 (s, 12H) 1,42-1,51 (m, 5H) 1,73-2,04 (m, 12H) 2,12-2,21 (m, 4H) 2,72-2,81 (m, 5H) 3,48-3,54 (m, 6H) 3,72-3,83 (m, 3H) 3,97-4,06 (m, 2H) 5,05-5,13 (m, 2H) 5,46-5,58 (m, 2H) 5,79-5,89 (m, 2H) 6,99-7,04 (m, 1H) 7,09-7,16 (m, 5H) 7,20-7,34 (m, 6H) 7,35-7,42 (m, 1H) 7,51-7,64 (m, 3H) 12,10 (s, 1H) 12,23 (s, 1H); MS (ESI+)*m/z* 1077 $(M+H)^+$.



Exemplo 4.45

([(2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-{4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}fenil)pirrolidina-2,5-di-il]bis{(5-fluoro-1*H*-benzimidazole-6,2-di-il)(2*S*)pirrolidina-2,1-di-il[(1*S*)-1-ciclopentil-2-oxoetano-2,1-di-il]})biscarbamato de dimetilo

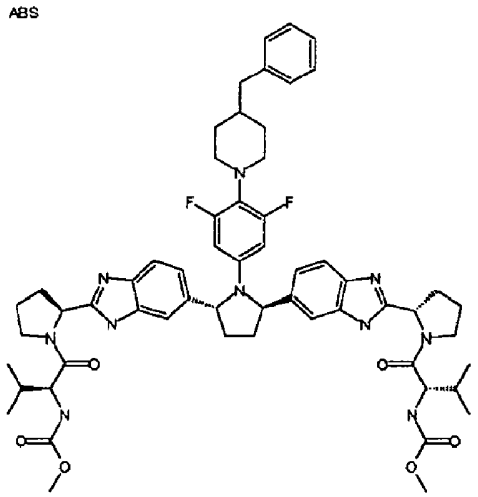
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,09-1,64 (m, 18H) 1,71-1,86 (m, 2H) 1,92-2,23 (m, 10H) 2,91-3,03 (m, 5H) 3,22-3,30 (m, 4H) 3,52 (s, 6H) 3,71-3,87 (m, 4H) 4,12 (t, *J* = 8,40 Hz, 2H) 5,05-5,16 (m, 2H) 5,48-5,65 (m, 2H) 5,85-5,99 (m, 2H) 7,03 (d, *J* = 8,89 Hz, 3H) 7,14 (d, *J* = 6,29 Hz, 1H) 7,30-7,18 (m, 1H) 7,40 (d, *J* = 9,54 Hz, 2H) 7,46 (d, *J* = 8,67 Hz, 2H) 12,08 (s, 1H) 12,20 (s, 1H); MS (ESI+) *m/z* 1184 $(M+H)^+$.



Exemplo 4.46

([(2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-{4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}fenil)pirrolidina-2,5-di-il]bis{(5-fluoro-1*H*-benzimidazole-6,2-di-il)(2*S*)pirrolidina-2,1-di-il[(1*S*)-2-oxo-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)etano-2,1-di-il]})biscarbamato de dimetilo

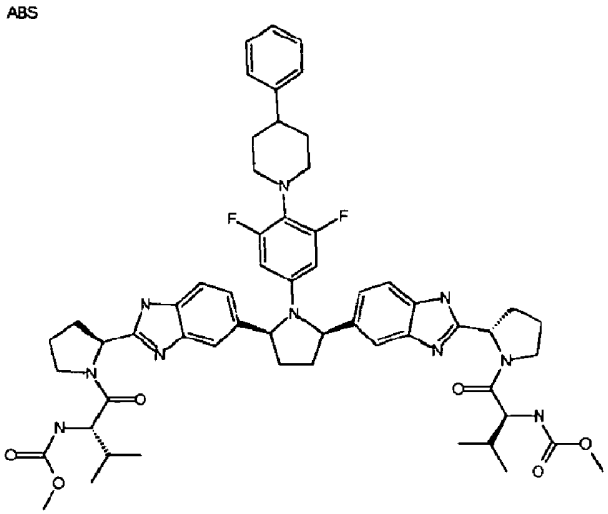
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,09-1,33 (m, 4H) 1,38-1,54 (m, 4H) 1,70-1,88 (m, 4H) 1,92-2,05 (m, 4H) 2,10-2,25 (m, 3H) 2,95-3,03 (m, 4H) 3,03-3,20 (m, 3H) 3,21-3,29 (m, 4H) 3,51 (s, 6H) 3,62-3,89 (m, 6H)4,05-4,17 (m, 2H) 5,06-5,15 (m, 2H) 5,48-5,64 (m, 2H) 5,83-5,98 (m, 2H) 7,03 (d, J = 8,67 Hz, 3H) 7,07 (d, J = 6,29 Hz, 1H) 7,29-7,42 (m, 3H) 7,46 (d, J = 8,78 Hz, 2H) 12,11 (s, 1H) 12,32 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 1216 $(M+H)^+$.



Exemplo 4.47

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(4-benzilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,07 (d, *J* = 19,1, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,3, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,1, 2H), 7,34-7,10 (m, 8H), 7,07 (s, 2H), 5,87 (d, *J* = 12,3, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,14 (s, 1H), 3,78 (d, *J* = 28,9, 2H), 3,54 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 2,19 (s, 4H), 2,07-1,80 (m, 6H), 1,68 (s, 2H), 1,46 (d, *J* = 10,4, 3H), 1,25-1,08 (m, 2H), 0,92-0,71 (m, 12H); MS (ESI+) *m/z* 1041,4 $(M+H)^+$, (ESI-) *m/z* 1039,3 $(M-H)^-$.

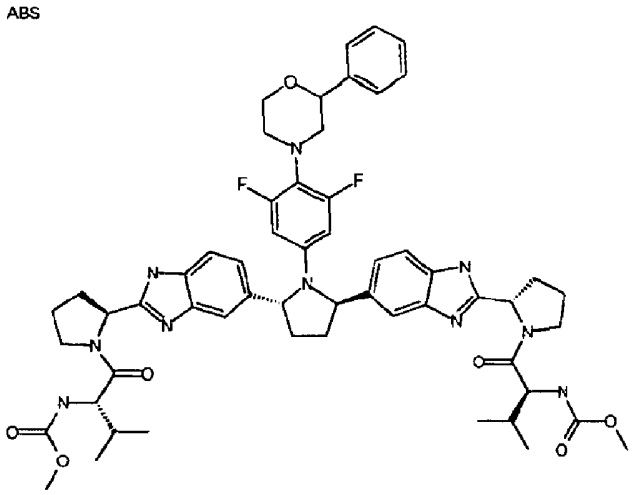


Exemplo 4.48

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

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,76-0,94 (m, 12H), 1,60-2,30 (m, 14H), 2,88-3,09 (m, 4H), 3,54 (s, 6H), 3,84 (s, 3H), 4,02-4,15 (m, *J* = 8,1, 8,1 Hz, 2H), 4,77-4,97 (m, 2H), 5,17

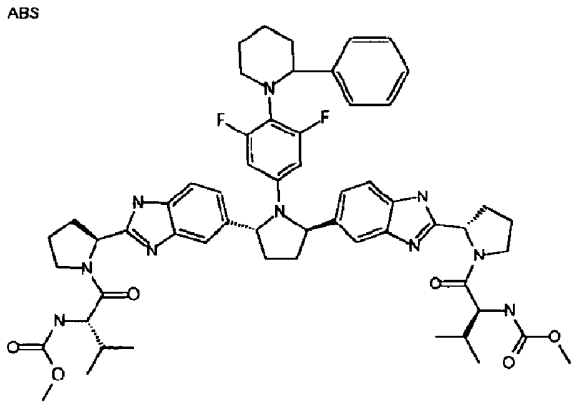
(d, *J* = 2,9 Hz, 2H), 5,95-6,10 (m, 2H), 7,08-7,70 (m, 13H), 12,09-12,23 (m, 2H).



Exemplo 4.49

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

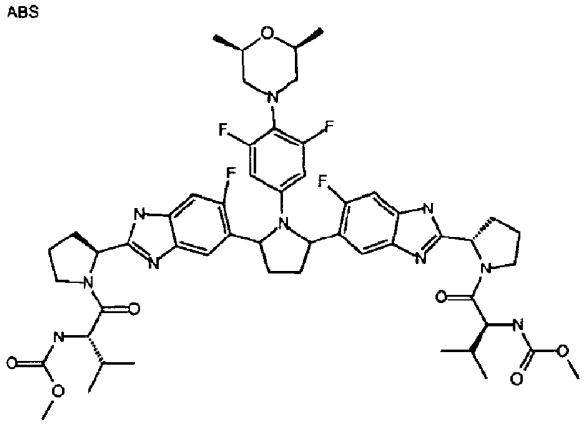
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,69-0,92 (m, 12H), 1,69 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 1,82-2,30 (m, 12H), 2,70-3,16 (m, *J* = 63,6 Hz, 6H), 3,54 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 3,99-4,12 (m, 2H), 4,47 (dd, *J* = 9,1, 3,7 Hz, 1H), 5,08-5,19 (m, 2H), 5,29-5,48 (m, 2H), 5,92 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H), 7,07 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,16-7,35 (m, *J* = 0,8 Hz, 10H), 7,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 12,06 (s, 1H), 12,11 (s, 1H); MS (APCI+) *m/z* 1030,1 (M+H).



Exemplo 4.50

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

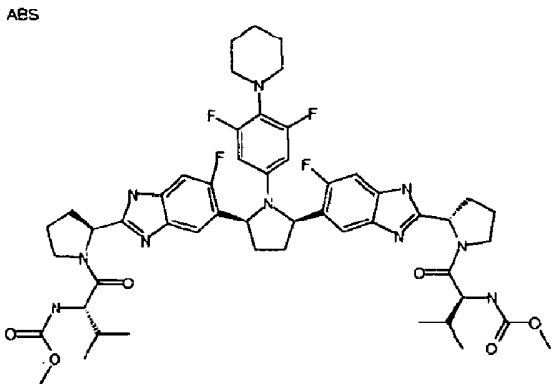
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,81-1,01 (m, 12H), 1,24-2,35 (m, 22H), 3,60 (s, 6H), 3,89 (s, 4H), 3,94-4,20 (m, 3H), 5,22 (s, 2H), 5,30 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 5,73 (dd, *J* = 13,1, 3,6 Hz, 2H), 6,92-7,44 (m, 13H), 7,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 12,08 (s, 1H), 12,17 (s, 1H); MS (APCI+) *m/z* 1028,2 $(M+H)^+$.



Exemplo 4.51

[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[5-(1-{4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3,5-difluorofenil}-5-{6-fluoro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il)-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

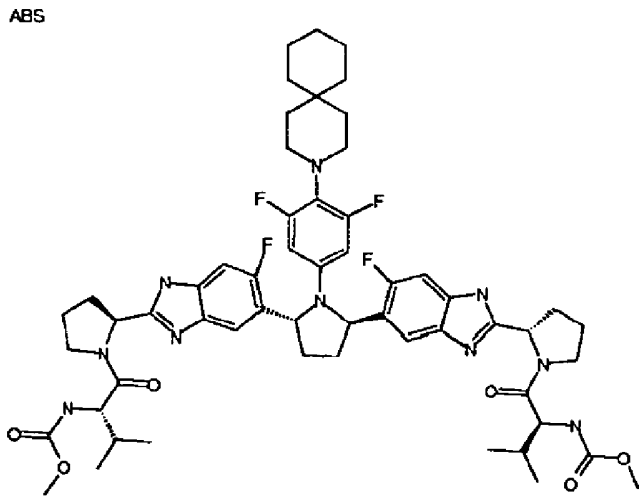
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,67-0,90 (m, 12H), 0,96 (s, 6H), 1,01-1,31 (m, 2H), 1,68-2,25 (m, 12H), 3,51 (s, 6H), 3,78 (s, 3H), 4,01 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,10 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 5,43-5,65 (m, 2H), 5,79-5,97 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,21-7,46 (m, 4H), 12,11 (s, 1H), 12,24 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 1017,4 $(M+H)^+$.



Exemplo 4.52

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*S*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{6-fluoro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,72-0,94 (m, J = 10,5, 10,5 Hz, 12H), 1,36-1,58 (m, 6H), 1,77-2,28 (m, 14H), 2,83 (s, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,82 (s, 4H), 3,97-4,14 (m, 2H), 4,92-5,07 (m, 2H), 5,09-5,20 (m, 2H), 5,83-6,02 (m, 2H), 7,21-7,79 (m, 6H), 12,14-12,44 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 987,8 $(M+H)^+$.



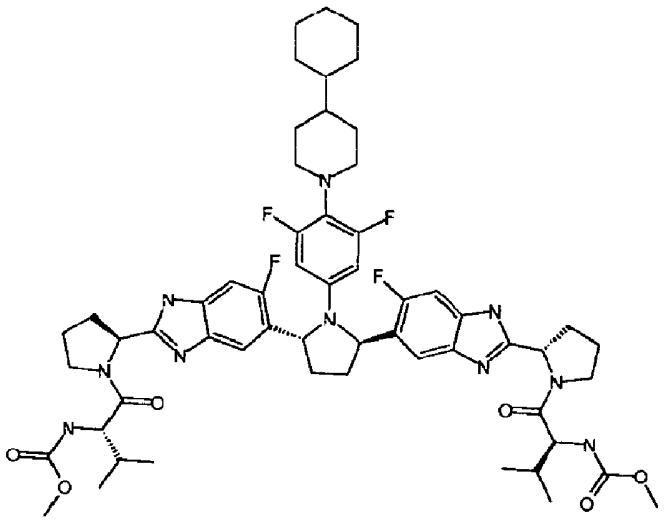
Exemplo 4.53

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(3-azaspiro[5.5]undec-3-il)-3,5-difluorofenil]-5-{6-fluoro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-

2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,64-0,94 (m, 12H), 1,21-1,44 (m, 16H), 1,68-2,25 (m, *J* = 78,0 Hz, 12H), 2,78 (s, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,80 (s, 4H), 4,04 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,55 (dd, *J* = 19,8, 4,2 Hz, 2H), 5,79-5,99 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,24-7,48 (m, 4H), 12,12 (s, 1H), 12,24 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 1055,4 $(M+H)^+$.

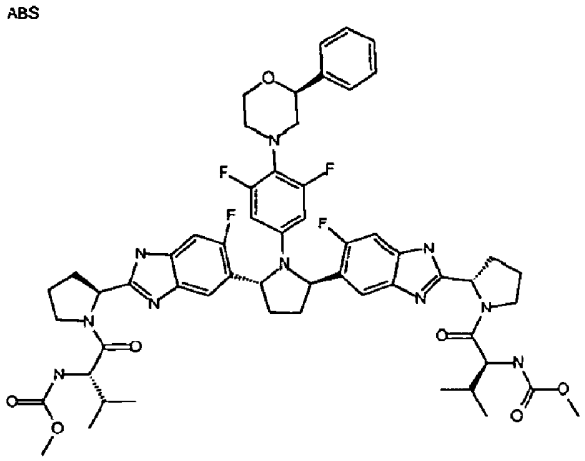
ABS



Exemplo 4.54

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(4-ciclo-hexilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil]-5-{6-fluoro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

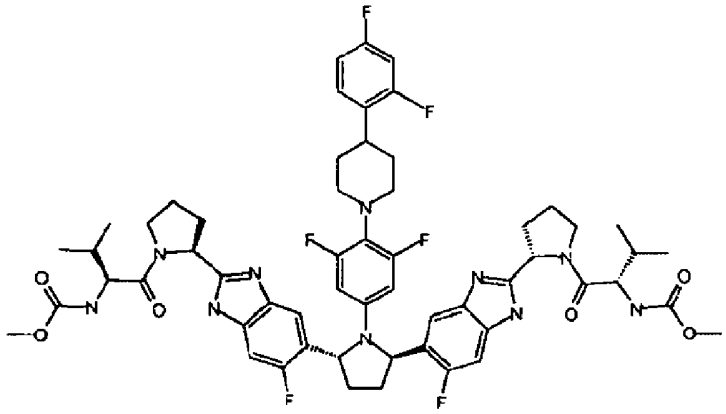
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,65-0,97 (m, 12H), 0,98-1,33 (m, 10H), 1,50-2,25 (m, 20H), 2,72-2,91 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,79 (s, 4H), 4,04 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,54 (dd, *J* = 14,7, 6,7 Hz, 2H), 5,79-5,97 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,24-7,46 (m, 4H), 12,11 (s, 1H), 12,23 (s, 1H); MS (ESI+)*m/z* 1069,5 $(M+H)^+$.



Exemplo 4.55

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[(2*S*)-2-fenilmorfolin-4-il]fenil}-5-{6-fluoro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,60-0,95 (m, 12H), 1,64-2,08 (m, 10H), 2,09-2,25 (m, 4H), 2,70-3,18 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,64-3,86 (m, 4H), 3,91 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,03 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,48 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,43-5,69 (m, 2H), 5,80-6,03 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,20-7,45 (m, 10H), 12,10 (s, 1H), 12,24 (s, 1H); MS (ESI+) *m/z* 1065,4 $(M+H)^+$.

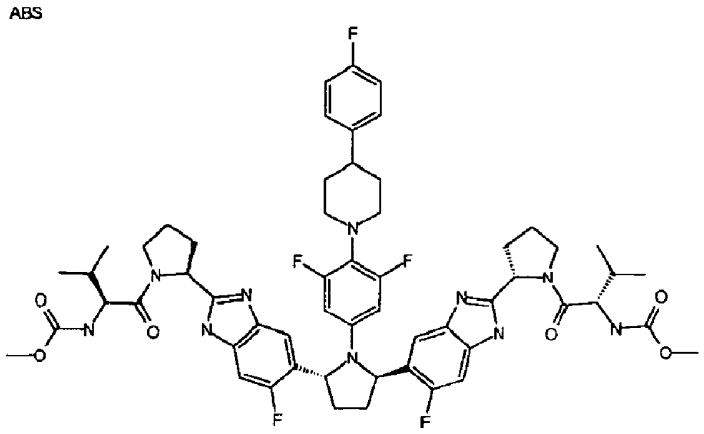


Exemplo 4.56

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{4-[4-(2,4-difluorofenil)piperidin-1-il]-3,5-difluorofenil}-5-{6-fluoro-

2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

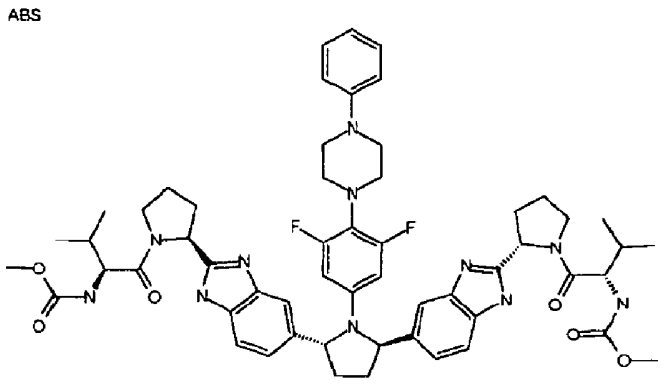
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,68-0,92 (m, 14H), 1,58-2,08 (m, 11H), 2,09-2,27 (m, 4H), 2,71-3,14 (m, 6H), 3,52 (s, 6H), 3,68-3,89 (m, 4H), 3,98-4,10 (m, 2H), 5,05-5,17 (m, 2H), 5,48-5,68 (m, 2H), 5,83-5,99 (m, 2H), 6,95-7,08 (m, 2H), 7,09-7,21 (m, 2H), 7,25-7,46 (m, 5H), 12,06-12,39 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1099,3 $(M+H)^+$.



Exemplo 4.57

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]fenil}-5-{6-fluoro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

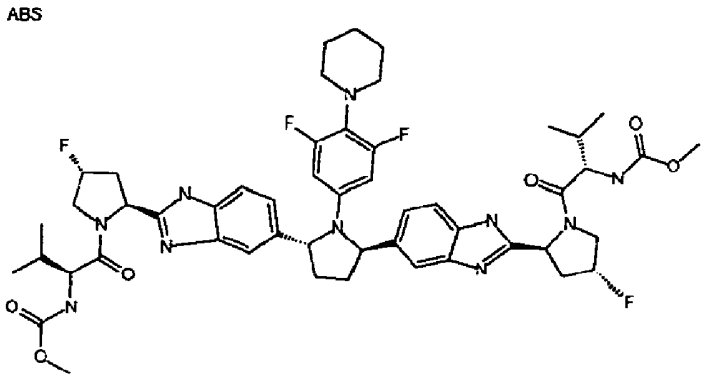
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,67-0,93 (m, 14H), 1,53-2,09 (m, 11H), 2,10-2,25 (m, 4H), 2,83-3,15 (m, 6H), 3,53 (s, 6H), 3,69-3,88 (m, 4H), 3,98-4,10 (m, 2H), 5,05-5,17 (m, 2H), 5,48-5,67 (m, 2H), 5,83-5,99 (m, 2H), 6,99-7,20 (m, 4H), 7,22-7,47 (m, 6H), 12,02-12,47 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1081,4 $(M+H)^+$.



Exemplo 4.58

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

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,72-0,95 (m, 12H) 1,69 (s, 1H) 1,84-2,11 (m, 2H) 2,20 (s, 4H) 2,97 (s, 4H) 3,09 (s, 4H) 3,54 (s, 6H) 3,82 (s, 4H) 4,03 (q, *J* = 7,05 Hz, 6H) 5,15 (s, 2H) 5,39 (s, 2H) 5,95 (s, 2H) 6,75 (s, 2H) 6,90 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H) 7,08 (t, 2H) 7,17 (t, *J* = 7,92 Hz, 2H) 7,30 (s, 2H) 7,48 (s, 2H) 7,66 (s, 2H) 7,92 (s, 2H) 12,09 (s, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1028,4, (ESI$^-$) *m/z* 1026,4 $(M-H)^-$.

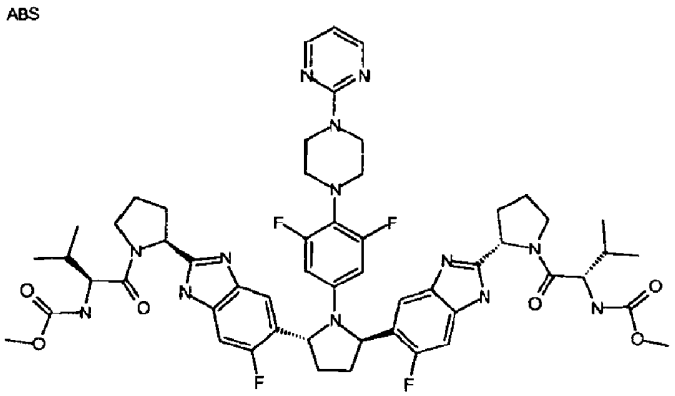


Exemplo 4.59

{(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}-4-

fluoropirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

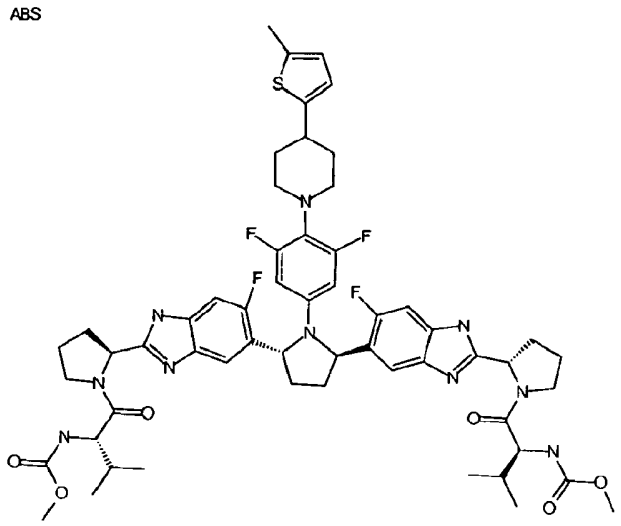
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,76 (m,16H) 0,89 (m, 3H) 1,45 (m, 5H) 1,70 (m, 2H) 1,85 (m, 1H) 2,76 (d, 2H) 3,17 (d, *J* = 5,10 Hz, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,87-4,13 (m, 4H) 4,31 (m, 1H) 5,17 (d, 2H) 5,36 (m, 3H) 5,57 (s, 1H) 5,89 (d, 2H) 7,09 (m, 2H) 7,18-7,25 (m, 1H) 7,29 (m, 3H) 7,48 (m, 3H) 12,22 (s, 2H); MS (ESI+) *m/z* 987,4, (ESI-) *m/z* 985,2 $(M-H)^-$.



Exemplo 4.60

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il]fenil}-5-{6-fluoro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

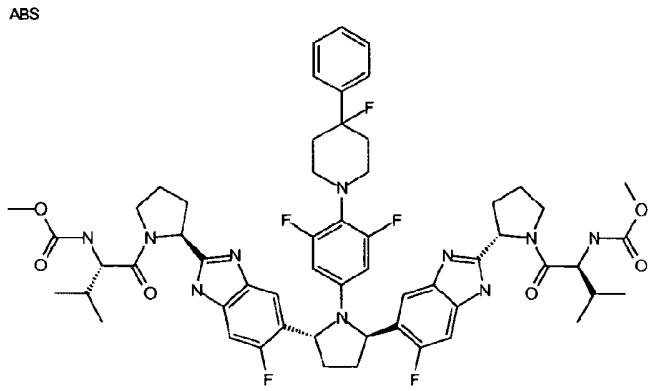
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,67-0,93 (m, 12H) 1,99 (m, 16H) 2,18 (m, 4H) 2,87 (m, 4H) 3,53 (s, 6H) 3,56 m, 2H) 3,74 (m, 10H) 5,11 (m, 2H) 5,53 (m, 2H) 5,90 (m, 2H) 6,60 (t, *J* = 4,72 Hz, 1H) 7,04 (m, 2H) 7,32 (m, 4H) 8,33 (d, *J* = 4,77 Hz, 2H) 12,14 (s, 1H) 12,22 (s, 1H); MS (ESI+) *m/z* 1066,4, (ESI-) *m/z* 1064,1 $(M-H)^-$.



Exemplo 4.61

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(5-metil-2-tienil)piperidin-1-il]fenil}-5-{6-fluoro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,71-0,98 (m, 12H), 1,49-2,31 (m, 18H), 2,42 (s, 3H), 2,87-3,11 (m, *J* = 14,1 Hz, 5H), 3,59 (s, 6H), 3,77-3,94 (m, *J* = 9,1 Hz, 4H), 4,05-4,17 (m, 2H), 5,08-5,26 (m, 2H), 5,53-5,74 (m, 2H), 5,89-6,05 (m, 2H), 6,64 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,04-7,14 (m, 1H), 7,16-7,25 (m, 1H), 7,31-7,53 (m, 4H), 12,09-12,23 (m, 1H), 12,26-12,41 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 1083,3 (M+H).

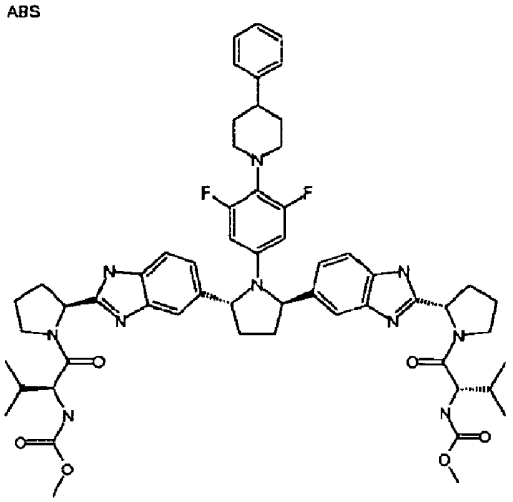


Exemplo 4.62

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fluoro-4-fenilpiperidin-1-il)fenil]-5-{6-fluoro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-

[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 0,84-0,69 (m, 12H), 0,90-0,84 (m, 2H), 1,93-1,76 (m, 7H), 2,00 (dd, *J* = 6,8, 14,5, 8H), 2,23-2,12 (m, 5H), 3,52 (s, 6H), 3,87-3,73 (m, 4H), 4,08-3,97 (m, 2H), 5,16-5,06 (m, 2H), 5,65-5,48 (m, 2H), 5,99-5,86 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 6,7, 1H), 7,15 (d, *J* = 6,9, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,0, 3H), 7,36 (d, *J* = 7,7, 2H), 7,41 (t, *J* = 7,6, 4H), 12,19 (d, *J* = 44,3, 2H). MS (ESI) *m/z* 1081 $(M+H)^+$.

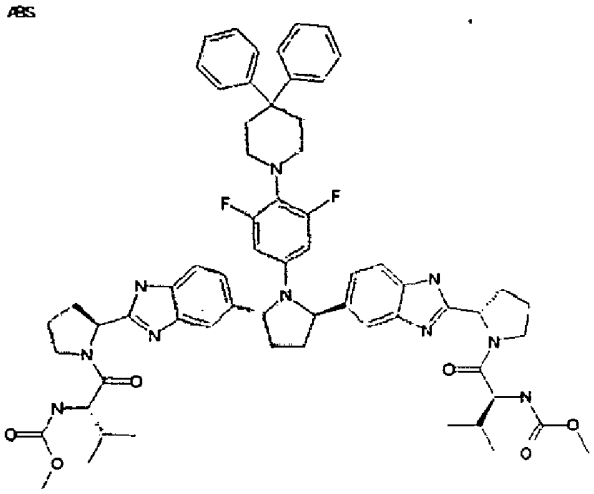


Exemplo 5.1

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

Num balão de fundo redondo de 250 mL arrefecido num banho de gelo adicionou-se (*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole) (2,57 mmol), ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico (0,945 g, 5,40 mmol) e 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ol hidrato (0,984 g, 6,43 mmol) em DMF (25 mL) para dar uma solução cor-de-laranja. Adicionaram-se 4-metilmorfolina (2,83 mL, 25,7 mmol) e

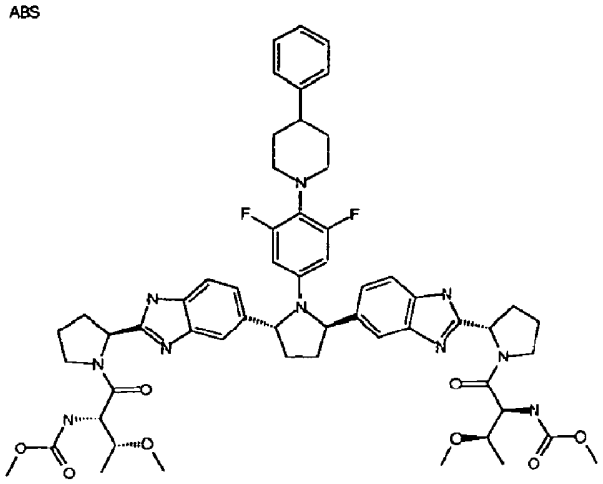
cloridrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (1,232 g, 6,43 mmol), e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas e depois diluiu-se em EtOAc. Lavou-se a fase de EtOAc com $NaHCO_3$ aquoso saturado, H_2O e NaCl saturado. Tratou-se a fase orgânica com 3-mercaptopropil-sílica durante 1 hora, secou-se (Na_2SO_4), filtrou-se e concentrou-se até se obter uma espuma amarela (2,74 g). A purificação por cromatografia *flash* num cartucho de sílica de 120 g por eluição com 2-5% de metanol em diclorometano proporcionou 1,7 g (61%) do composto do título como um pó amarelo. O composto do título pode ser adicionalmente purificado por recristalização a partir de acetonitrilo. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,73-0,91 (m, 12H) 1,60-1,74 (m, 6H) 1,86-2,04 (m, 6H) 2,17-2,30 (m, 4H) 2,52-2,53 (m, 4H) 2,84-3,02 (m, 4H) 3,52-3,56 (m, 6H) 3,78-3,87 (m, 3H) 4,00-4,12 (m, 2H) 5,10-5,18 (m, 2H) 5,32-5,42 (m, 2H) 5,88-5,95 (m, 2H) 7,05-7,33 (m, 11H) 7,41 (d, J = 8,24 Hz, 1H) 7,50 (d, J = 8,35 Hz, 1H) 11,97-12,30 (m, 2H); MS (ESI^+) m/z 1027 $(M+H)^+$.



Exemplo 5.2

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(4,4-difenilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

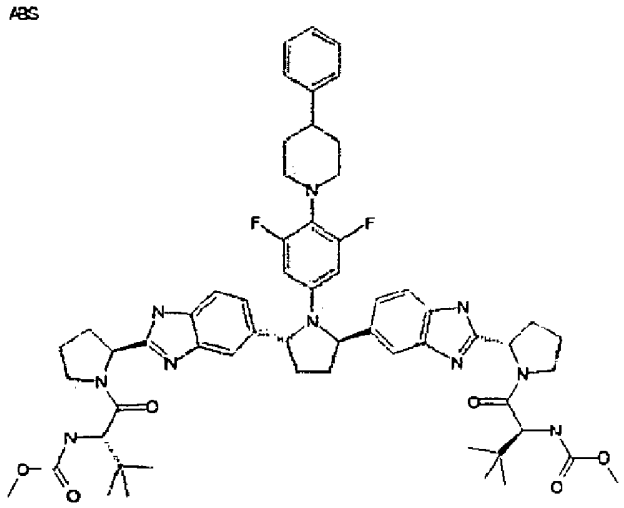
Num balão de fundo redondo de 100 mL adicionou-se (*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-difenilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole) (0,385 g, 0,488 mmol), ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico (0,180 g, 1,025 mmol) e 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ol hidrato (0,187 g, 1,220 mmol) em DMF (25 mL) para dar uma solução cor-de-laranja. Adicionaram-se 4-metilmorfolina (0,537 mL, 4,88 mmol) e cloridrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,234 g, 1,220 mmol), e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas e depois diluiu-se com EtOAc. Lavou-se a solução orgânica sequencialmente com $NaHCO_3$ saturado, H_2O e NaCl saturado. Tratou-se a fase orgânica com 3-mercaptopropil-sílica durante 1 hora, secou-se (Na_2SO_4), filtrou-se e concentrou-se até se obter uma espuma amarela. A purificação por cromatografia *flash* num cartucho de sílica de 24 g por eluição com 2-7% de metanol em CH_2Cl_2 proporcionou material que era 90% puro por HPLC. Uma segunda cromatografia de frações selecionadas num cartucho de sílica de 12 g por eluição com 2-5% de metanol em CH_2Cl_2 deu o composto do título como um sólido castanho-claro (100 mg, 17%). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,76-0,91 (m, 12H) 1,68 (d, *J* = 4,01 Hz, 2H) 1,85-2,07 (m, 6H) 2,19 (s, 4H) 2,38 (s, 4H) 2,86 (s, 4H) 3,54 (s, 6H) 3,82 (s, 4H) 4,06 (t, *J* = 8,35 Hz, 2H) 5,10-5,17 (m, 2H) 5,34 (d, *J* = 7,16 Hz, 2H) 5,85 (d, *J* = 12,79 Hz, 2H) 6,84-7,54 (m, 20H) 12,06 (d, *J* = 18,98 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1103 $(M+H)^+$.



Exemplo 5.3

{(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]-5-(2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Dissolveu-se cloridrato de (*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-Difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole) (0,12 g) em dimetilsulfóxido (2 mL) e tratou-se com di-isopropiletilamina (0,195 mL, 1,12 mmol) à temperatura ambiente, seguindo-se ácido (2*S*,3*R*)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanóico (0,059 g, 0,307 mmol) e HATU (0,112 g, 0,293 mmol). Após 1 hora, diluiu-se a solução com água e extraiu-se para diclorometano, concentrou-se e purificou-se por cromatografia, por eluição com 0-8% de metanol em diclorometano para dar 0,071 g de um sólido amarelo (48%). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 (dd, *J* = 18,22, 6,18 Hz, 6H) 1,63-1,72 (m, 6H) 1,99-2,08 (m, 6H) 2,15-2,26 (m, 6H) 2,87-3,00 (m, 2H) 3,10 (s, 3H) 3,15 (s, 3H) 3,17-3,20 (m, 1H) 3,43-3,52 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,79-3,89 (m, 4H) 4,25-4,30 (m, 2H) 5,11-5,18 (m, 2H) 5,35-5,42 (m, 2H) 5,87-5,95 (m, 2H) 7,09 (t, *J* = 8,19 Hz, 2H) 7,12-7,32 (m, 9H) 7,41 (d, *J* = 8,35 Hz, 1H) 7,49 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H) 12,03 (s, 1H) 12,10 (s, 1H); MS (ESI+)*m/z* 1059,4 $(M+H)^+$.

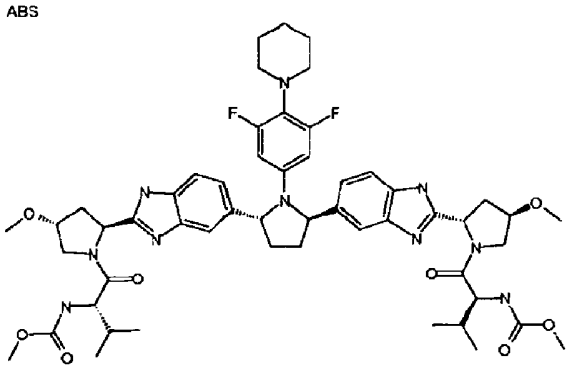


Exemplo 5.4

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-

[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

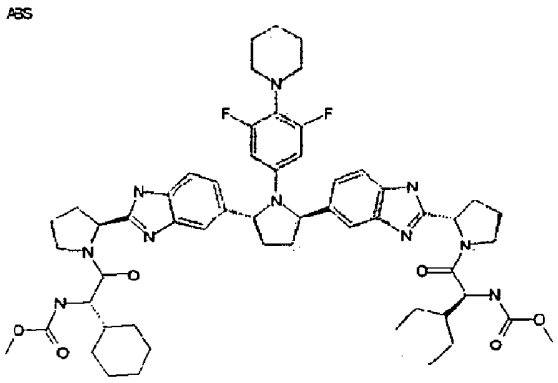
Dissolveu-se cloridrato de (*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-Difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole) (0,12 g) em dimetilsulfóxido (2 mL) e tratou-se com di-isopropiletilamina (0,195 mL, 1,12 mmol) à temperatura ambiente seguindo-se ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanóico (0,058 g, 0,307 mmol) e HATU (0,112 g, 0,293 mmol). Após 1 hora, diluiu-se a solução com água e extraiu-se para diclorometano. Concentraram-se as fases orgânicas e purificou-se por cromatografia, por eluição com 0-6% de metanol em diclorometano para dar o composto do título (0,065 g, 44%) como um sólido amarelo. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,89 (d, *J* = 13,88 Hz, 18H) 1,61-1,73 (m, 8H) 1,95-2,08 (m, 4H) 2,15-2,24 (m, 6H) 2,86-3,02 (m, 4H) 3,55 (s, 6H) 3,78-3,85 (m, 4H) 4,23 (dd, *J* = 8,89, 4,66 Hz, 2H) 5,13-5,22 (m, 2H) 5,33-5,43 (m, 2H) 5,92 (dd, *J* = 12,85, 2,98 Hz, 2H) 7,05-7,18 (m, 4H) 7,20-7,29 (m, 5H) 7,33 (s, 1H) 7,42 (d, *J* = 8,13 Hz, 1H) 7,49 (d, *J* = 8,46 Hz, 1H) 12,05 (d, *J* = 1,63 Hz, 1H) 12,09 (d, *J* = 1,30 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 1055,4 (M+H).



Exemplo 5.5

{(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2*S*,4*R*)-4-metoxi-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}-4-metoxipirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Dissolveu-se (*S*,*R*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((2*S*,4*R*)-4-metoxipirrolidin-2-il)-1H-benzo[*d*]imidazole) (0,20 g, 0,287 mmol) em dimetilsulfóxido (3 mL) e tratou-se com di-isopropiletilamina (0,400 mL, 2,29 mmol) à temperatura ambiente seguindo-se ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico (0,111 g, 0,631 mmol) e HATU (0,229 g, 0,603 mmol). Após 2 horas, diluiu-se a solução com água e extraiu-se para diclorometano. Concentrou-se a fase orgânica e purificou-se por cromatografia, por eluição com 0-6% de metanol em diclorometano para dar o composto do título (0,163 g, 56%) como um sólido amarelo. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,71-0,84 (m, 12H) 1,35-1,49 (m, 8H) 1,69 (d, *J* = 5,42 Hz, 2H) 1,83-1,94 (m, 2H) 2,22-2,32 (m, 4H) 2,76 (s, 4H) 3,29 (s, 6H) 3,54 (s, 6H) 3,87 (dd, *J* = 11,11, 3,85 Hz, 2H) 4,03 (q, *J* = 7,05 Hz, 4H) 4,21 (s, 2H) 5,02-5,15 (m, 2H) 5,36 (d, *J* = 3,25 Hz, 2H) 5,84-5,94 (m, 2H) 7,04-7,11 (m, 2H) 7,19 (s, 1H) 7,27-7,34 (m, 3H) 7,41 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H) 7,48 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H) 12,13 (s, 1H) 12,19 (s, 1H); MS (ESI+) *m/z* 1011,6 $(M+H)^+$.

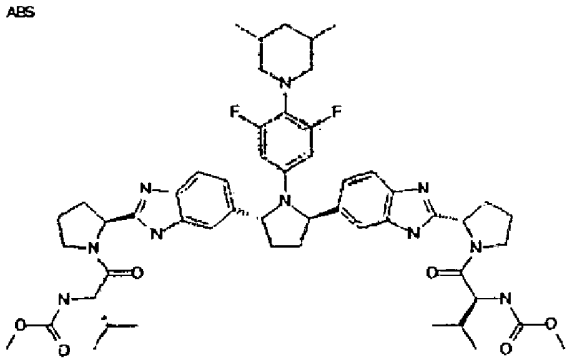


Exemplo 5.6

({(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis{1*H*-benzimidazole-5,2-di-il(2*S*)pirrolidina-2,1-di-il[(1*S*)-1-ciclo-hexil-2-oxoetano-2,1-di-il]})biscarbamato de dimetilo

Dissolveu-se (*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole) (0,192 g, 0,302 mmol) em dimetilsulfóxido (4 mL) e tratou-se com di-isopropiletilamina (0,421 mL, 2,41 mmol) à temperatura

ambiente seguindo-se ácido (*S*)-2-ciclo-hexil-2-(metoxicarbonilamino)acético (0,143 g, 0,663 mmol) e HATU (0,241 g, 0,633 mmol). Após 1 hora, diluiu-se a solução com água e extraiu-se para diclorometano. Concentrou-se a fase orgânica e purificou-se o resíduo por cromatografia, por eluição com 0-8% de metanol em diclorometano para dar o composto do título (0,166 g, 53%) como um sólido amarelo. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,80-1,12 (m, 8H) 1,36-1,70 (m, 24H) 1,98 (d, *J* = 4,45 Hz, 4H) 2,15-2,25 (m, 4H) 2,75 (s, 4H) 3,52 (s, 6H) 3,81 (d, *J* = 2,39 Hz, 4H) 4,08 (q, *J* = 8,57 Hz, 2H) 5,14 (d, *J* = 4,23 Hz, 2H) 5,36 (d, *J* = 3,58 Hz, 2H) 5,82-5,93 (m, 2H) 7,10 (dd, *J* = 13,93, 8,30 Hz, 2H) 7,15-7,28 (m, 4H) 7,42 (d, *J* = 7,37 Hz, 1H) 7,48 (dd, *J* = 8,35, 1,84 Hz, 1H) 12,00 (s, 1H) 12,16 (s, 1H); MS (ESI+) *m/z* 1031,4 $(M+H)^+$.

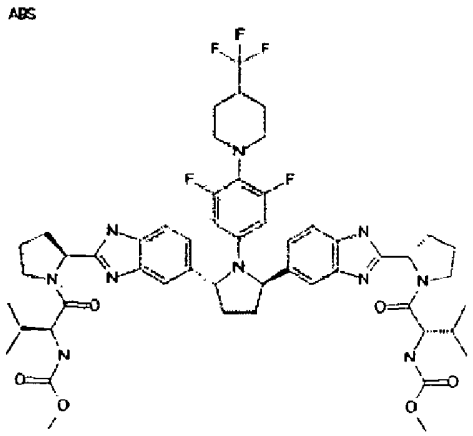


Exemplo 5.7

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Adicionou-se di-isopropiletilamina (3 mL, 17,18 mmol) a uma suspensão de (*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole) (1,045 g, 1,572 mmol), ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico (0,6852 g, 3,91 mmol) e HATU (1,4995 g, 3,94 mmol) em diclorometano (20 mL). Agitou-se a mistura reacional à temperatura ambiente durante 30 minutos. Diluiu-se a mistura reacional com diclorometano, lavou-se com água (2×), salmoura

(1×) e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia *flash* (2-5% de metanol/diclorometano) para proporcionar o composto do título (0,7107 g, 46%). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,50 (q, *J* = 11,9, 1H), 0,97-0,64 (m, 18H), 1,32-1,20 (m, 2H), 1,81-1,46 (m, 5H), 2,09-1,80 (m, 6H), 2,32-2,13 (m, 5H), 2,75 (dd, *J* = 10,0, 40,2, 2H), 3,18-3,05 (m, 1H), 3,54 (s, 6H), 3,82 (s, 4H), 4,14-3,95 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,36 (d, *J* = 7,2, 2H), 5,88 (d, *J* = 12,8, 2H), 7,14-7,02 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,33-7,23 (m, 3H), 7,41 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,2, 1H), 12,37-11,98 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 979 $(M+H)^+$.

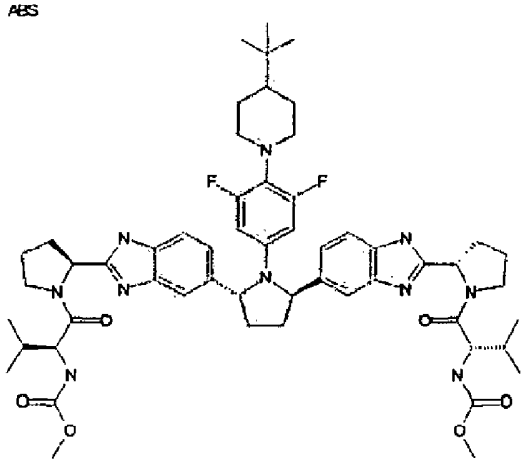


Exemplo 5.8

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

Combinaram-se tetracloridrato de (*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-]-(3,5-difluoro-4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole) (250 mg, 0,294 mmol) e ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico (113 mg, 0,647 mmol) em DMF seca (3 mL) sob azoto. Adicionaram-se HOBT hidrato (113 mg, 0,735 mmol) e EDAC (144 mg, 0,735 mmol). Arrefeceu-se a solução de cor âmbar a 0°C. Adicionou-se 4-metilmorfolina (0,323 mL, 2,94 mmol), removeu-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura reacional a 20°C. Após 2 horas, diluiu-se a mistura reacional com EtOAc (50 mL) e lavou-se com água (3×25 mL) e salmoura (25 mL). Secou-se a fase orgânica sobre $MgSO_4$

anidro, filtrou-se e concentrou-se por evaporação rotativa até se obter um sólido castanho (300 mg). Dissolveu-se uma alíquota (50 mg) de material em bruto em 2 mL de acetonitrilo e 2 mL de TFA a 0,1% em H_2O, e purificou-se por HPLC RP-C18 (Waters Prep LC, Módulo de 40 mm com um cartucho Prep Pak C18 6 µm 40×100 mm Nova-Pak HR) por eluição com um gradiente de 30 minutos de TFA a 0,1% em H_2O/acetonitrilo 95:5 até TFA a 0,1% em H_2O/acetonitrilo 25:75, e depois 10 minutos até 100% de acetonitrilo a 20 mL/minuto (frações de 10 mL). Trataram-se as frações puras com $NaHCO_3$ aq saturado (2 mL/tubo), agitou-se cada um dos tubos num vórtice para neutralizar exaustivamente o TFA, e combinaram-se as soluções neutralizadas num balão de fundo redondo de 250 mL. Removeu-se o acetonitrilo por evaporação rotativa e extraiu-se a fase aquosa restante com EtOAc (2×50 mL). Secaram-se os extratos orgânicos combinados sobre $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e concentrou-se por evaporação rotativa para proporcionar o composto do título como um sólido branco (18 mg). Purificação repetida de 100 mg adicionais como acima por HPLC preparativa em duas injeções de 50 mg. O processamento como acima proporcionou composto do título adicional como um sólido branco (34 mg). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,73-0,90 (m, 12H), 1,23 (s, 1H), 1,34-1,49 (m, 2H), 1,63-1,76 (m, 4H), 1,83-2,04 (m, 6H), 2,11-2,25 (m, 4H), 2,84 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 3,81 (s largo, 4H), 4,00-4,09 (m, 2H), 5,08-5,18 (m, 2H), 5,28-5,42 (m, 2H), 5,89 (d, *J* = 12,79 Hz, 2H), 7,06 (t, *J* = 7,26 Hz, 2H), 7,16-7,32 (m, 4H), 7,39 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,13 Hz, 1H), 12,06 (dois s, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1019 $(M+H)^+$

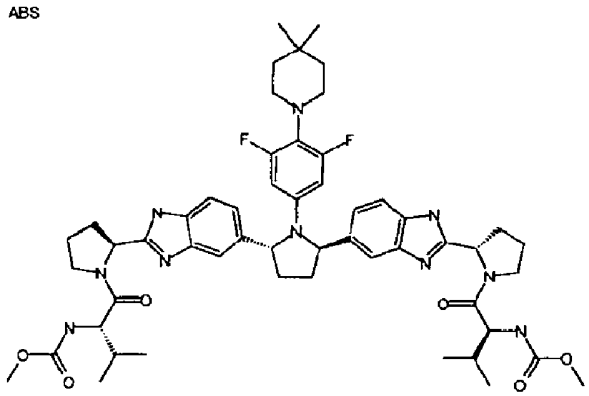


Exemplo 5.9

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(4-*terc*-butilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Combinaram-se tetracloridrato de (*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-*terc*-butilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole) (250 mg, 0,298 mmol) e ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico (115 mg, 0,656 mmol) em DMF seca (3 mL) sob azoto. Adicionaram-se HOBT hidrato (114 mg, 0,745 mmol) e EDAC (146 mg, 0,745 mmol), e depois arrefeceu-se a solução de cor âmbar a 0°C. Adicionou-se 4-metilmorfolina (0,328 mL, 2,98 mmol), removeu-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura reacional a 20°C. Após 18 horas, diluiu-se a mistura reacional com EtOAc (50 mL), lavou-se com água (3×25 mL) e salmoura (25 mL). Secou-se a fase orgânica sobre $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e concentrou-se por evaporação rotativa até se obter um sólido amarelo. A pré-purificação por cromatografia *flash* em SiO_2 (coluna Alltech Extract-Clean™, leito de 10 g) por eluição com 3% de CH_3OH/CH_2Cl_2 proporcionou um sólido amarelo (119 mg). Dissolveu-se uma alíquota (50 mg) de resíduo em 2 mL de acetonitrilo e 2 mL de TFA a 0,1% em H_2O, e purificou-se por HPLC RP-C18 (Waters Prep LC, Módulo de 40 mm com um cartucho Prep Pak C18 6 µm 40×100 mm Nova-Pak HR) por eluição com um gradiente de 30 minutos de TFA a 0,1% em H_2O/acetonitrilo 95:5 até TFA a 0,1% em H_2O/acetonitrilo 25:75, e depois 10 minutos até 100% de acetonitrilo a 20 mL/minute (frações de 10 mL). Trataram-se as frações puras com $NaHCO_3$ aq saturado (2 mL/tubo), agitou-se cada um dos tubos num vórtice para neutralizar exaustivamente o TFA, e combinaram-se as soluções num balão de fundo redondo de 250 mL. Os restantes 69 mg de material foram purificados por HPLC preparativa como descrito acima. Trataram-se as frações contendo produto puro com $NaHCO_3$ aq saturado como acima e combinaram-se no mesmo balão de fundo redondo de 250 mL. Removeu-se o acetonitrilo por evaporação rotativa e extraiu-se a fase aquosa restante com EtOAc (2×50 mL). Secaram-se os extratos orgânicos combinados sobre $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e concentrou-se por evaporação rotativa para proporcionar o composto do título como um sólido branco

(56 mg). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,68-0,93 (m, 22H), 1,09-1,25 (m, 2H), 1,53 (d, J = 11,93 Hz, 2H), 1,63-1,75 (m, 2H), 1,80-2,08 (m, 7H), 2,12-2,27 (m, 4H), 2,71-2,91 (m, 5H), 3,54 (s, 6H), 3,82 (s largo, 4H), 4,06 (t, J = 8,35 Hz, 2H), 5,09-5,19 (m, 2H), 5,30-5,44 (m, 2H), 5,89 (d, J = 12,69 Hz, 2H), 7,02-7,11 (m, 2H), 7,17-7,32 (m, 4H), 7,40 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,13 Hz, H), 12,07 (dois s, 2H); MS (ESI+) m/z 1007 $(M+H)^+$.

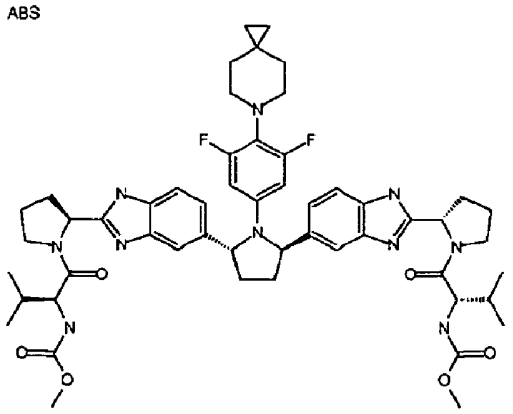


Exemplo 5.10

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Combinaram-se pentacloridrato de (*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole) (250 mg, 0,295 mmol) e ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico (109 mg, 0,620 mmol) em DMF seca (3 mL) sob azoto. Adicionaram-se HOBT hidrato (104 mg, 0,679 mmol) e EDAC (133 mg, 0,679 mmol), e depois arrefeceu-se a solução de cor âmbar a 0°C. Adicionou-se 4-metilmorfolina (0,325 mL, 2,95 mmol), removeu-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura reacional a 20°C. Após 2 horas, diluiu-se a mistura reacional com EtOAc (50 mL), e lavou-se com água (3×25 mL) e salmoura (25 mL). Secou-se a fase orgânica sobre $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e concentrou-se por evaporação rotativa até se obter um sólido castanho. A purificação por cromatografia *flash* em SiO_2 (3,8 cm×15 cm) por eluição com um gradiente por passos de

3% a 4% de CH_3OH/CH_2Cl_2 proporcionou o composto do título como um sólido (115 mg). Dissolveu-se uma alíquota (50 mg) em 1,5 mL de acetonitrilo e 1,5 mL de TFA a 0,1% em H_2O, e purificou-se por HPLC RP-C18 (Waters Prep LC, Módulo de 40 mm com um cartucho Prep Pak C18 6 µm 40×100 mm Nova-Pak HR) por eluição com um gradiente de 30 minutos de TFA a 0,1% em H_2O/acetonitrilo 95:5 até TFA a 0,1% em H_2O/acetonitrilo 25:75, e depois 10 minutos até 100% de acetonitrilo a 20 mL/minuto (frações de 10 mL). Trataram-se as frações puras com $NaHCO_3$ aq saturado (2 mL/tubo), agitou-se cada um dos tubos num vórtice para neutralizar exaustivamente o TFA, e combinaram-se as soluções num balão de fundo redondo de 250 mL. Removeu-se o acetonitrilo por concentração *in vacuo*. Extraiu-se a fase aquosa restante com EtOAc (2×50 mL). Secaram-se os extratos orgânicos combinados sobre $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e concentrou-se por evaporação rotativa para proporcionar o composto do título como um sólido branco (33 mg). Os restantes 65 mg de produto impuro (a partir da coluna de sílica gel) foram purificados por HPLC preparativa RP-C18 como descrito acima para obter composto do título adicional como um sólido branco (33 mg). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,75-0,91 (m, 12H), 0,87 (s, 6H), 1,21-1,35 (m, 4H), 1,63-1,77 (m, 2H), 1,81-2,09 (m, 6H), 2,11-2,29 (m, 4H), 2,49-2,59 (m, 2H), 2,76 (s, 4H), 3,54 (s, 6H), 3,82 (s largo, 4H), 4,06 (t, *J* = 8,46 Hz, 2H), 5,09-5,22 (m, 2H), 5,30-5,44 (m, 2H), 5,89 (d, *J* = 12,79 Hz, 2H), 7,03-7,11 (m, 2H), 7,17-7,32 (m, 4H), 7,41 (d, *J* = 8,13 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,02 Hz, 1H), 12,07 (dois s, 2H); (ESI+) *m/z* 979 (M+H)'; MS (ESI-) *m/z* 977 $(M-H)^-$.

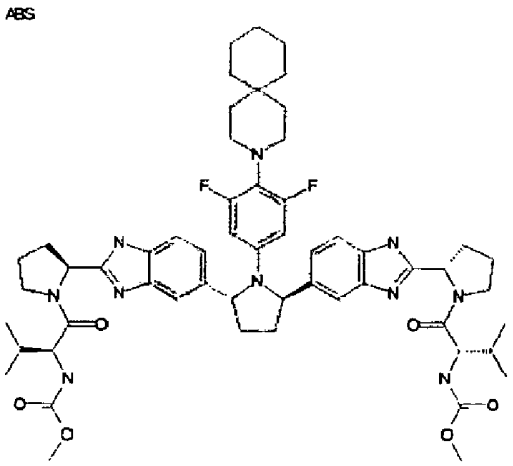


Exemplo 5.11

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(6-azaspiro[2.5]oct-6-il)-3,5-difluorofenil]-5-{2-[(2,*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Combinaram-se tetracloridrato de (*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole) (250 mg, 0,309 mmol) e ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico (119 mg, 0,680 mmol) em DMF seca (3 mL) sob azoto. Adicionaram-se HOBT hidrato (118 mg, 0,773 mmol) e EDAC (151 mg, 0,773 mmol), e depois arrefeceu-se a solução de cor âmbar a 0°C. Adicionou-se 4-metilmorfolina (0,340 mL, 3,09 mmol), removeu-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura reacional a 20°C. Após 16,5 horas, diluiu-se a mistura reacional com EtOAc (50 mL), e lavou-se com água (3×25 mL) e salmoura (25 mL). Secou-se a fase orgânica sobre $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e concentrou-se por evaporação rotativa até se obter um sólido amarelo. A pré-purificação por cromatografia *flash* em SiO_2 (coluna Alltech Extract-Clean™, leito de 10 g) por eluição com 3% de CH_3OH/CH_2Cl_2 para proporcionar um sólido castanho-claro (172 mg). Dissolveu-se uma alíquota (50 mg) em 1,5 mL de acetonitrilo e 1,5 mL de TFA a 0,1% em H_2O, e purificou-se por HPLC RP-C18 (Waters Prep LC, Módulo de 40 mm com um cartucho Prep Pak C18 6 µm 40×100 mm Nova-Pak HR) por eluição com um gradiente de 30 minutos de TFA a 0,1% em H_2O/acetonitrilo 95:5 até TFA a 0,1% em H_2O/acetonitrilo 25:75, e depois 10 minutos até 100% de acetonitrilo a 20 mL/minuto (frações de 10 mL). Trataram-se as frações puras com $NaHCO_3$ aq saturado (2 mL/tubo), agitou-se cada um dos tubos num vórtice para neutralizar exaustivamente o TFA, e combinaram-se as soluções num balão de fundo redondo de 250 mL. Dois lotes adicionais de 50 mg foram purificados por HPLC preparativa como descrito acima, e trataram-se as frações contendo produto puro com $NaHCO_3$ aq saturado como acima e combinaram-se no mesmo balão de fundo redondo de 250 mL. Removeu-se o acetonitrilo por concentração *in vacuo* e extraiu-se a fase aquosa restante com EtOAc (2×50 mL). Secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e concentrou-se por evaporação rotativa para proporcionar o composto do título como um sólido

branco (42 mg). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,22 (s, 4H), 0,72-0,93 (m, 12H), 1,21-1,36 (m, 5H), 1,61-1,78 (m, 2H), 1,83-2,08 (m, 7H), 2,13-2,27 (m, 4H), 2,81 (s largo, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,82 (s largo, 4H), 4,06 (t, *J* = 8,40 Hz, 2H), 5,10-5,19 (m, 2H), 5,29-5,45 (m, 2H), 5,90 (d, *J* = 12,79 Hz, 2H), 7,02-7,32 (m, 6H), 7,41 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 12,07 (dois s, 2H); MS (ESI+) *m/z* 977 $(M+H)^+$.

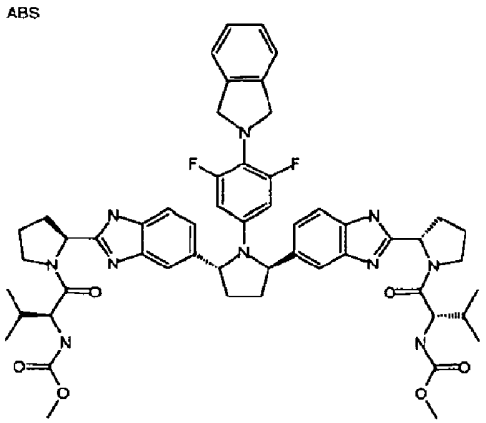


Exemplo 5.12

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(3-azaspiro[5.5]undec-3-il)-3,5-difluorofenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Combinaram-se tetracloridrato de (*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-Difluoro-4-(3-azaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazole) (250 mg, 0,294 mmol) e ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico (113 mg, 0,646 mmol) em DMF seca (3 mL) sob azoto. Adicionaram-se HOBT hidrato (113 mg, 0,735 mmol) e EDAC (144 mg, 0,735 mmol), e depois arrefeceu-se a mistura a 0°C. Adicionou-se 4-metilmorfolina (0,323 mL, 2,94 mmol), removeu-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura reacional a 20°C durante 18 horas. Diluiu-se a mistura reacional com EtOAc (50 mL) e lavou-se com água (3×25 mL) e salmoura (25 mL). Secou-se a fase orgânica sobre $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e concentrou-se por evaporação rotativa até se obter uma espuma castanho-clara. Purificou-se

o material em bruto por cromatografia *flash* em SiO_2 (3,8 cm×15 cm) por eluição com 4% de CH_3OH/CH_2Cl_2 para proporcionar o composto do título como um sólido branco (82 mg). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,72-0,93 (m, 12H), 1,22-1,41 (m, 15H), 1,63-1,74 (m, 2H), 1,80-2,07 (m, 7H), 2,12-2,27 (m, 4H), 2,75 (s, 4H), 3,54 (s, 6H), 3,82 (s, 4H), 4,06 (t, *J* = 8,40 Hz, 2H), 5,14 (d, *J* = 1,19 Hz, 2H), 5,27-5,42 (m, 2H), 5,88 (d, *J* = 12,69 Hz, 2H), 7,03-7,11 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 5,96 Hz, 3H), 7,40 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 12,07 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1019 $(M+H)^+$, (ESI-) *m/z* 1017 $(M-H)^-$.

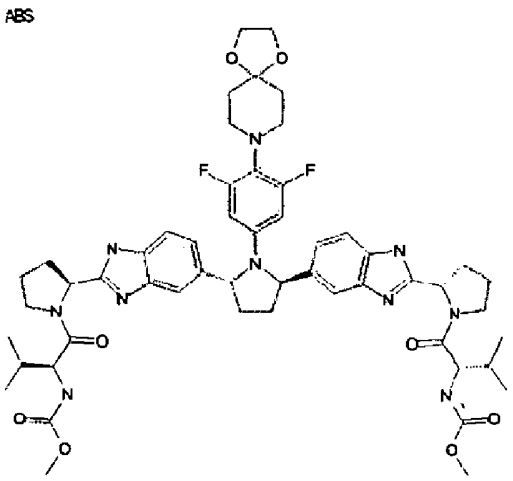


Exemplo 5.13

{(2,*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,S*R*)-1-[4-(1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-3,5-difluorofenil]-5-{2-[(2,*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Combinaram-se tetracloridrato de (*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(isoindolin-2-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole) (250 mg, 0,306 mmol) e ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico (118 mg, 0,673 mmol) em DMF seca (3 mL) sob azoto. Adicionaram-se HOBT hidrato (117 mg, 0,765 mmol) e EDAC (150 mg, 0,765 mmol), e depois arrefeceu-se a solução de cor âmbar a 0°C. Adicionou-se 4-metilmorfolina (0,337 mL, 3,06 mmol), removeu-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura reacional a 20°C durante 16 horas. Diluiu-se a mistura reacional com EtOAc (50 mL) e lavou-se esta mistura com água

(3×25 mL) e salmoura (25 mL). Secou-se a fase orgânica sobre $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e concentrou-se por evaporação rotativa até se obter um sólido amarelo-esverdeado. Purificou-se o sólido por cromatografia *flash* em SiO_2 (3,8 cm×15 cm) por eluição com 4% de CH_3OH/CH_2Cl_2 para proporcionar um sólido esbranquiçado (104 mg). Dissolveu-se uma alíquota (52 mg) em acetonitrilo (2 mL) e TFA a 0,1% em H_2O (2 mL) e purificou-se por HPLC RP-C18 (Waters Prep LC, Módulo de 40 mm com um cartucho Prep Pak C18 6 µm 40×100 mm Nova-Pak HR) por eluição com um gradiente de 30 minutos de TFA a 0,1% em H_2O/acetonitrilo 95:5 até TFA a 0,1% em H_2O/acetonitrilo 25:75, e depois 10 minutos até 100% de acetonitrilo a 20 mL/minuto (frações de 10 mL). Trataram-se as frações puras com $NaHCO_3$ aq saturado (2 mL/tubo), agitou-se cada um dos tubos num vórtice para neutralizar exaustivamente o TFA, e combinaram-se as soluções num balão de fundo redondo de 500 mL. Os restantes 52 mg de material foram purificados por HPLC preparativa como descrito acima e trataram-se as frações contendo produto puro com $NaHCO_3$ aq saturado como descrito acima. Combinaram-se as frações contendo produto no mesmo balão de fundo redondo de 500 mL. Removeu-se o acetonitrilo por evaporação rotativa. Extraiu-se a fase aquosa restante com EtOAc (2×50 mL). Secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e concentrou-se por evaporação rotativa para proporcionar o composto do título como um sólido branco (88 mg). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,75-0,92 (m, 12H), 1,61-2,08 (m, 8H), 2,11-2,26 (m, 3H), 2,57 (s, 2H), 3,54 (s, 6H), 3,83 (s, 4H), 4,07 (t, J = 8,29 Hz, 2H), 4,26-4,43 (m, 4H), 5,10-5,23 (m, 2H), 5,33-5,50 (m, 2H), 5,99 (d, J = 12,79 Hz, 2H), 7,09 (t, J = 6,83 Hz, 2H), 7,20 (s, 4H), 7,22-7,37 (m, 4H), 7,42 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,13 Hz, 1H), 12,09 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 985 $(M+H)^+$, (ESI-) m/z 983 $(M-H)^-$.



Exemplo 5.14

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-il)-3,5-difluorofenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

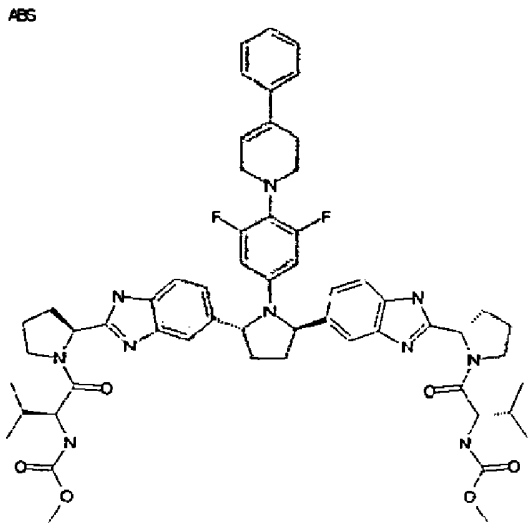
Parte A

O composto 8-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano pode ser transformado seguindo os métodos do Procedimento Geral 8.1 e do Procedimento Geral 9D (PtO_2) para obter (2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-amino-4,1-fenileno))bis(azanodi-il)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-di-il))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-di-il)dicarbamato de dimetilo.

Parte B

Num balão de fundo redondo de 10 mL seco em estufa, dissolveu-se (2*S*,2'*S*)-1,1',-((2*S*,2'*S*')-2,2-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-amino-4,1-fenileno))bis(azanodi-il)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-di-il))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-di-il)dicarbamato de dimetilo (200 mg, 0,191 mmol) em anidro tolueno (2 mL) sob

azoto. Adicionou-se ácido acético glacial (0,110 mL, 1,914 mmol), e agitou-se a solução num banho de óleo a 60°C. Após 1,5 horas, arrefeceu-se a mistura reacional até à temperatura ambiente, diluiu-se com EtOAc (50 mL) e lavou-se com $NaHCO_3$ aq saturado (25 mL). Secou-se a fase orgânica sobre $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e concentrou-se por evaporação rotativa para proporcionar o composto de título em bruto como um sólido castanho (185 mg). Dissolveu-se uma alíquota (93 mg) do material impuro em acetonitrilo (2 mL) e TFA a 0,1% em H_2O (2 mL) e purificou-se por HPLC RP-C18 (Waters Prep LC, Módulo de 40 mm com um cartucho Prep Pak C18 6 µm 40×100 mm Nova-Pak HR) por eluição com um gradiente de 30 minutos de TFA a 0,1% em H_2O/acetonitrilo 95:5 até TFA a 0,1% em H_2O/acetonitrilo 25:75, e depois 10 minutos até 100% de acetonitrilo a 20 mL/minuto. Trataram-se de imediato as frações puras com $NaHCO_3$ aq saturado (2 mL/tubo), agitou-se cada um dos tubos num vórtice para neutralizar exaustivamente o TFA, e combinaram-se as soluções num balão de fundo redondo de 500 mL. Os restantes 92 mg foram purificados por HPLC preparativa como descrito acima e trataram-se as frações contendo produto puro com $NaHCO_3$ aq saturado como descrito acima. Combinaram-se as frações adicionais no mesmo balão de fundo redondo de 500 mL. Removeu-se o acetonitrilo por evaporação rotativa e extraiu-se a fase aquosa restante com EtOAc (2×50 mL). Secaram-se os extratos orgânicos combinados sobre $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e concentrou-se por evaporação rotativa para proporcionar o composto do título como um sólido branco (103 mg). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,73-0,94 (m, 12H), 1,51-1,61 (m, 4H), 1,63-1,75 (m, 2H), 1,83-2,10 (m, 8H), 2,13-2,29 (m, 4H), 2,86 (s, 4H), 3,54 (s, 6H), 3,83 (s, 8H), 4,06 (t, J = 8,51 Hz, 2H), 5,09-5,21 (m, 2H), 5,30-5,42 (m, 2H), 5,90 (d, J = 12,69 Hz, 2H), 7,01-7,12 (m, 2H), 7,17-7,32 (m, 4H), 7,40 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 11,71-12,53 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 1009 $(M+H)^+$, (ESI-) m/z 1007 $(M-H)^-$.



Exemplo 5.15

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenil-3,6-di-hidropiridin-1(2*H*)-il)fenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

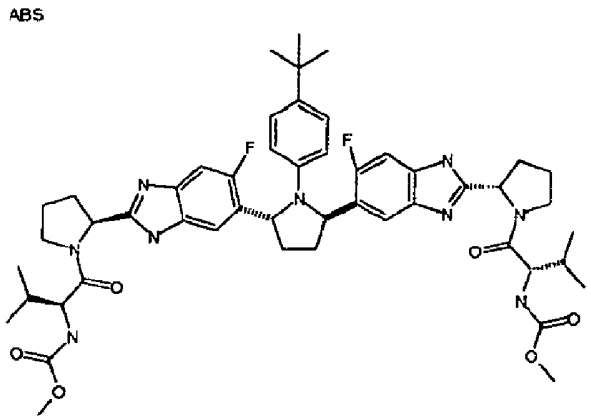
Parte A

O composto 1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina pode ser transformado seguindo os métodos do Procedimento Geral 8.1 e do Procedimento Geral 9E para obter (2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenil-5,6-di-hidropiridin-1(2*H*)-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-amino-4,1-fenileno))bis(azanodi-il)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-di-il))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-di-il)dicarbamato de dimetilo.

Parte B

Num balão de fundo redondo de 5 mL seco em estufa, dissolveu-se (2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenil-5,6-di-hidropiridin-1(2*H*)-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(2-amino-4,1-fenileno))bis(azanodi-il)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-di-il))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-di-il)dicarbamato de

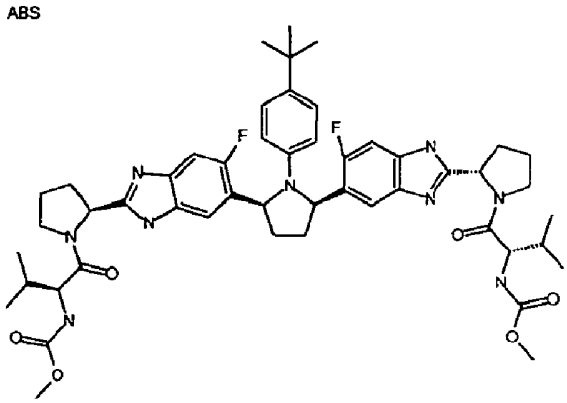
dimetilo (75 mg, 0,071 mmol) em tolueno seco (1 mL) sob azoto. Adicionou-se ácido acético glacial (0,041 mL, 0,707 mmol) e agitou-se a solução num banho de óleo a 60°C. Após 1,5 horas, arrefeceu-se a mistura reacional amarela até à temperatura ambiente, diluiu-se em EtOAc (50 mL) e lavou-se com $NaHCO_3$ aq saturado (25 mL). Secou-se a fase orgânica sobre $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e concentrou-se por evaporação rotativa até se obter um sólido amarelo (~80 mg). Dissolveu-se o resíduo em 2 mL de acetonitrilo e 2 mL de TFA a 0,1% em H_2O, e purificou-se por HPLC RP-C18 (Waters Prep LC, Módulo de 40 mm com um cartucho Prep Pak C18 6 µm 40×100 mm Nova-Pak HR) por eluição com um gradiente de 30 minutos de TFA a 0,1% em H_2O/acetonitrilo 95:5 até TFA a 0,1% em H_2O/acetonitrilo 25:75, e depois 10 minutos até 100% acetonitrilo a 20 mL/minuto (frações de 10 mL). Trataram-se as frações puras com $NaHCO_3$ aq saturado (2 mL/tubo), agitou-se cada um dos tubos num vórtice para neutralizar exaustivamente o TFA, e combinaram-se as soluções num balão de fundo redondo de 250 mL. Removeu-se o acetonitrilo por evaporação rotativa e extraiu-se a fase aquosa restante com EtOAc (2×50 mL). Secou-se a fase orgânica sobre $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e concentrou-se por evaporação rotativa para proporcionar o produto como um sólido esbranquiçado (34 mg). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,76-0,94 (m, 12H), 1,70 (d, *J* = 4,55 Hz, 2H), 1,83-2,10 (m, 6H), 2,11-2,26 (m, 3H), 2,44 (s, 1H), 2,56 (s, 4H), 3,09 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,54 (s, 6H), 3,82 (s, 4H), 4,07 (t, *J* = 8,35 Hz, 2H), 5,09-5,22 (m, 2H), 5,30-5,46 (m, 2H), 5,95 (d, *J* = 12,90 Hz, 2H), 6,09 (s, 1H), 7,04-7,17 (m, 2H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,26-7,34 (m, 5H), 7,36-7,45 (m, 3H), 7,50 (d, *J* = 8,35 Hz, 1H), 11,71-12,63 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1025 $(M+H)^+$, (ESI-) *m/z* 1023 $(M-H)^-$.



Exemplo 6.1

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)-5-{5-fluoro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

A 6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis(5-fluoro-2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazole} adicionou-se DMF (1,0 mL) seguindo-se *N*-metilmorfolina (0,045 mL), 0,41 mmol), ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico (15 mg, 0,09 mmol), EDC (20 mg, 0,1 mmol) e HOBT (16 mg, 0,1 mmol). Agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 18 horas. Diluiu-se a mistura reacional com EtOAc, lavou-se com H_2O e salmoura, secou-se (Na_2SO_4), filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o produto por HPLC de fase reversa cromatografia (5-100% de CH_3CN/0,1% de TFA-H_2O); neutralizaram-se as frações desejadas com solução aquosa de $NaHCO_3$, extraiu-se com EtOAc, secou-se, filtrou-se e evaporou-se o solvente para dar o composto do título (6,7 mg, 7,2 µmol, 18%): RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,48 (m, 1H) 10,25 (m, 1H) 7,39 (m, 1H) 7,14 (m, 1H) 6,98 (m, 3H) 6,29 (m, 1H) 5,54 (s largo, 1H) 5,34 (s largo, 4H) 4,31 (m, 1H) 3,82 (m, 2H) 3,70 (s, 6H) 3,51-3,65 (m, 2H) 3,03 (s largo, 2H) 2,51 (s largo, 2H) 2,23-2,40 (m, 2H) 2,14 (m, 4H) 1,95 (m, 4H) 1,27 (m, 2H) 1,09-1,23 (m, 9H) 1,07 (m, 3H) 0,87 (m, 9H) 0,67-0,79 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 924 $(M+H)^+$.



Exemplo 6.2

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

metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

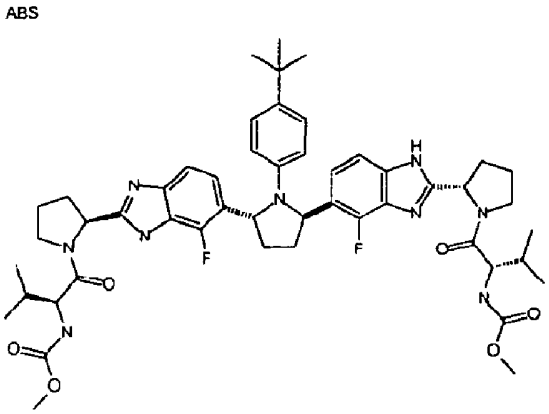
A partir da purificação por HPLC do composto do Exemplo 6.1, obteve-se também o isómero cis (6,4 mg, 6,9 µmol, 17%): RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11,62 (s, 1H) 11,37 (s, 1H) 7,45-7,55 (m, 3H) 7,36 (d, 1H) 7,04 (d, 2H) 6,92 (d, 1H) 6,77 (d, 1H) 6,41 (d, 2H) 5,36-5,40 (m, 2H) 5,33 (m, 1H) 5,07 (t, 1H) 3,98-4,07 (m, 1H) 3,93 (m, 1H) 3,74-3,86 (m, 2H) 3,72 (m, 1H) 3,59 (m, 2H) 2,80 (m, 1H) 2,50 (s, 6H) 2,32 (s, 4H) 1,86-2,27 (m, 7H) 1,78 (m, 1H) 1,17 (s, 9H) 0,86-1,01 (m, 9H); MS (ESI) *m/z* 924 $(M+H)^+$.

Os compostos dos exemplos 6.3-6.11 seguintes podem ser preparados a partir das aminas intermediárias listadas apropriadas seguindo em geral o método do Exemplo 6.1:

Aminas intermediárias:

6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il]bis{7-fluoro-2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazole} (ACD Name v12);
6,6'-[(2*R*,5*S*')-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il]bis{7-fluoro-2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazole} (ACD Name v12);
6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il]bis{7-cloro-2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazoles} (ACD Name v12);
6,6'-[(2*R*,5*S*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il]bis{7-cloro-2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazole} (ACD Name v12);
6,6'-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il]bis{7-metil-2-[(2,*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazole} (ACD Name v12);
6,6'-[(2*R*,5*S*)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidina-2,5-di-il]bis{7-metil-2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazole} (ACD Name v12);
6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[3-fluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis{5-fluoro-2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazole} (ACD Name v12);

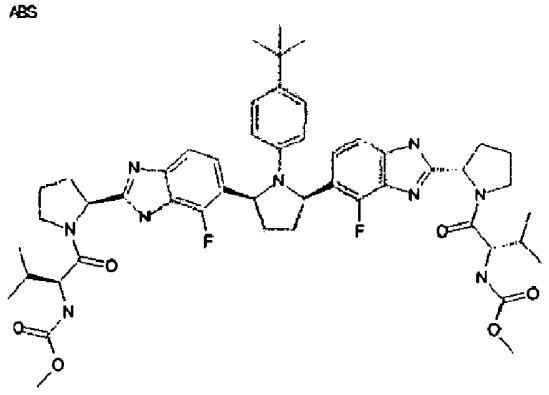
6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis-{5-fluoro-2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazole} (ACD Name v12); e 6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis{5-fluoro-2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol} (ACD Name v12).



Exemplo 6.3

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)-5-{7-fluoro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-4-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

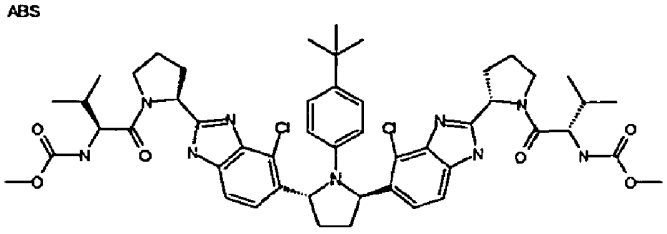
RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,41-10,64 (m, 2H) 6,84-7,06 (m, 6H) 6,25-6,36 (m, 2H) 5,55-5,68 (m, 1H) 5,25-5,46 (m, 4H) 4,27-4,40 (m, 1H) 3,79-3,92 (m, 2H) 3,71 (s, 6H) 3,56-3,67 (m, 2H) 3,03-3,27 (m, 2H) 1,83-2,66 (m, 10H) 1,14 (s, 9H) 0,77-1,31 (m, 14H); MS (ESI) *m/z* 924 $(M+H)^+$.



Exemplo 6.4

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*S*)-1-(4-*terc*-butilfenil)-5-{7-fluoro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-4-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

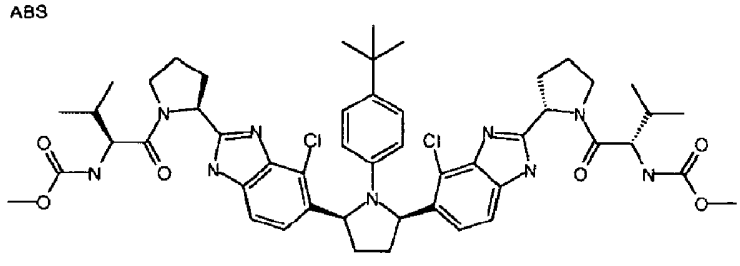
RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,54-10,71 (m, 2H) 7,54-7,68 (m, 2H) 7,00-7,21 (m, 4H) 6,43-6,54 (m, 2H) 5,27-5,50 (m, 4H) 5,20 (s largo, 2H) 4,29-4,42 (m, 1H) 3,80-3,94 (m, 2H) 3,71 (s, 6H) 3,59-3,69 (m, 2H) 3,04-3,29 (m, 2H) 1,86-2,66 (m, 10H) 1,18 (s, 9H) 0,79-1,33 (m, 14H); MS (ESI) *m/z* 924 $(M+H)^+$.



Exemplo 6.5

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)-5-{4-cloro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-4-cloro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

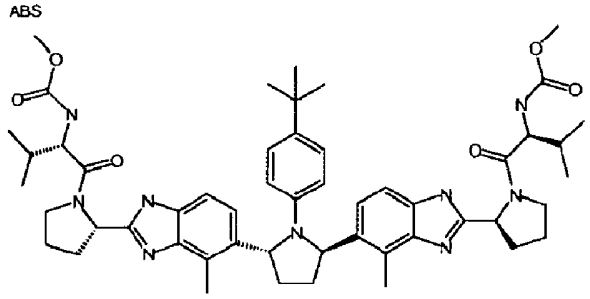
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,70 (s, 0H), 12,39 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,32 (dd, *J* = 26,1, 8,1, 3H), 6,91 (d, *J* = 37,0, 4H), 6,08 (d, *J* = 7,9, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,10 (d, *J* = 5,2, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,52 (d, *J* = 14,1, 6H), 3,17 (d, *J* = 5,2, 1H), 2,30-2,10 (m, 2H), 2,00 (s, 4H), 1,77 (s, 1H), 1,23 (s, 1H), 1,18-1,01 (m, 9H), 1,01-0,72 (m, 11H); MS (APCI+) *m/z* 958,76 $(M+H)^+$.



Exemplo 6.6

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*S*)-1-(4-*terc*-butilfenil)-5-{4-cloro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-4-cloro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

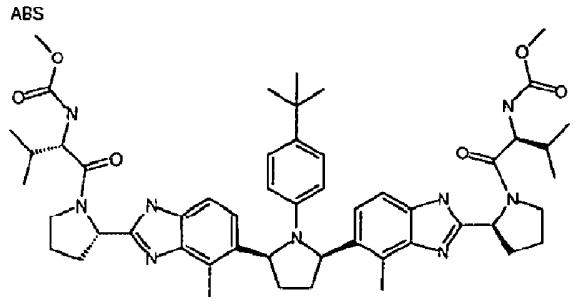
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,45 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 3,3, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,6, 2H), 7,48 (t, *J* = 12,5, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,2, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,1, 2H), 6,20 (d, *J* = 8,7, 2H), 5,16 (d, *J* = 32,0, 4H), 4,66 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,56 (d, *J* = 8,1, 6H), 2,30-2,09 (m, 5H), 2,02 (s, 7H), 1,80 (s, 2H), 1,23 (s, 2H), 1,09 (s, 9H), 1,00-0,78 (m, 12H); MS (APCI+) *m/z* 958,64 $(M+H)^+$.



Exemplo 6.7

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

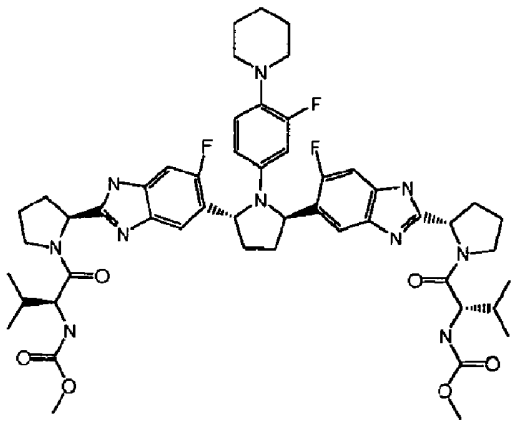
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,78-1,05 (m, 14H), 1,06 (s, 9H), 1,86-2,06 (m, 8H), 2,09-2,31 (m, 4H), 2,58-2,72 (m, 6H), 3,54 (s, 6H), 3,79-3,93 (m, 4H), 4,02-4,17 (m, 2H), 5,11-5,23 (m, 2H), 5,42-5,51 (m, 2H), 6,02-6,12 (m, 2H), 6,71-6,83 (m, 2H), 6,83-6,96 (m, 2H), 7,04-7,19 (m, 2H), 7,24-7,35 (m, 2H), 11,84-12,26 (m, 2H).



Exemplo 6.8

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*S*)-1-(4-*terc*-butilfenil)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-4anetil-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-4-metil-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,79-1,06 (m, 12H), 1,23 (s, 9H), 1,87-2,31 (m, *J* = 30,69 Hz, 12H), 2,58-2,65 (m, *J* = 3,25 Hz, 6H), 3,55 (s, 6H), 3,81-3,96 (m, 4H), 4,01-4,19 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 5,12-5,26 (m, 2H), 6,14-6,26 (m, 2H), 6,86-7,02 (m, 2H), 7,22-7,39 (m, 4H), 7,57-7,79 (m, 2H), 11,90-12,32 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* = 916,4 $(M+H)^+$.

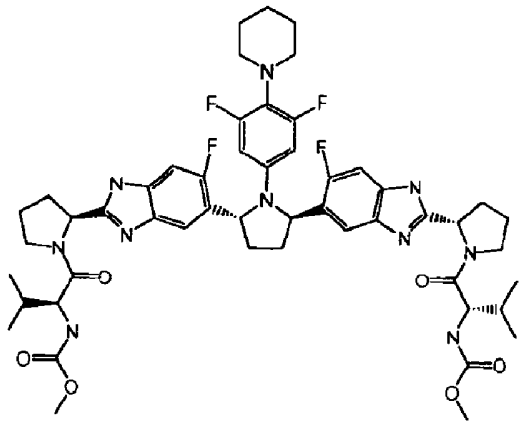


Exemplo 6.9

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(6-fluoro-5-{(2*R*,5*R*)-5-{6-fluoro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}-1-[3-fluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,21-10,67 (m, 2H) 6,55-7,99 (m, 6H) 5,95-6,14 (m, 1H) 5,19-5,56 (m, 6H) 4,25-4,39 (m,

1H) 3,77-3,92 (m, 2H) 3,70 (s, 6H) 3,42-3,76 (m, 3H) 2,95-3,17 (m, 2H) 2,64-2,95 (m, 2H) 2,43-2,64 (m, 1H) 1,78-2,42 (m, 11H) 0,62-1,78 (m, 18H); MS (ESI) *m/z* 969 $(M+H)^+$.

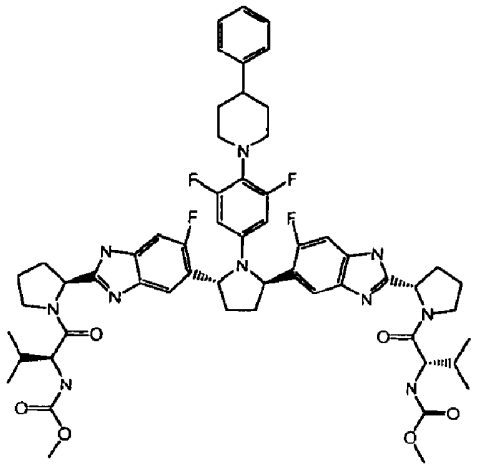


Exemplo 6.10

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{6-fluoro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

A uma solução de 6,6'-{(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis{5-fluoro-2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazole} (64 mg, 0,095 mmol) em DMF (2378 µL) adicionou-se ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico (35,0 mg, 0,200 mmol), EDC (45,6 mg, 0,238 mmol), HOBT (36,4 mg, 0,238 mmol) e *N*-metilmorfolina (105 µL, 0,951 mmol), e agitou-se a solução resultante à temperatura ambiente de um dia para o outro. Diluiu-se a solução reacional com EtOAc, lavou-se com H_2O e salmoura, secou-se ($MgSO_4$), filtrou-se e concentrou-se. Dissolveu-se o material em bruto em CH_3CN/TFA a 0,1% em H_2O 1:1 e purificou-se por HPLC (C18, 0-100% de CH_3CN/TFA a 0,1% em H_2O). Combinaram-se as frações contendo produto, tornaram-se básicas com solução saturada de bicarbonato de sódio e extraiu-se com EtOAc. Secou-se a fase orgânica ($MgSO_4$), filtrou-se e concentrou-se para dar o composto do título (43,3 mg, 0,044 mmol, 46,1% de rendimento). O composto do título pode também ser preparado de acordo com o Procedimento Geral 12C descrito acima. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,25-10,70 (m, 2H) 6,83-

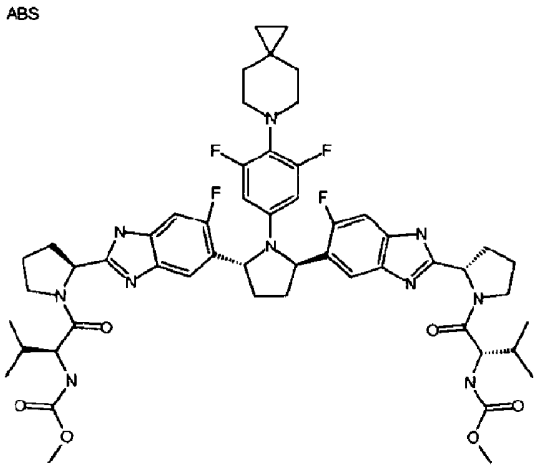
7,53 (m, 4H) 5,70-5,91 (m, 2H) 5,20-5,52 (m, 4H) 4,21-4,42 (m, 2H) 3,70 (s, 6H) 3,53-3,94 (m, 6H) 1,75-3,17 (m, 16H) 0,63-1,74 (m, 18H); MS (ESI) *m/z* 987 $(M+H)^+$.



Exemplo 6.11

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]-5-{6-fluoro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzlinidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,54 (s largo, 2H) 7,09-7,33 (m, 9H) 5,77-5,92 (m, 2H) 5,23-5,52 (m, 4H) 4,24-4,39 (m, 2H) 3,79-3,91 (m, 2H) 3,70 (s, 6H) 3,55-3,67 (m, 2H) 2,92-3,21 (m, 5H) 1,73-2,65 (m, 10H) 0,97-1,74 (m, 8H) 0,76-0,96 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 1063 $(M+H)^+$.

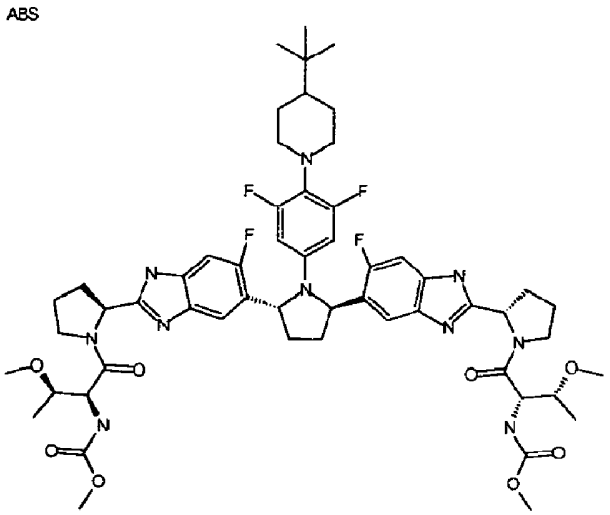


Exemplo 6.12

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(6-azaspiro[2.5]oct-6-il)-3,5-difluorofenil]-5-{6-fluoro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Num balão em forma de pera de 5 mL seco em estufa, dissolveu-se ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico (56,6 mg, 0,323 mmol) em CH_2Cl_2 seco (1 mL) sob azoto, adicionou-se EDAC (63,2 mg, 0,323 mmol) e agitou-se a 20°C durante 20 min. Adicionou-se a solução resultante, através de uma seringa estanque a gases, a uma solução de cloridrato de (*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(6-azaspiro[2.5]octan-6-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole) (91 mg) e di-isopropiletilamina (0,188 mL, 1,077 mmol) em CH_2Cl_2 seco (2 mL) sob azoto, adicionou-se HOBt hidrato (49,5 mg, 0,323 mmol), e agitou-se a 20°C durante 1 h. Diluiu-se a mistura reacional com CH_2Cl_2 (50 mL), lavou-se com água (25 mL), secou-se sobre Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e concentrou-se por evaporação rotativa até se obter uma espuma amarelo-escura (~140 mg). Dissolveram-se 70 mg do material impuro em 2 mL de acetonitrilo e 2 mL de TFA a 0,1% em H_2O, e purificou-se por HPLC RP-C18 (Waters Prep LC, Módulo de 40 mm com um cartucho Prep Pak C18 6 µm 40×100 mm Nova-Pak HR) por eluição com um gradiente de 30 min de TFA a 0,1% em H_2O/acetonitrilo 95:5 até TFA a 0,1% em H_2O/acetonitrilo 25:75, e depois 10 min até 100% de acetonitrilo a 20 mL/min. Trataram-se as frações puras com $NaHCO_3$ aquoso saturado (2 mL/tubo), agitou-se cada um dos tubos num vórtice para neutralizar exaustivamente o TFA, e combinaram-se as soluções num balão de fundo redondo de 500 mL. Purificaram-se os 70 mg restantes por HPLC preparativa como acima e trataram-se as frações contendo produto puro com $NaHCO_3$ aquoso saturado como acima e combinaram-se no mesmo balão de fundo redondo de 500 mL. Removeu-se o acetonitrilo por evaporação rotativa, extraiu-se a fase aquosa restante com EtOAc (2 × 50 mL), secaram-se os extratos orgânicos combinados sobre $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e concentrou-se por evaporação rotativa para proporcionar o produto como um sólido branco (49 mg, 0,048 mmol). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,24 (s, 4H),

0,68-0,91 (m, 12H), 1,21-1,35 (m, 5H), 1,67-2,07 (m, 9H), 2,13-2,24 (m, 4H), 2,84 (s, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,73-3,87 (m, 4H), 3,99-4,11 (m, 2H), 5,02-5,23 (m, 2H), 5,45-5,65 (m, 2H), 5,81-5,99 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 6,07 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 6,94 Hz, 1H), 7,26-7,36 (m, 3H), 7,41 (dd, *J* = 11,06, 6,18 Hz, 1H), 11,73-12,63 (m, 2H); MS (ESI+)*m/z* 1013 $(M+H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 1011 $(M-H)^-$.

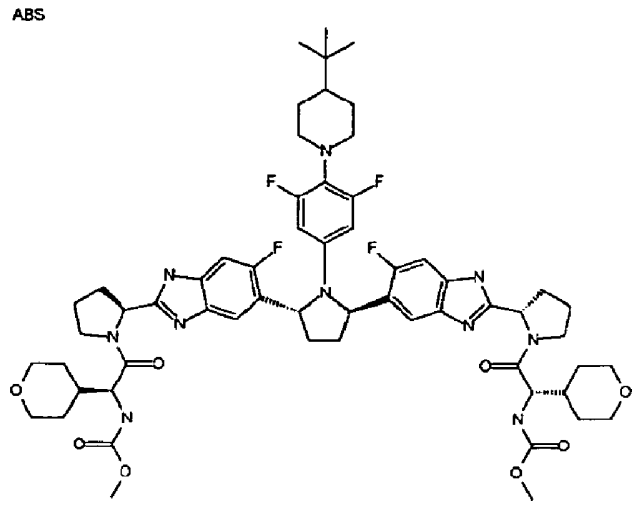


Exemplo 6.13

{(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[4-(4-*terc*-butilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil]-5-(6-fluoro-2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-*O*-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Dissolveu-se ácido (2*S*,3*R*)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanóico (65,6 mg, 0,343 mmol) em CH_2Cl_2 seco (1 ml) sob azoto. Adicionou-se EDAC (67,1 mg, 0,343 mmol) e agitou-se a mistura a 20°C durante 20 minutos. Adicionou-se a solução resultante a uma solução de cloridrato de (*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-*terc*-butilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole) (100 mg) e di-isopropilamina (0,200 mL, 1,143 mmol) em CH_2Cl_2 seco (2 mL) sob azoto. Adicionou-se HOBt hidrato (52,5 mg, 0,343 mmol) e agitou-se a mistura a 20°C durante 1 hora. Diluiu-se a mistura reacional com CH_2Cl_2 (50 mL), lavou-se com água (25 mL), secou-se sobre Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e concentrou-se por

evaporação rotativa até se obter uma espuma amarelo-escura (140 mg). Dissolveu-se o material em bruto (70 mg) em acetonitrilo (2 mL) e TFA a 0,1% em H_2O (2 mL), e purificou-se por HPLC RP-C18 (Waters Prep LC, Módulo de 40 mm com um cartucho Prep Pak C18 6 µm 40×100 mm Nova-Pak® HR) por eluição com um gradiente de 30 minutos de TFA a 0,1% em H_2O/acetonitrilo 95:5 até TFA a 0,1% em H_2O/acetonitrilo 25:75, e depois 10 minutos até 100% de acetonitrilo a 20 mL/minuto. Trataram-se as frações puras com $NaHCO_3$ aquoso saturado (2 mL/tubo), agitou-se cada um dos tubos num vórtice para neutralizar exaustivamente o TFA, e combinaram-se as frações num balão de fundo redondo de 500 mL. Os restantes 70 mg de material foram purificados por HPLC preparativa como descrito acima e trataram-se as frações contendo produto puro com $NaHCO_3$ aquoso saturado como acima e combinaram-se no mesmo balão de fundo redondo de 500 mL. Removeu-se o acetonitrilo por evaporação rotativa, extraiu-se a fase aquosa restante com EtOAc (2×50 mL), secaram-se os extratos orgânicos combinados sobre $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e concentrou-se por evaporação rotativa para proporcionar o produto como um sólido branco (62 mg, 0,057 mmol). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,80 (s, 9H), 0,92 (d, J = 6,07 Hz, 2H), 0,98-1,09 (m, 4H), 1,12-1,22 (m, 2H), 1,44- 1,63 (m, 3H), 1,65-1,89 (m, 3H), 1,91-2,10 (m, 4H), 2,11-2,28 (m, 4H), 2,73-2,92 (m, 4H), 3,04 (d, J = 1,73 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,25 (d, J = 3,47 Hz, 1H), 3,41-3,50 (m, 3H), 3,53 (s, 6H), 3,72-3,92 (m, 4H), 4,25 (q, J = 7,99 Hz, 2H), 5,02-5,17 (m, 2H), 5,46-5,63 (m, 2H), 5,79-6,00 (m, 2H), 7,02 (d, J = 6,72 Hz, 1H), 7,08-7,18 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,02 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 10,36, 4,50 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 11,22, 6,23 Hz, 1H), 11,84-12,63 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 1075 $(M+H)^+$; MS (ESI-) m/z 1073 $(M-H)^-$.

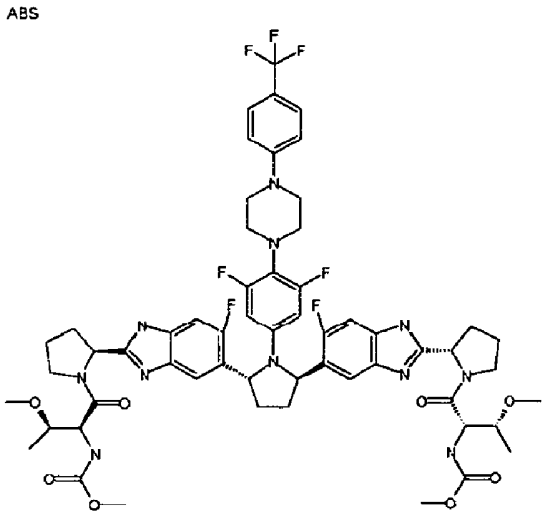


Exemplo 6.14

({(2*R*,5*R*)-1-[4-(4-*terc*-butilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis{(6-fluoro-1*H*-benzimidazole-5,2-di-il)(2*S*)pirrolidina-2,1-di-il[(1*S*)-2-oxo-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)etano-2,1-di-il]})biscarbamato de dimetilo

Dissolveu-se ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)acético (74,5 mg, 0,343 mmol) em CH_2Cl_2 seco (1 mL) sob azoto. Adicionou-se EDAC (67,1 mg, 0,343 mmol) e agitou-se a mistura a 20°C durante 20 minutos. Adicionou-se a solução resultante a uma solução de cloridrato de (*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-*terc*-butilpiperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole) (100 mg) e di-isopropiletilamina (0,200 mL, 1,143 mmol) em CH_2Cl_2 seco (2 mL) sob azoto. Adicionou-se HOBt hidrato (52,5 mg, 0,343 mmol) e agitou-se a mistura a 20°C durante 1 hora. Diluiu-se a mistura reacional com CH_2Cl_2 (50 mL), lavou-se com água (25 mL), secou-se sobre Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e concentrou-se por evaporação rotativa até se obter um sólido amarelo-escuro (210 mg). Dissolveu-se o material impuro (70 mg) em 2 mL de acetonitrilo e 2 mL de TFA a 0,1% em H_2O, e purificou-se por RP-C18 HPLC (Waters Prep LC, Módulo de 40 mm com um cartucho Prep Pak C18 6 µm 40×100 mm Nova-Pak® HR) por eluição com um gradiente de 30 minutos de TFA a 0,1% em H_2O/acetonitrilo 95:5 até TFA a 0,1% em H_2O/acetonitrilo 25:75, e depois 10 minutos até 100% de acetonitrilo a 20 mL/minuto. Trataram-se as frações puras com $NaHCO_3$ aquoso saturado (2 mL/tubo), agitou-se cada

um dos tubos num vórtice para neutralizar exaustivamente o TFA, e combinaram-se as frações num balão de fundo redondo de 500 mL. O material restante foi purificado em duas injeções de 70 mg por HPLC preparativa como descrito acima, e trataram-se as frações contendo produto puro com $NaHCO_3$ aquoso saturado como acima e combinaram-se no mesmo balão de fundo redondo de 500 mL. Removeu-se o acetonitrilo por evaporação rotativa, extraiu-se a fase aquosa restante com EtOAc (2×50 mL), secaram-se os extratos orgânicos combinados sobre $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e concentrou-se por evaporação rotativa para proporcionar o produto como um sólido branco (69 mg, 0,060 mmol). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,80 (s, 9H), 0,89-1,01 (m, 1H), 1,07-1,38 (m, 7H), 1,39-1,63 (m, 6H), 1,67-1,91 (m, 5H), 1,92-2,05 (m, 4H), 2,10-2,26 (m, 4H), 2,71-2,95 (m, 5H), 2,96-3,25 (m, 3H), 3,52 (s, 6H), 3,62-3,92 (m, 8H), 4,06-4,23 (m, 2H), 5,10 (t, *J* = 6,23 Hz, 2H), 5,39-5,65 (m, 2H), 5,77-5,99 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 6,72 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,05 Hz, 1H), 7,28-7,49 (m, 4H), 11,78-12,42 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1127 $(M+H)^+$; MS (ESI-) *m/z* 1125 $(M-H)^-$.

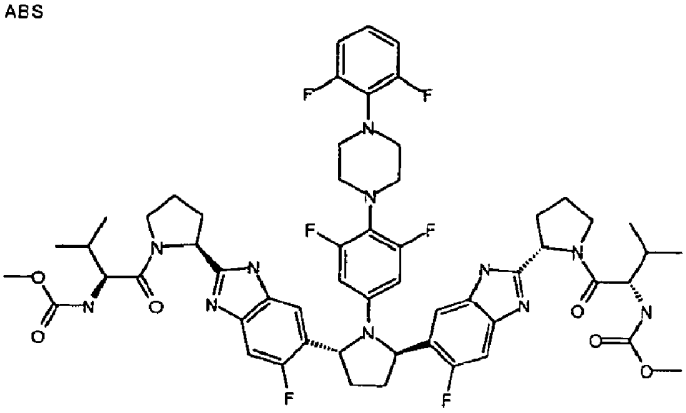


Exemplo 6.15

{(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-{4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}fenil)-5-(6-fluoro-2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-*O*-anetil-L-treonil]pirrolidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il carbamato de metilo

Dissolveram-se cloridrato de (*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole) (88 mg), ácido (2*S*,3*R*)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanóico (41 mg, 0,216 mmol), cloridrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodi-imida (46 mg, 0,238 mmol), 1-hidroxibenzotriazole hidrato (36 mg, 0,238 mmol) e 4-metilmorfolina (0,095 mL, 0,864 mmol) em DMF (3,0 mL), e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 3 horas. Depois, adicionou-se uma mistura de isopropanol e clorofórmio e depois extraiu-se com ácido clorídrico aquoso 1 N. Secou-se o extrato orgânico, filtrou-se e concentrou-se, e depois purificou-se o resíduo por cromatografia (sílica gel, metanol em diclorometano) o que proporcionou 71 mg do composto do título. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,56 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,8Hz, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,6Hz, 2H), 5,97 (m, 2H), 5,62 (m, 2H), 5,17 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,54 (s, 6H), 3,25 (m, 8H), 3,17 (s, 6H), 2,99 (m, 4H), 2,05 (m, 12H), 1,25 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 1164 $(M+H)^+$.

ABS

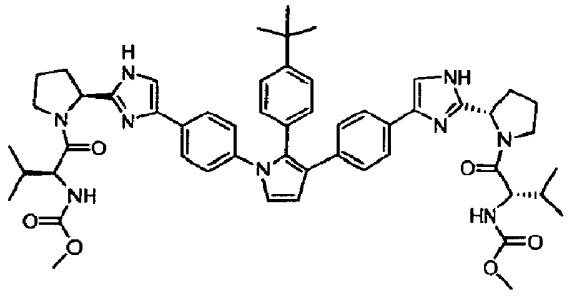


Exemplo 6.16

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{6-[(2*R*,5*R*)-1-{4-[4-(2,6-difluorofenil)piperazin-1-il]-3,5-difluorofenil}-5-{5-fluoro-2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirroldin-2-il]-1*H*-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-5-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

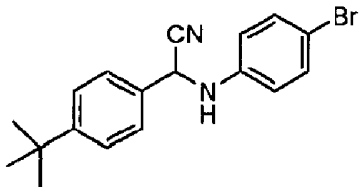
Combinaram-se ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico (0,072 g, 0,410 mmol) e HOBt (0,063 g, 0,410

mmol) em DMF (2 mL). À solução límpida adicionou-se EDAC (0,079 g, 0,410 mmol) com um enxaguamento com 0,2 ml de DMF, e agitou-se a solução límpida resultante à temperatura ambiente durante 20 minutos. Dissolveu-se cloridrato de (*S*)-6,6'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(4-(2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(5-fluoro-2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazole) (0,160 g) em 2 ml de DMF, tratou-se com *N*-metilmorfolina (1,863 mmol, 0,205 ml), e depois tratou-se com a solução de aminoácido ativado e agitou-se a solução castanha límpida resultante à temperatura ambiente durante 1 hora. Mediu-se o pH da solução que era 8 usando papel de pH. Determinou-se o progresso da reação por LC-MS após 1 hora e a análise mostrou que a reação estava completa. Concentrou-se a mistura reacional *in vacuo* até se obter um óleo castanho instável. Diluiu-se o óleo com 50 ml de EtOAc e lavou-se com 30 mL de $NaHCO_3$ a 10%. Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com outros 50 mL de EtOAc. Lavaram-se os extratos orgânicos combinados com NaCl a 10%, secou-se sobre Na_2SO_4 (s) anidro, filtrou-se e removeu-se o solvente *in vacuo* deixando um resíduo oleoso castanho. Purificou-se o resíduo numa coluna de sílica gel de 12 g que foi eluída com um gradiente de CH_2Cl_2/CH_3OH, 99/1 até 95/5 durante 13 minutos, e depois 95/5 até 90/10 durante 8 minutos. Combinaram-se as frações contendo produto e purificaram-se de novo numa coluna Gold de 12 g que foi eluída com um gradiente de CH_2Cl_2/CH_3OH, 98/2 a 90/10 durante 15 minutos. Concentraram-se as frações *in vacuo* deixando um sólido castanho-claro como o composto do título (50,3 mg). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,82 (m, 12H) 1,99 (m, 9H) 2,18 (m, 2H) 2,95 (m, 4H) 3,05-3,17 (m, 5H) 3,53 (s, 6H) 3,79 (m, 4H) 3,95-4,11 (m, 4H) 5,11 (m, 2H) 5,55 (m, 2H) 5,91 (m, 2H) 7,01 (m, 5H) 7,29 (m, 4H) 12,14 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1100,3, (ESI-) *m/z* 1098,3 $(M-H)^-$.



Exemplo 7.1

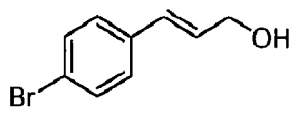
{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(4-{4-[2-(4-*terc*-butilfenil)-1-(4-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-imidazol-4-il}fenil)-1*H*-pirrol-3-il]fenil}-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo



Exemplo 7.1A

2-(4-bromofenilamino)-2-(4-*terc*-butilfenil)acetonitrilo

A uma solução de 4-bromoanilina (10,0 g, 58,1 mmol) em THF (100 mL) adicionou-se 4-*terc*-butilbenzaldeído (9,72 mL, 58,1 mmol), ácido acético (13,3 mL, 233 mmol), cianeto de potássio (3,79 g, 58,1 mmol) e água (50 mL). Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 16 horas. Recolheu-se o sólido resultante que se formou por filtração de vácuo, lavou-se com hexano e depois secou-se para proporcionar 15,3 g (77%) do composto do título. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,49 (m, 4H), 7,37 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,34 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 1,34 (s, 9H).

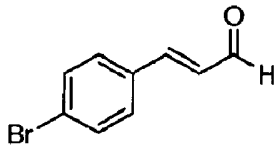


Exemplo 7.1B

(*E*)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ol

A uma solução de (*E*)-3-(4-bromofenil)acrilato de etilo (10,0 g, 39,2 mmol) em diclorometano (151 mL) arrefecida a -78°C adicionou-se uma solução de hidreto de di-isobutilalumínio (1,0 M em diclorometano, 82 mL, 82 mmol) gota a gota durante 15 minutos. Depois agitou-se a solução durante 2 horas adicionais seguindo-se a adição de um solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% (250 mL). Deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente e depois extraiu-se a mistura com diclorometano. Secou-se a fase orgânica secou-se

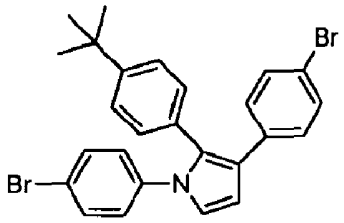
e concentrou-se para dar 8,35 g (100%) do composto do título utilizado diretamente na solução seguinte.



Exemplo 7.1C

(*E*)-3-(4-bromofenil)acrilaldeído

Ao produto do Exemplo 7.1B (8,35 g, 39,2 mmol) dissolvido em diclorometano (151 mL) adicionou-se dicromato de piridínio (22,11 g, 58,8 mmol) e agitou-se a mistura resultante durante 16 horas à temperatura ambiente. Adicionou-se uma solução de hexano e filtrou-se a mistura resultante através de terra de diatomáceas, e depois concentrou-se. Adicionou-se água ao resíduo e extraiu-se a mistura com acetato de etilo. Combinaram-se as fases orgânicas, secou-se e depois concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia (sílica gel, hexanos em acetato de etilo) o que proporcionou 5,5 g (67%) do composto do título. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,42 (m, 3H), 6,70 (dd, *J* = 15,9, 7,6 Hz, 1H).

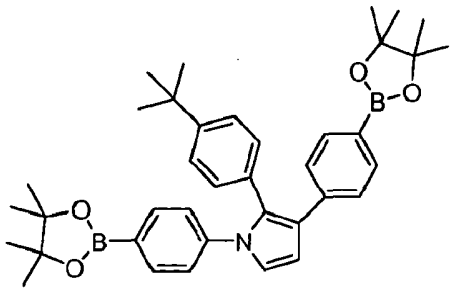


Exemplo 7.1D

1,3-bis(4-bromofenil)-2-(4-*terc*-butilfenil)-1*H*-pirrole

Ao produto do Exemplo 7.1C (0,676 g, 3,2 mmol) e ao produto do Exemplo 7.1A (1,0 g, 2,91 mmol) adicionou-se etanol (30 mL) seguindo-se hidróxido de potássio (0,163 g, 2,91 mmol), e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 16 horas. Depois, concentrou-se a mistura. Repartiu-se o resíduo entre água e acetato de etilo. Combinaram-se as fases orgânicas, secou-se e depois concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia (sílica gel, hexanos em acetato de etilo) o que

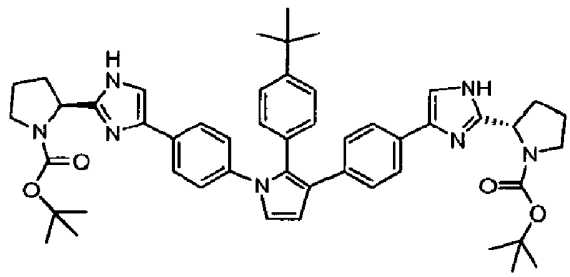
proporcionou 150 mg (10%) do composto do título. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,37 (m, 3H), 7,32 (d, *J* = 8,5, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,93 (m, 4H), 6,51 (dd, *J* = 2,9 Hz, 1H), 1,29 (s, 9H).



Exemplo 7.1E

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

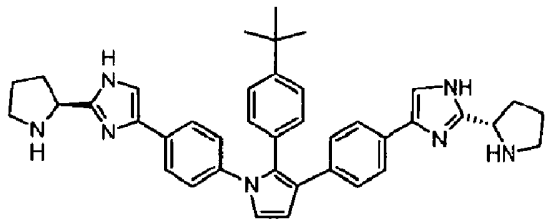
Aqueceu-se uma solução do produto do Exemplo 7.1D (150 mg, 0,295 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (165 mg, 0,648 mmol), acetato de potássio (87 mg, 8,84 mmol) e complexo com diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (21,6 mg, 0,029 mmol) em dioxano (5,5 mL) a 100°C durante 18 horas. Filtrou-se depois a mistura através de terra de diatomáceas e concentrou-se até se obter um óleo que foi dissolvido em EtOAc e extraiu-se com salmoura. Concentrou-se o extrato orgânico para proporcionar 230 mg do composto do título que foi utilizado diretamente no passo seguinte.



Exemplo 7.1F

(2*S*,2'*S*)-2,2'-{[2-(4-*terc*-butilfenil)-1*H*-pirrole-1,3-di-il]bis(benzeno-4,1-di-il-1*H*-imidazole-4,2-di-il)}dipirrolidina-1-carboxilato de di-*terc*-butilo (ACD Name v12)

Aqueceram-se o produto do Exemplo 7.1E (227 mg, 0,376 mmol), (*S*)-2-(5-bromo-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo ou (*S*)-2-(4-bromo-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (357 mg, 1,13 mmol), complexo com diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (27,5 mg, 0,038 mmol) e uma solução de carbonato de sódio (1,0 M em água, 1,13 mL, 1,13 mmol) numa solução de etanol (3 mL) e tolueno (3 mL) a 85°C durante 18 horas. Adicionou-se água (10 mL) à mistura seguindo-se extração com EtOAc (2×10 mL). Secou-se o extrato orgânico, filtrou-se e concentrou-se, e depois purificou-se o resíduo por cromatografia (sílica gel, metanol em diclorometano) o que proporcionou 29 mg (9%) do composto do título; MS (ESI) *m/z* 823 $(M+H)^+$.



Exemplo 7.1G

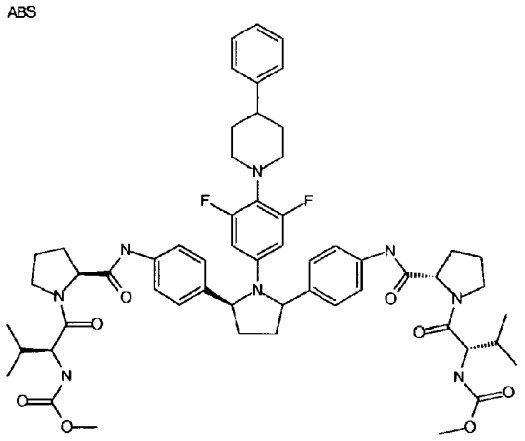
4,4'-{[2-(4-*terc*-butilfenil)-1*H*-pirrole-1,3-di-il]dibenzeno-4,1-di-il}bis{2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]-1*H*-imidazole} (ACD Name v12)

Dissolveu-se o produto do Exemplo 7.1F (29 mg, 0,035 mmol) em dioxano (0,5 mL) e adicionou-se ácido clorídrico em dioxano (4,0 N, 0,14 mL, 0,54 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 4 horas. Depois, concentrou-se a mistura para proporcionar o composto do título como um sal de cloridrato. MS (ESI) *m/z* 622 $(M+H)^-$.

Exemplo 7.1H

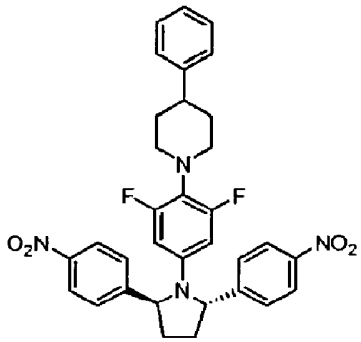
{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(4-{4-[2-(4-*terc*-butilfenil)-1-(4-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-imidazol-4-il}fenil)-1*H*-pirrol-3-il]fenil}-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Dissolveram-se o produto do Exemplo 7.1G (22 mg, 0,036 mmol), ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico (12,7 mg, 0,072 mmol), cloridrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodi-imida (15,2 mg, 0,079 mmol), 1-hidroxibenzotriazole hidrato (12,2 mg, 0,079 mmol) e 4-metilmorfolina (0,021 mL, 0,29 mmol) em DMF (0,7 mL), e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 3 horas. Depois, adicionou-se ácido clorídrico aquoso 1 N (5 mL) seguindo-se extração com diclorometano (2×5 mL). Secou-se o extrato orgânico, filtrou-se e concentrou-se. Depois purificou-se o resíduo por cromatografia (sílica gel, metanol em diclorometano) o que proporcionou 3,3 mg (10%) do composto do título. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,57 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 7,62 (m, 4H), 7,20 (m, 8H), 6,99 (m, 4H), 5,37 (m, 2H), 5,24 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,23 (m, 9H), 0,85 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 936 $(M+H)^+$.



Exemplo 8

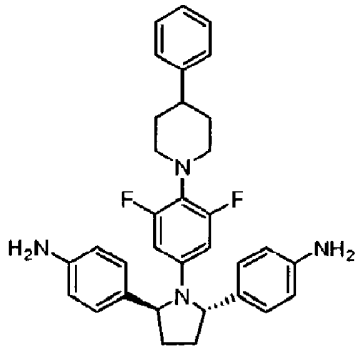
({(2*S*)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis{4,1-fenilenocarbamoil(2*S*)pirrolidina-2,1-di-il[(2*S*)-3-metil-1-oxobutano-1,2-di-il]})biscarbamato de dimetilo



Exemplo 8A

1-(4-((2*S*,5*S*)-2,5-bis(4-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fenilpiperidina

Aqueceu-se uma mistura de Intermediário 6 (2,68 g, 5,49 mmol), 3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)anilina (1,90 g, 6,58 mmol) e di-isopropiletilamina (9,58 mL, 54,9 mmol) em DMF (18,3 mL) a 60°C durante 18 horas. Depois, adicionou-se acetato de etilo à solução seguindo-se extração com água. Secou-se o extrato orgânico, filtrou-se e concentrou-se, depois purificou-se o resíduo por cromatografia (sílica gel, acetato de etilo em hexanos) o que proporcionou 197 mg, (6%) do composto do título. MS (ESI) *m/z* 585 $(M+H)^+$.

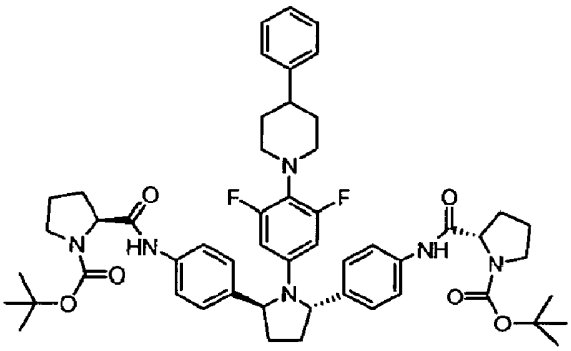


Exemplo 8B

4,4'-((2*S*,5*S*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)dianilina

Dissolveu-se o produto do Exemplo 8A (197 mg, 0,337 mmol) numa mistura de THF (3 mL), etanol (3 mL) e água (0,5 mL), e depois adicionaram-se ferro (95 mg, 1,69 mmol) e cloreto de amónio (27 mg, 0,506 mmol), e aqueceu-se a mistura a 80°C durante 3 horas. Depois, adicionou-se acetato de etilo à solução seguindo-se extração com bicarbonato de sódio. Secou-

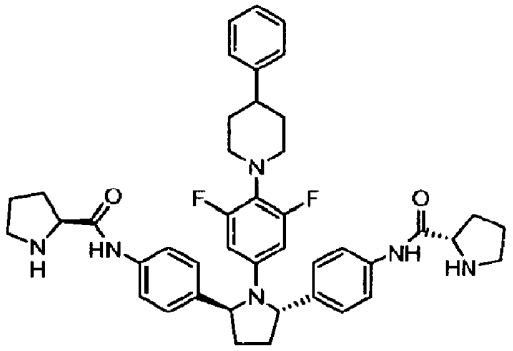
se o extrato orgânico, filtrou-se e concentrou-se, o que proporcionou 177 mg (100%) do composto do título. MS (ESI) *m/z* 525 $(M+H)^+$.



Exemplo 8C

(2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*S*,5*S*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(4,1-fenileno))bis(azanodi-il)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Dissolveram-se o produto do Exemplo 8B (177 mg, 0,337 mmol), ácido (S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (160 mg, 0,742 mmol), cloridrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodi-imida (162 mg, 0,843 mmol), 1-hidroxibenzotriazole hidrato (129 mg, 0,843 mmol) e 4-metilmorfolina (0,370 mL, 3,37 mmol) em diclorometano (3,5 mL), e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 19 horas. Depois, adicionou-se bicarbonato de sódio aquoso seguindo-se extração com diclorometano. Secou-se o extrato orgânico, filtrou-se e concentrou-se, e depois purificou-se o resíduo por cromatografia (sílica gel, metanol em diclorometano) o que proporcionou 130 mg, (42%) do composto do título. MS (ESI) *m/z* 920 $(M+H)^+$.



Exemplo 8D

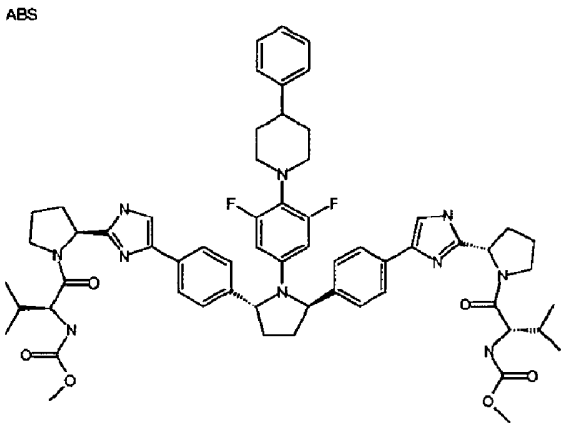
(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5S)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(4,-fenileno))dipirrolidina-2-carboxamida

Dissolveu-se o produto do Exemplo 8C (130 mg, 0,141 mmol) em diclorometano (2,7 mL) e ácido trifluoroacético (0,27 mL, 3,5 mmol) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora. Depois, concentrou-se a mistura, dissolveu-se o resíduo numa mistura de isopropanol e clorofórmio, e depois extraiu-se com bicarbonato de sódio aquoso. Secou-se depois a fase orgânica e concentrou-se para proporcionar 100 mg (99%) do composto do título. MS (ESI) *m/z* 719 $(M+H)^+$.

Exemplo 8E

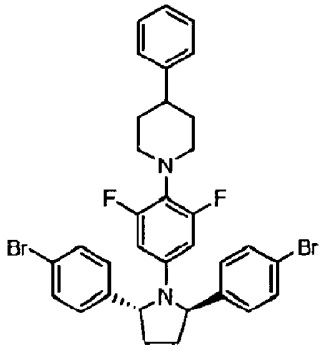
({(2*S*)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]pirrolidina-2,5-di-il}bis{4,1-fenilenocarbamoil(2*S*)pirrolidina-2,1-di-il[(2*S*)3-metil-1-oxobutano-1,2-di-il]})biscarbamato de dimetilo

Dissolveram-se o produto do Exemplo 8D (100 mg, 0,142 mmol), ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico (60 mg, 0,341 mmol), cloridrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodi-imida (68 mg, 0,355 mmol), 1-hidroxibenzotriazole hidrato (54 mg, 0,355 mmol) e 4-metilmorfolina (0,156 mL, 1,42 mmol) em DMF (1,5 mL), e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 19 horas. Depois, adicionou-se uma mistura de isopropanol e clorofórmio e depois extraiu-se com bicarbonato de sódio aquoso. Secou-se o extrato orgânico, filtrou-se e concentrou-se, e depois purificou-se o resíduo por cromatografia (sílica gel, metanol em diclorometano) o que proporcionou 20 mg (14%) do composto do título. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,03 (s, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,5Hz, 4H), 7,30 (m, 9H), 5,83 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 5,18 (m, 2H), 5,08 (m, 2H), 4,43 (m, 2H), 4,02 (m, 4H), 3,61 (m, 2H), 3,54 (s, 6H), 2,98 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,93 (m, 6H), 1,70 (m, 6H), 0,81 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 1033 $(M+H)^+$.



Exemplo 9

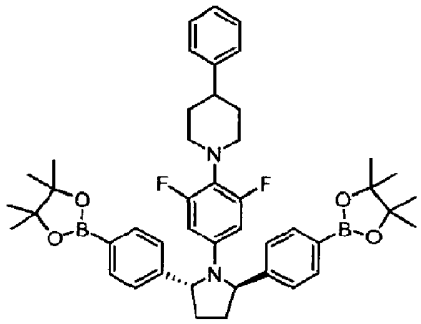
{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(4-{4-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]-5-(4-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-imidazol-4-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo



Exemplo 9A

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-bromofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fenilpiperidina

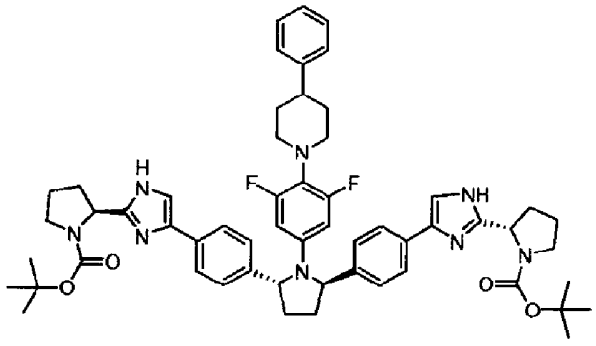
Aqueceu-se uma mistura de Intermediário 7 (2,35 g, 4,22 mmol), 3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)anilina (2,44 g, 8,45 mmol) e di-isopropiletilamina (2,21 mL, 12,67 mmol) em acetonitrilo (25 mL) a 80°C durante 9 horas. Depois, removeu-se por filtração o sólido resultante e purificou-se por cromatografia (sílica gel, hexanos em acetato de etilo e depois diclorometano em hexanos) o que proporcionou 130 mg, (4,7%) do composto do título. MS (ESI+) *m/z* 653 $(M+H)^+$.



Exemplo 9B

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fenilpiperidina

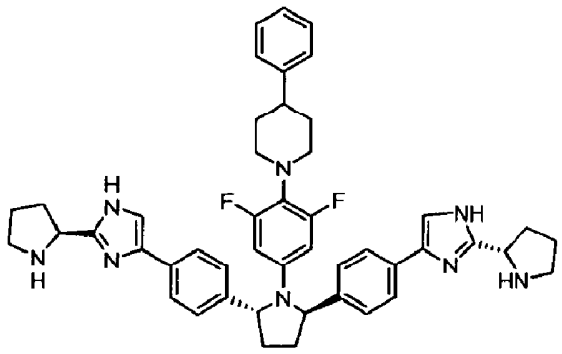
Aqueceu-se uma solução de produto do Exemplo 9A (130 mg, 0,199 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (121 mg, 0,478 mmol), acetato de potássio (59 mg, 0,598 mmol) e [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (29 mg, 0,04 mmol) em dioxano (4,5 mL) a 100°C durante 3 horas. Filtrou-se depois a mistura através de terra de diatomáceas e concentrou-se até se obter um óleo que foi dissolvido em EtOAc e extraído com ácido clorídrico aquoso 1 N. Secou-se o extrato orgânico, filtrou-se e concentrou-se, e depois purificou-se o resíduo por cromatografia (sílica gel, acetato de etilo em hexanos) o que proporcionou 50 mg (34%) do composto do título. MS (ESI) *m/z* 747 $(M+H)^+$.



Exemplo 9C

(2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil)pirrolidina-2,5-di-il)bis(4,1-fenileno))bis(1*H*-imidazole-4,2-di-il))dipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Aqueceram-se o produto do Exemplo 9B (50 mg, 0,067 mmol), Intermediário 1 (64 mg, 0,201 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (6,1 mg, 0,0084 mmol) e carbonato de sódio (1,0 M em água, 0,27 mL, 0,27 mmol) em etanol (1,5 mL) e tolueno (1,5 mL) a 85°C durante 17 horas. Adicionou-se água (10 mL) à mistura seguindo-se extração com diclorometano. Secou-se o extrato orgânico, filtrou-se e concentrou-se, e depois purificou-se o resíduo por cromatografia (sílica gel, metanol em diclorometano) o que proporcionou 51 mg (79%) do composto do título. MS (ESI) *m/z* 966 $(M+H)^+$.



Exemplo 9D

1-(4-((2*R*,5*R*)-2,5-bis(4-(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluorofenil)-4-fenilpiperidina

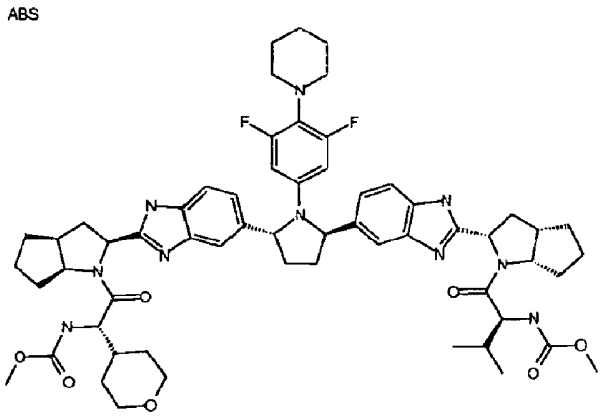
Dissolveu-se o produto de Exemplo 9C (50 mg, 0,052 mmol) em dioxano (1,5 mL) e ácido clorídrico em dioxano (4,0 N, 0,65 mL, 2,6 mmol), e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 4 horas. Depois, concentrou-se a mistura para proporcionar o composto do título como um sal de cloridrato. MS (ESI) *m/z* 765 $(M+H)^+$.

Exemplo 9E

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

Dissolveram-se o produto do Exemplo 9D (40 mg, 0,052 mmol), ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico (18,3 mg, 0,105 mmol), cloridrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodi-imida (22,1 mg, 0,115 mmol), 1-hidroxibenzotriazole hidrato (17,6 mg, 0,115 mmol) e 4-metilmorfolina (0,046 mL, 0,418 mmol) em DMF (1,5 mL), e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 19 horas. Depois, adicionou-se ácido clorídrico aquoso 1 N seguindo-se extração com diclorometano. Secou-se o extrato orgânico, filtrou-se e concentrou-se, e depois purificou-se o resíduo por cromatografia (sílica gel, metanol em diclorometano) o que proporcionou 25 mg (44%) do composto do título. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,64 (m, 5H), 7,23 (m, 11H), 5,89 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 5,23 (m, 2H), 5,08 (m, 2H), 4,06 (m, 2H). 3,80 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,96 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,99 (m, 6H), 1,70 (m, 6H), 0,83 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 1080 $(M+H)^+$.

A partir do produto do Procedimento Geral 11C, os compostos dos Exemplos 10.1 e 10.22 podem ser obtidos pelos Passos de: (1) acoplamento com ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico; (2) remoção do único grupo protetor Boc; e (3) acoplamento com um segundo aminoácido selecionado protegido com carbamato.

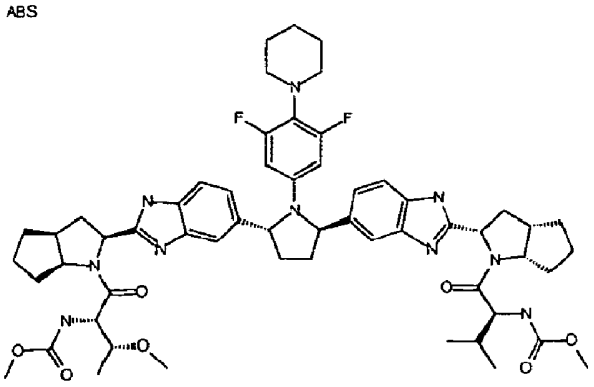


Exemplo 10.1

[(1*S*)-2-[(2*S*,3a*S*,6a*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2*S*,3a*S*,6a*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}octa-hidrociclopenta[*b*]pirrol-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}hexa-

hidrociclopenta[*b*]pirrol-1(*H*)-il]-2-oxo-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)etil]carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,70-0,91 (m, 6H) 1,10-1,27 (m, 2H) 1,34-1,49 (m, 8H) 1,50-1,64 (m, 4H) 1,65-1,81 (m, 4H) 1,84-2,03 (m, 6H) 2,05-2,18 (m, 4H) 2,36-2,46 (m, 4H) 2,72-2,86 (m, 6H) 3,02-3,21 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,70-3,89 (m, 2H) 3,97-4,17 (m, 2H) 4,72-4,86 (m, 2H) 5,07-5,20 (m, 2H) 5,32-5,43 (m, 2H) 5,84-5,94 (m, 2H) 7,07 (t, *J* = 10,08 Hz, 2H) 7,17-7,27 (m, 2H) 7,30-7,56 (m, 4H) 11,92-11,99 (m, 1H) 12,03-12,13 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 1073,4 $(M+H)^+$.

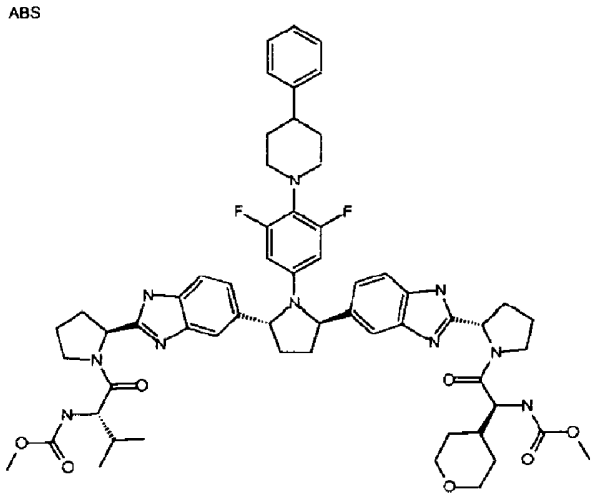


Exemplo 10.2

{(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*,3a*S*,6a*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2*S*,3a*S*,6a*S*)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}octa-hidrociclopenta[*b*]pirrol-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}hexa-hidrociclopenta[*b*]pirrol-1(2*H*)-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,70-0,89 (m, 6H) 0,99 (ddd, *J* = 34,43, 6,29, 3,31 Hz, 3H) 1,35- 1,48 (m, 6H) 1,50-1,63 (m, 4H) 1,66-1,80 (m, 6H) 1,83-2,00 (m, 6H) 2,05-2,16 (m, 4H) 2,72-2,83 (m, 4H) 3,17 (s, 3H) 3,21-3,28 (m, 4H) 3,54 (s, 6H) 4,02 (t, *J* = 7,48 Hz, 1H) 4,20-4,30 (m, 1H) 4,80 (t, *J* = 7,97 Hz, 2H) 5,08-5,17 (m, 2H) 5,32-5,43 (m, 2H) 5,83-5,94 (m, 2H) 7,05 (dd, *J* = 8,24, 1,30 Hz, 2H) 7,21 (s, 1H) 7,30 (d, *J* = 3,14 Hz, 1H) 7,40 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H) 7,45-7,56 (m, 3H) 11,99 (dd, *J* = 9,87, 1,63 Hz, 1H) 12,04-12,13 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 1047,5 $(M+H)^+$.

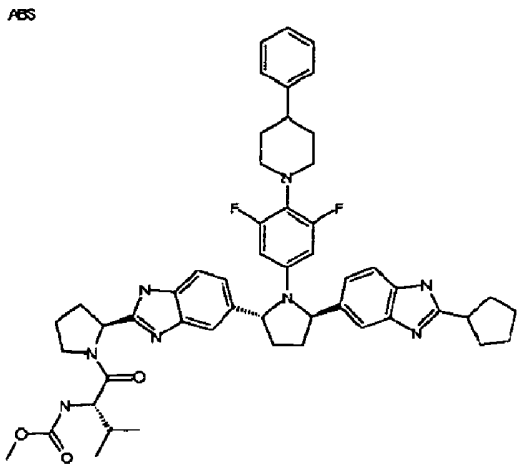
A partir do produto do Procedimento Geral 8B, Exemplo 1B (mono-deslocamento), os compostos dos Exemplos 11.1 e 11.2 podem ser obtidos pelos passos de: (1) reação de Buchwald com uma segunda amida apropriada (ver Procedimento Geral 8); (2) redução de nitro (ver Procedimento Geral 9); e (3) ciclização (ver Procedimento Geral 10).



Exemplo 11.1

[(1*S*)-2-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)etil]carbamato de metilo

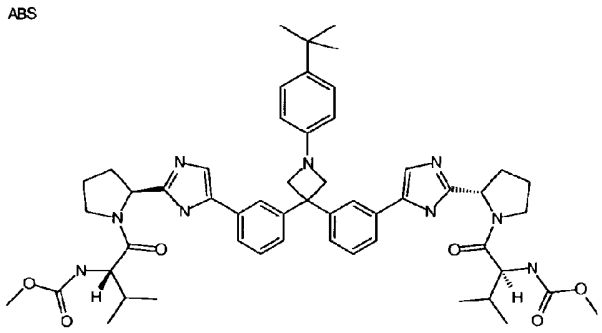
RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,74-0,91 (m, 6H) 1,44-1,56 (m, 2H) 1,62-1,75 (m, 6H) 1,82-1,95 (m, 2H) 1,97-2,07 (m, 4H) 2,16-2,26 (m, 4H) 2,87-3,16 (m, 7H) 3,43-3,50 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,58-3,66 (m, 2H) 3,70-3,78 (m, 2H) 3,80-3,89 (m, 4H) 4,06 (t, *J* = 8,51 Hz, 2H) 5,11-5,19 (m, 2H) 5,33-5,43 (m, 2H) 5,86-5,95 (m, 2H) 7,06-7,11 (m, 2H) 7,12-7,37 (m, 9H) 7,42 (dd, *J* = 7,92, 1,73 Hz, 1H) 7,46-7,53 (m, 1H) 12,04-12,20 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 1069,4 $(M+H)^+$.



Exemplo 11.2

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{(2*R*,5*R*)-5-(2-ciclopentil-1*H*-benzimidazol-5-il)-1-[3,5-difluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)fenil]pirrolidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,76-0,91 (m, 6H) 1,59-1,73 (m, 10H) 1,73-1,80 (m, 2H) 1,83-1,94 (m, 4H) 1,97-2,08 (m, 4H) 2,16-2,24 (m, 1H) 2,86-3,04 (m, 6H) 3,19-3,29 (m, 1H) 3,53 (s, 3H) 3,79-3,87 (m, 2H) 5,11-5,19 (m, 1H) 5,34-5,42 (m, 2H) 5,88-5,95 (m, 2H) 7,03-7,11 (m,2 2H) 7,13-7,19 (m, 2H) 7,20-7,27 (m, 4H) 7,28-7,34 (m, 2H) 7,40 (dd, *J* = 13,88, 8,24 Hz, 1H) 7,50 (d, *J* = 8,02 Hz, 1H) 12,05 (d, *J* = 10,63 Hz, 1H) 12,12 (d, *J* = 3,90 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 869,4 $(M+H)^+$.



Exemplo 12.1

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

Exemplo 12.1A

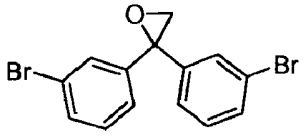
bis(3-bromofenil)metanol

Adicionou-se n-BuLi (26,5 mL, 42,4 mmol, 1,6 M em hexano) a uma solução de 1,3-dibromobenzeno (10 g, 42,4 mmol) em THF (50 mL) a -78°C. Após se ter agitado durante 2 h a -78°C, adicionou-se 3-bromobenzaldeído (7,84 g, 42,4 mmol) à mistura reacional. Deixou-se a mistura reacional aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se a 30°C durante 12 h. Extinguiu-se a reação com NH_4Cl aq. (100 mL). Extraiu-se a mistura com diclorometano (80 mL×5). Secaram-se as fases orgânicas combinadas e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna (em sílica gel, eluição com éter de petróleo até éter de petróleo/EtOAc = 20:1) para proporcionar 8,4 g do composto do título (24,5 mmol, 58%). LC/MS: [M-18+1] = 325. RMN-^{1}H (DMSO-d_6), 400 MHz: δ 5,74 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 6,19 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,37-7,43 (m, 4H), 7,59 (s, 2H).

Exemplo 12.1B

bis(3-bromofenil)metanona

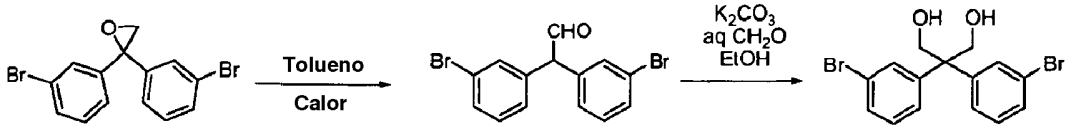
Adicionou-se MnO_2 (21,61 g, 249 mmol) a uma solução de bis(3-bromofenil)metanol (8,4 g, 24,5 mmol) em diclorometano (80 mL). Agitou-se a mistura a 25°C durante 12 h e depois filtrou-se. Lavou-se o bolo de filtração com diclorometano (60 mLx5). Concentrou-se o filtrado para proporcionar 7,6 g do composto do título (22,3 mmol, 90%). LC/MS: [M+1] = 341. RMN-^{1}H (DMSO-d_6), 400 MHz: δ 7,52-7,56 (m, 2H), 7,71 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,88-7,92 (m, 4H).



Exemplo 12.1C

2,2-bis(3-bromofenil)oxirano

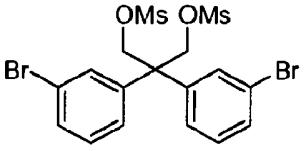
Adicionou-se KOt-Bu (2,72 g, 24,26 mmol) a uma suspensão agitada de bis(3-bromofenil)metanona (7,5 g, 22,06 mmol) e iodeto de trimetilsulfónio (4,50 g, 22,06 mmol) em DMSO (20 mL) e agitou-se a mistura resultante a 30°C durante 8 h. Diluiu-se a mistura com acetato de etilo (500 mL), lavou-se com água (500 mL × 3) e salmoura (500 mL). Separou-se a fase orgânica e evaporou-se *in vacuo* para proporcionar o composto do título que foi utilizado diretamente sem qualquer purificação adicional.



Exemplo 12.1D

2,2-bis(3-bromofenil)propano-1,3-diol

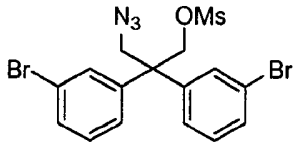
Agitou-se uma mistura do 2,2-bis(3-bromofenil)oxirano em bruto (7,4 g, 20,90 mmol) e ácido *p*-toluenossulfónico monoidrato (360 mg, 2,1 mmol) em tolueno (25 mL) a 95°C durante 1 h. Lavou-se a solução com $NaHCO_3$ aq (10 mL) e água (20 mL). Secou-se a fase orgânica e concentrou-se. Dissolveu-se o resíduo em EtOH (20 mL). À solução adicionou-se formaldeído (15,56 mL, 209 mmol, solução aquosa a 37%) e K_2CO_3 (1,44 g, 10,45 mmol). Agitou-se a mistura a 85°C durante 12 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, diluiu-se a mistura reacional com água (50 mL) e extraiu-se com diclorometano (60 mL×4). Secaram-se as fases orgânicas combinadas e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna (em sílica gel, eluição com éter de petróleo até éter de petróleo/EtOAc = 2:1) para proporcionar 4,6 g de 2,2-bis(3-bromofenil)propano-1,3-diol (11,9 mmol, 57% após dois passos). LC/MS: [M-18+1] = 368. RMN-^{1}H ($CDCl_3$), 400 MHz: δ 2,53 (s largo, 2H), 2,41 (s, 4H), 7,09-7,20 (m, 4H), 7,36-7,40 (m, 4H).



Exemplo 12.1E

Dimetanossulfonato de 2,2-bis(3-bromofenil)propano-1,3-di-ilo

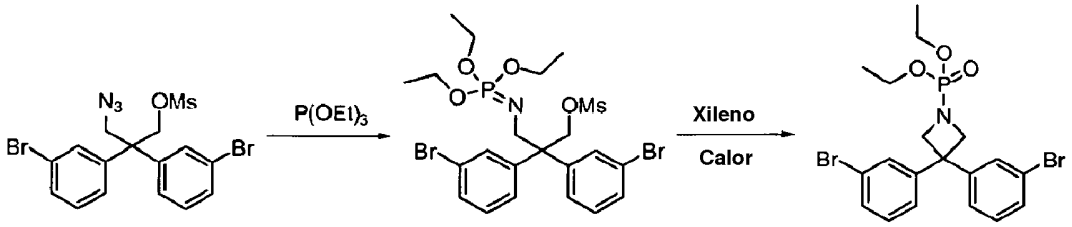
A uma solução agitada de 2,2-bis(3-bromofenil)propano-1,3-diol (6,0 g, 15,54 mmol) em diclorometano (50 mL) a 0°C adicionou-se cloreto metanossulfónico (27,1 g, 155 mmol) e Et_3N (17,3 mL, 124 mmol) para dar uma solução cor-de-laranja. Agitou-se a mistura reacional a 0°C durante 1 h, depois a 40°C durante 8 h. Lavou-se a mistura reacional com NH_4Cl aq. (80 mL). Extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (50 mL×3). Secaram-se as fases orgânicas combinadas e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia (em coluna de sílica gel, éter de petróleo/EtOAc = 2:1) para proporcionar 3,2 g do composto do título (5,9 mmol, 38%). LC/MS: [M+18] = 560. RMN-^{1}H ($CDCl_3$), 400 MHz: δ 2,93 (s, 6H), 4,49 (s, 4H), 7,15-7,48 (m, 8H).



Exemplo 12.1F

Metanossulfonato de 3-azido-2,2-bis(3-bromofenil)propilo

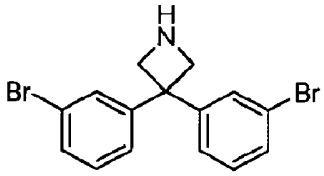
A uma solução de dimetanossulfonato de 2,2-bis(3-bromofenil)propano-1,3-di-ilo (3,6 g, 6,64 mmol) em DMPU (25 mL, 207 mmol) sob N_2 adicionou-se NaN_3 (0,52 g, 7,97 mmol) com agitação. Aqueceu-se a mistura a 110°C durante 5 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, diluiu-se a mistura reacional com EtOAc (100 mL) e lavou-se com água (30 mL×2) e salmoura (25 mL), secou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna (em sílica gel, eluição com éter de petróleo/EtOAc = 3:1) para proporcionar 1,3 g do composto do título (2,66 mmol, 40%). LC/MS: [M+18] = 507. RMN-^{1}H ($CDCl_3$), 400 MHz: δ 2,83 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 7,07-7,09 (m, 2H), 7,21-7,31 (m, 4H), 7,44-7,46 (m, 2H).



Exemplo 12.1G

3,3-bis(3-bromofenil)azetidin-1-ilfosfonato de dietilo

A uma solução de metanossulfonato de 3-azido-2,2-bis(3-bromofenil)propilo (1,3 g, 2,66 mmol) em tolueno seco (10 mL) e THF seco (5 mL) sob N_2 adicionou-se trietilfosfito (0,49 mL, 2,79 mmol) a 25°C. Agitou-se a mistura durante 18 h. Concentrou-se a mistura reacional por evaporação rotativa numa instalação seca. Secou-se o resíduo *in vacuo*, e utilizou-se na reação seguinte sem qualquer purificação adicional. Dissolveu-se fosforimidato de trietilo em bruto em m-xileno seco (5 mL) sob N_2 e aqueceu-se num banho de óleo a 150°C durante 12 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, removeu-se o solvente por evaporação rotativa (assistida por bomba de vácuo) para dar um óleo cor-de-laranja claro espesso que foi purificado por TLC preparativa (eluição com EtOAc/diclorometano = 1:5) para proporcionar 960 mg de 3,3-bis(3-bromofenil)azetidin-1-ilfosfonato de dietilo (1,9 mmol, 71% após dois passos). LC/MS: [M+1] = 504. RMN-^{1}H ($CDCl_3$), 400 MHz: δ 1,25-1,36 (m, 6H), 4,05-4,39 (m, 4H), 4,40 (d, 2H, *J* = 5,2 Hz), 7,09-7,11 (m, 2H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,40-7,42 (m, 4H).

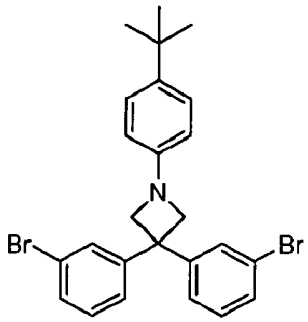


Exemplo 12.1H

3,3-bis(3-bromofenil)azetidina

A uma solução de 3,3-bis(3-bromofenil)azetidin-1-ilfosfonato de dietilo (960 mg, 1,9 mmol) em diclorometano anidro (5 mL) sob N_2 adicionou-se TFA (5 mL). Agitou-se a mistura a 20°C durante 3 h, depois concentrou-se por evaporação rotativa. Dissolveu-se o resíduo em diclorometano (20 mL) e lavou-se com $NaHCO_3$ aq. (30 mL). Secou-se a fase orgânica e concentrou-se para proporcionar 595 mg do composto do título (1,6 mmol, 85%) como um óleo amarelo que foi utilizado

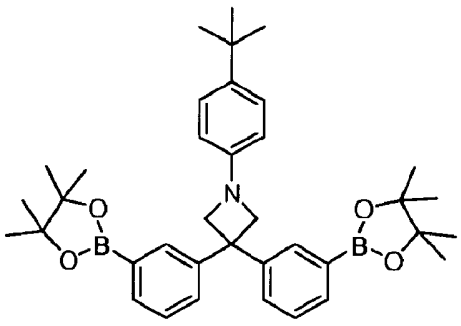
diretamente no passo seguinte sem qualquer purificação. LC/MS: [M+1] = 368.



Exemplo 12.1I

3,3-bis(3-bromofenil)-1-(4-*terc*-butilfenil)azetidina

Agitou-se uma mistura de 3,3-bis(3-bromofenil)azetidina (60 mg, 0,163 mmol), 1-*terc*-butil-4-iodobenzeno (85 mg, 0,327 mmol), xantfos (9,46 mg, 0,016 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (3,74 mg, 4,09 µmol) e *terc*-butóxido (18,85 mg, 0,196 mmol) em dioxano (5 mL) a 110°C durante 12 h. Após arrefecimento da mistura reacional até à temperatura ambiente, adicionaram-se água (15 mL) e diclorometano (15 mL). Extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (15mL×3). Secaram-se as fases orgânicas combinadas e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por HPLC preparativa (equipamento Waters 2767 PHW004, coluna YMC-Triart C18 150*20mm S-5µm.12nm, fase móvel A: água (0,05% de NH_4HCO_3) B: ACN gradiente 95-95% de B em 8 min, paragem em 14 min, caudal (ml/min) 20,00, comprimento de onda de deteção (nm) 214\254, tempo de retenção (min) 7,4, para proporcionar 26 mg do composto do título (0,052 mmol, 31,8% de rendimento). LC/MS: [M+1] = 500.



Exemplo 12.1J

1-(4-*terc*-butilfenil)-3,3-bis(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)azetidina

Agitou-se uma mistura de 3,3-bis(3-bromofenil)-1-(4-*terc*-butilfenil)azetidina (50 mg, 0,100 mmol), bis(pinacolato)diboro (65,9 mg, 0,260 mmol), KOAc (58,8 mg, 0,599 mmol) e aduto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (20,39 mg, 0,025 mmol) a 100°C durante 2 h sob N_2. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, adicionaram-se água (15 mL) e diclorometano (15 mL). Extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (15mL×3). Secaram-se as fases orgânicas combinadas e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por TLC preparativa (eluição com diclorometano/hexano = 1:1) para proporcionar 50 mg do composto do título (0,078 mmol, 78% de rendimento). LC/MS: [M-$C_{12}B_{20}$+1] = 430; [M-C_6B_{10}+1] = 512.

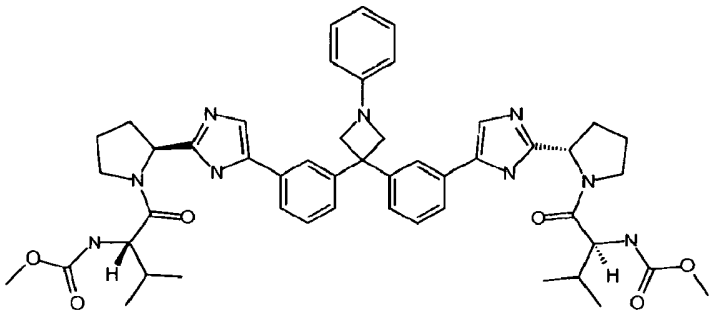
Exemplo 12.1K

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

Agitou-se uma mistura de 1-(4-*terc*-butilfenil)-3,3-bis(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)azetidina (50 mg, 0,084 mmol), Intermediário 4 (66,0 mg, 0,177 mmol), aduto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (13,76 mg, 0,017 mmol) e K_2CO_3 (69,9 mg, 0,506 mmol) em dioxano (5 mL) a 100°C durante 2 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, diluiu-se a mistura reacional com diclorometano (20 mL) e lavou-se com NH_4Cl aq. (15 mL). Extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (15 mL×3), e lavaram-se as fases orgânicas combinadas com salmoura (25 mL), secou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por HPLC preparativa: equipamento Waters 2767 PHW003, coluna Boston C18 10μm 21*250mm, fase móvel A: água (0,05% de NH_4HCO_3); B: ACN gradient 60-82% de B em 8 min, em 14 min, caudal (ml/min) 30,00 comprimento de onda de deteção (nm) 214\254, tempo de retenção (min) 8,32. A pureza era 83% após a primeira purificação por HPLC preparativa. Purificou-se adicionalmente o composto por TLC preparativa (eluição com MeOH/diclorometano = 1:15) para proporcionar 22 mg do composto do título (0,024 mmol, 28,2% de rendimento). LC/MS: [M+1] = 926. RMN-^{1}H (MeOD-d_4), 400 MHz: δ 0,77-0,85 (m, 12H), 1,18 (s, 9H), 1,88-2,23 (m, 10H), 3,07 (d,

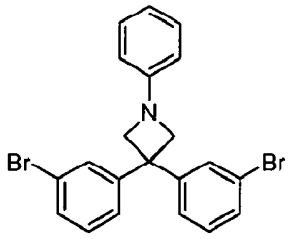
2H, *J* = 6,4 Hz), 3,56 (s, 6H), 3,75-3,89 (m, 4H), 4,12-4,14 (m, 2H), 4,36-4,42 (m, 4H), 5,03-5,07 (m, 2H), 6,46-6,48 (m, 2H), 6,73-6,77 (m, 1H), 7,10-7,23 (m, 9H), 7,39-7,41 (m, 2H), 7,68-7,72 (m, 2H).

ABS



Exemplo 12.2

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

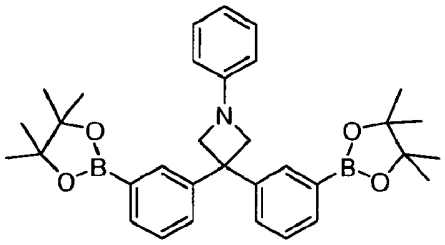


Exemplo 12.2A

3,3-bis(3-bromofenil)-1-fenilazetidina

Agitou-se uma mistura de 3,3-bis(3-bromofenil)azetidina (200 mg, 0,545 mmol), iodobenzeno (222 mg, 1,090 mmol), xantfos (31,5 mg, 0,054 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (12,47 mg, 0,014 mmol)e *terc*-butóxido de sódio (62,8 mg, 0,654 mmol) em dioxano (3 ml) durante 12 h a 100°C. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, adicionaram-se água (15 mL) e diclorometano (15 mL). Extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (15 mL×3). Secaram-se as fases orgânicas combinadas e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por TLC preparativa (eluição com diclorometano: EtOAc = 5:1) para proporcionar 140 mg do composto do título (0,31 mmol, 58%). LC/MS: [M+1] = 444, Tempo de retenção: 2,69 min. RMN-^{1}H ($CDCl_3$), 400 MHz: 4,42 (s, 4H), 6,54 (d, 2H, *J* =

7,6 Hz), 7,09-7,11 (m, 2H), 6,79 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz), 7,17-7,26 (m, 6H), 7,37-7,45 (m, 4H).



Exemplo 12.2B

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

Agitou-se uma mistura de 3,3-bis(3-bromofenil)-1-fenilazetidina (140 mg, 0,284 mmol), KOAc (167 mg, 1,705 mmol), aduto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (58,0 mg, 0,071 mmol) e bis(pinacolato)diboro (188 mg, 0,739 mmol) em dioxano (3 mL) a 110°C durante 2 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, diluiu-se a mistura reacional com diclorometano (20 mL) e lavou-se com NH_4Cl aq. (15 mL). Extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (15 mL×3). Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com salmoura (25 mL). Secou-se a fase orgânica e concentrou-se. Purificou-se o produto em bruto por TLC preparativa (eluição com diclorometano/hexano = 1:2) para proporcionar 142 mg do composto do título (0,209 mmol, 73,6% de rendimento). LC/MS: [M+1] = 538.

Exemplo 12.2C

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

Agitou-se uma mistura de 1-fenil-3,3-bis(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)azetidina (60 mg, 0,112 mmol), Intermediário 4 (88 mg, 0,235 mmol), aduto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (18,24 mg, 0,022 mmol) e K_2CO_3 (93 mg, 0,670 mmol) em dioxano (5 mL) e água (1 mL) a 100°C durante 2 h sob N_2. Diluiu-se a mistura reacional com diclorometano (20 mL) e

lavou-se com NH_4Cl aq. (15 mL). Extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (15 mL×3). Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com salmoura (25 mL). Secou-se a fase orgânica e concentrou-se. Purificou-se o produto em bruto por HPLC preparativa (equipamento Waters 2767 PHW003, coluna Boston C18 10μm 21*250mm, fase móvel A: água (0,05% de NH_4HCO_3); B: ACN gradiente 45-70% de B em 8 min, paragem em 14 min, caudal (ml/min) 30,00, comprimento de onda de deteção (nm) 214\254, tempo de retenção (min) 8,47. Depois purificou-se adicionalmente o composto por TLC preparativa (eluição com MeOH/diclorometano = 1:15) para proporcionar 20 mg do composto do título (0,022 mmol, 19,53% de rendimento). LC/MS: [M+1] = 870. RMN-^{1}H (MeOD-d_4), 400 MHz: δ 0,86-0,97 (m, 12H); 1,97-2,33 (m, 10H), 3,07 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,66 (s, 6H), 3,83-3,99 (m, 5H), 4,21-4,23 (m, 2H), 4,49-4,55 (m, 5H), 5,13-5,16 (m, 2H), 6,61-6,63 (m, 2H), 6,73-6,77 (m, 1H), 7,19-7,58 (m, 12H), 7,78-7,80 (m, 2H).

São também aqui divulgados sais farmaceuticamente aceitáveis de cada composto do título descrito nos exemplos acima.

Quando testados utilizando ensaios de replicão 1b-Con1 de HCV na presença de FBS a 5%, cada composto do título em 1.1, 1.3, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 2.1, 2.2, 2.4, 2.5, 2.6, 2.9, 2.10, 2.11, 2.12, 2.13, 2.14, 2.15, 2.16, 2.17, 3.1, 3.2, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.17, 3.18, 3.19, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25, 3.26, 3.27, 3.28, 3.29, 3.30, 3.31, 3.32, 3.33, 3.34, 3.35, 3.36, 3.37, 3.38, 3.39, 3.40, 3.41, 3.42, 3.43, 3.44, 3.45, 3.46, 3.47, 3.48, 3.49, 3.50, 3.51, 3.52, 3.53, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 4.10, 4.11, 4.12, 4.13, 4.14, 4.15, 4.16, 4.17, 4.18, 4.19, 4.20, 4.21, 4.22, 4.23, 4.24, 4.26, 4.27, 4.28, 4.29, 4.30, 4.31, 4.32, 4.33, 4.34, 4.35, 4.36, 4.37, 4.38, 4.39, 4.40, 4.41, 4.42, 4.43, 4.44, 4.45, 4.46, 4.47, 4.49, 4.50, 4.51, 4.52, 4.53, 4.54. 4.55, 4.56, 4.57, 4.58, 4.59, 4.60, 4.61, 4.62, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 5.10, 5.11, 5.12, 5.13, 5.14, 5.15, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 6.10, 6.11, 6.12, 6.13, 6.14, 6.15, 6.16, 7.1, 8, 9, 10.1, 10.2, 11.1 e 11.2 mostrou um valor de EC_{50} inferior a cerca de 0,1 nM. Quando testados utilizando ensaios de replicão 1b-Con1 de HCV na presença de FBS a 5%, cada composto do título

em Exemplos 1.4, 2.8, 3.3, 3.9, 3.10, 3.16 e 4.25 mostrou um valor de EC_{50} de cerca de 0,1 a cerca de 1 nM. Quando testados utilizando ensaios de replicão 1b-Con1 de HCV na presença de FBS a 5%, cada composto do título em Exemplos 2.3, 2.7, 12.1 e 12.2 mostrou um valor de EC_{50} de cerca de 1 a cerca de 10 nM. Os compostos do título dos Exemplos 1.2 e 3.14 mostraram um valor de EC_{50} acima de 10 µM quando testados utilizando ensaios de replicão 1b-Con1 de HCV na presença de FBS a 5%.

Quando testados utilizando ensaios de replicão 2a, 2b, 3a e 4a de HCV na ausência de plasma humano (HP), os valores de EC_{50} do composto do Exemplo 5.1 eram cerca de pelo menos 50 vezes inferiores aos do Exemplo 4.25 (cerca de 200-500 pM); e os valores de EC_{50} do composto do Exemplo 3.20 eram cerca de pelo menos 15 vezes inferiores aos do composto do Exemplo 4.25. O valor de AUC (como definido acima) do composto do Exemplo 5.1 era cerca de 30 vezes superior ao do composto do Exemplo 2.9. Quando testados utilizando ensaios de replicão 1a de HCV na presença de HP a 40%, o valor de EC_{50} do composto do Exemplo 6.1 contra os mutantes L31M, Y93H ou Y93N era pelo menos 5 vezes inferior ao do composto do Exemplo 109 (cerca de 10-100 nM) da Publicação do Pedido de Patente dos E.U.A. N.° 2010/0317568 (Pedido Provisório de Patente dos E.U.A. N.° de Série 12/813301, aqui depois o pedido de patente '301); e o valor de AUC do composto do Exemplo 6.1 era cerca de 9 vezes superior ao do composto do Exemplo 109 do pedido de patente '301. Quando testados utilizando ensaios de replicão 2a, 2b, 3a e 4a de HCV na ausência de HP, os valores de EC_{50} do composto do Exemplo 4.15, bem como do Exemplo 302 do pedido de patente '301, eram cerca de 2-4 vezes inferiores aos do composto do Exemplo 163 (cerca de 10-50 pM) do pedido de patente '301. Quando testados utilizando ensaios de replicão 2b e 4a de HCV na ausência de HP, os valores de EC_{50} do composto do Exemplo 251 do pedido de patente '301 eram cerca de 2 vezes inferiores aos do composto do Exemplo 163 do pedido de patente '301. Quando testados utilizando ensaios de replicão 2a, 2b, 3a e 4a de HCV na ausência de HP, os valores de EC_{50} do composto do Exemplo 120 do pedido de patente '301 eram cerca de pelo menos 2 vezes inferiores aos do composto do Exemplo 164 (cerca de 300-1200 pM) do pedido de patente '301, e os valores de EC_{50} dos compostos dos Exemplos 245, 256 e 271 do pedido de patente '301 eram pelo menos cerca de 10 vezes inferiores aos do

composto do Exemplo 164 do pedido de patente '301; os valores das AUCs dos compostos dos Exemplos 245, 256 e 271 eram pelo menos cerca de 10 vezes superiores ao do composto do Exemplo 164.

A atividade anti-HCV de cada composto pode ser determinada por medição da atividade do gene repórter de luciferase no replicão na presença de FBS a 5%. O gene repórter de luciferase é colocado sob o controlo de tradução do IRES de poliovírus em vez do IRES de HCV, e utilizam-se células HuH-7 para suportar a replicação do replicão.

As atividades inibidoras dos compostos aqui descritos podem ser avaliadas utilizando uma variedade de ensaios conhecidos na especialidade. Por exemplo, duas linhas de células de replicão subgenómico estável podem ser utilizadas para caraterização do composto em cultura de células: uma derivada do genótipo 1a-H77 e a outra derivada do genótipo 1b-Con1, obtidas na University of Texas Medical Branch, Galveston, TX ou na Apath, LLC, St. Louis, MO, respetivamente. As construções de replicão podem ser replicões subgenómicos bicistrónicos. A construção de replicão do genótipo 1a contém a região de codificação NS3-NS5B derivada da estirpe H77 de HCV (1a-H77). O replicão possui também um repórter de luciferase de pirilampo e um marcador selecionável de neomicina-fosfotransferase (Neo). Estas duas regiões de codificação, separadas pela protease FMDV 2a, compreendem o primeiro cistrão da construção de replicão bicistrónico, com o segundo cistrão contendo a região de codificação NS3-NS5B com adição de mutações adaptivas E1202G, K1691R, K2040R e S2204I. A construção de replicão 1b-Con1 é idêntica à do replicão 1a-H77, exceto que as regiões de codificação de 5' UTR, 3' UTR e NS3-NS5B de HCV são derivadas da estirpe 1b-Con1, e as mutações adaptativas são K1609E, K1846T e Y3005C. Adicionalmente, a construção de replicão 1b-Con1 contém um IRES de poliovírus entre o IRES de HCV e o gene de luciferase. As linhas de células de replicão podem ser mantidas em meio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) contendo 10% (v/v) de soro fetal de bovino (FBS), 100 IU/ml de penicilina, 100 mg/ml de estreptomicina (Invitrogen) e 200 mg/ml de G418 (Invitrogen).

Os efeitos inibidores dos compostos aqui descritos na replicação de HCV podem ser determinados por medição da atividade do gene repórter de luciferase. Por exemplo, células contendo replicão podem ser semeadas em placas de 96 poços com uma densidade de 5000 células por poço em 100 µl de DMEM contendo FBS a 5%. No dia seguinte os compostos podem ser diluídos em dimetilsulfóxido (DMSO) para gerar uma reserva 200x numa série de oito diluições semi-log. A série de diluições pode depois ser adicionalmente diluída 100 vezes no meio contendo FBS a 5%. Adiciona-se meio com o inibidor às placas de cultura de células de um dia para o outro, já contendo 100 µl de DMEM com FBS a 5%. Em ensaios de medição da atividade inibidora na presença de plasma humano, o meio a partir das placas de cultura de células de um dia para o outro pode ser substituído por DMEM contendo 40% de plasma humano e FBS a 5%. As células podem ser incubadas durante três dias nas incubadoras de cultura de tecidos, período após o qual se podem adicionar a cada poço 30 µl de tampão de lise Passive (Promega), e depois incubam-se as placas durante 15 minutos com oscilação para lisar as células. Pode-se adicionar solução de luciferina (100 µl, Promega) a cada poço, e pode-se medir a atividade de luciferase com um luminómetro Victor II (Perkin-Elmer). A percentagem de inibição da replicação de ARN de HCV pode ser calculada para cada concentração de composto e o valor de EC_{50} pode ser calculado utilizando um ajustamento de curva de regressão não linear à equação logística de 4 parâmetros e o software GraphPad Prism 4. Utilizando os ensaios acima descritos ou ensaios de replicão baseados em células similares, compostos representativos aqui divulgados mostraram atividades significativamente inibidoras contra a replicação de HCV.

São também aqui divulgadas composições farmacêuticas compreendendo os compostos aqui descritos. Uma composição farmacêutica aqui descrita pode compreender um ou mais compostos, cada um dos quais tem a Fórmula I (ou I_A, I_B, I_C, I_D, I_E, I_F ou I_G). Apenas composições farmacêuticas compreendendo o composto {(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]fenil}-5-(6-fluoro-2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-*O*-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-

1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável são parte do presente invento.

Adicionalmente, são aqui divulgadas composições farmacêuticas compreendendo sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos ou pró-fármacos dos compostos aqui descritos. Sem limitação, sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser *zwitteriões* ou derivados de ácidos ou bases, inorgânicos ou orgânicos, farmaceuticamente aceitáveis. Preferivelmente, um sal farmaceuticamente aceitável retém a eficácia biológica do ácido ou base livres do composto sem as indevidas toxicidade, irritação ou resposta alérgica, tem uma razão benefício/risco razoável, é eficaz para a utilização pretendida, e não é biologicamente ou de outro modo indesejável.

São também aqui divulgadas composições farmacêuticas compreendendo um composto aqui descrito (ou um seu sal, solvato ou pró-fármaco) e outro agente terapêutico. A título de ilustração e não como limitação, estes outros agentes terapêuticos podem ser selecionados entre agentes antivirais (*e.g.*, agentes anti-HIV, agentes anti-HBV ou outros agentes anti-HCV tais como inibidores de protease de HCV, inibidores de polimerase de HCV, inibidores de helicase de HCV, inibidores de IRES ou inibidores de NS5A), agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, imunomoduladores, agentes anticancro ou quimioterapêuticos, agentes anti-inflamação, ARN antissentido, ARNip, anticorpos ou agentes para tratamento de cirrose ou inflamação do fígado. Exemplos específicos destes outros agentes terapêuticos incluem, mas não estão limitados a, ribavirina, interferão-α, interferão-β, interferão-α peguilado, interferão-lambda peguilado, ribavirina, viramidina, R-5158, nitazoxanida, amantadina, Debio-025, NIM-811, R7128, R1626, R4048, T-1106, PSI-7977 (Pharmasset) (inibidor de polimerase nucleósido), PSI-7851 (Pharmasset) (inibidor de polimerase nucleósido), PSI-938 (Pharmasset) (inibidor de polimerase nucleósido), PF-00868554, ANA-598, IDX184 (inibidor de polimerase nucleósido), IDX102, IDX375 (inibidor de polimerase não-nucleósido), GS-9190 (inibidor de polimerase não-nucleósido), VCH-759, VCH-916, MK-3281, BCX-4678, MK-3281, VBY708, ANA598, GL59728, GL60667, BMS-790052 (inibidor de NS5A), BMS-791325 (inibidor de protease), BMS-650032, BMS-824393, GS-9132, ACH-1095 (inibidor de protease),

AP-H005, A-831 (Arrow Therapeutics) (inibidor de NS5A), A-689 (Arrow Therapeutics) (inibidor de NS5A), INX08189 (Inhibitex) (inibidor de polimerase), AZD2836, telaprevir (inibidor de protease), boceprevir (inibidor de protease), ITMN-191 (Intermune/Roche), BI-201335 (inibidor de protease), VBY-376, VX-500 (Vertex) (inibidor de protease), PHX-B, ACH-1625, IDX136, IDX316, VX-813 (Vertex) (inibidor de protease), SCH 900518 (Schering-Plough), TMC-435 (Tibotec) (inibidor de protease), ITMN-191 (Intermune, Roche) (inibidor de protease), MK-7009 (Merck) (inibidor de protease), IDX-PI (Novartis), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), R7128 (Roche) (inibidor de polimerase nucleósido), MK-3281 (Merck), MK-0608 (Merck) (inibidor de polimerase nucleósido), PF-868554 (Pfizer) (inibidor de polimerase não-nucleósido), PF-4878691 (Pfizer), IDX-184 (Novartis), IDX-375 (Pharmasset), PPI-461 (Presidio) (inibidor de NS5A), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), GS-9190 (Gilead), BMS-790052 (BMS), Albuferon (Novartis), ABT-333 (Abbott) (inibidor de polimerase não-nucleósido), ABT-072 (Abbott) (inibidor de polimerase não-nucleósido), ritonavir, outro inibidor de citocromo P450-monooxigenase ou qualquer sua combinação.

Numa concretização, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende um ou mais compostos aqui descritos (ou seus sais, solvatos ou pró-fármacos), e um ou mais outros agentes antivirais.

Noutra concretização, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende um ou mais compostos aqui descritos (ou seus sais, solvatos ou pró-fármacos), e um ou mais outros agentes anti-HCV. Por exemplo, uma composição farmacêutica aqui descrita pode compreender um ou mais compostos aqui descritos possuindo a Fórmula I, I_A, I_B, I_C, I_D, I_E, I_F ou I_G (ou um seu sal, solvato ou pró-fármaco), e um agente selecionado entre os inibidores de polimerase de HCV (incluindo inibidores de polimerase do tipo nucleósido ou não-nucleósido), inibidores de protease de HCV, inibidores de helicase de HCV, inibidores de CD81, inibidores de ciclofilina, inibidores de IRES ou inibidores de NS5A.

Ainda noutra concretização, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende um ou mais compostos aqui descritos

(ou seus sais, solvatos ou pró-fármacos), e um ou mais outros agentes antivirais, tais como agentes anti-HBV, anti-HIV ou agentes anti-hepatite A, anti-hepatite D, anti-hepatite E ou anti-hepatite G. Exemplos não limitantes de agentes anti-HBV incluem adefovir, lamivudina e tenofovir. Exemplos não limitantes de fármacos anti-HIV incluem ritonavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir, tipranavir, TMC-114, fosamprenavir, zidovudina, lamivudina, didanosina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, abacavir, efavirenz, nevirapina, delavirdina, TMC-125, L-870812, S-1360, enfuvirtida, T-1249 ou outros inibidores de protease, transcriptase reversa, integrase ou de fusão de HIV. Podem-se também incluir quaisquer outros agentes antivirais desejáveis numa composição farmacêutica aqui descrita, como reconhecido pelos peritos na especialidade.

Numa concretização preferida, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende um composto aqui descrito (*e.g.*, um composto de Fórmula I, I_A, I_B, I_C, I_D, I_E, I_F ou I_G, ou preferivelmente um composto aqui descrito acima, ou um seu sal, solvato ou pró-fármaco), e um inibidor de protease de HCV. Noutra concretização preferida, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende um composto aqui descrito (*e.g.*., um composto de Fórmula I, I_A, I_B, I_C, I_D, I_E, I_F ou I_G, ou preferivelmente um composto aqui descrito acima, ou um seu sal, solvato ou pró-fármaco), e um inibidor de polimerase de HCV (*e.g.*, um inibidor de polimerase não-nucleósido ou preferivelmente um inibidor de polimerase nucleósido). Ainda noutra concretização preferida, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende (1) um composto aqui descrito (*e.g.*, um composto de Fórmula I, I_A, I_B, I_C, I_D, I_E, I_F ou I_G, ou preferivelmente um composto aqui descrito acima, ou um seu sal, solvato ou pró-fármaco), (2) um inibidor de protease de HCV, e (3) um inibidor de polimerase de HCV (*e.g.*, um inibidor de polimerase não-nucleósido ou preferivelmente um inibidor de polimerase nucleósido). Exemplos não limitantes de inibidores de protease e polimerase são descritos acima.

Ainda noutra concretização, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende (1) um composto de Fórmula I, I_A, I_B, I_C, I_D, I_E, I_F ou I_G, ou preferivelmente um composto selecionado

entre os compostos do título dos Exemplos ou Tabela 5 acima, ou um seu sal, solvato ou pró-fármaco, e (2) um ou mais inibidores/moduladores de HCV selecionados entre ABT-072 (Abbott), ABT-333 (Abbott), ACH-1095 (Achillion), ACH-1625 (Achillion), ACH-2684 (Achillion), ACH-2928 (Achillion), alisporovir, ANA-598 (Anadys), ANA-773 (Anadys), AVL-181 (Avila), AVL-192 (Avila), AZD2836 (Astra-Zeneca), AZD7295 (Astra-Zeneca), BCX-4678 (BioCryst), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), BI-207127 (Boehringer Ingelheim), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), BMS-650032 (BMS), BMS-790052 (BMS), BMS-791325 (BMS), BMS-824393 (BMS), boceprevir, CTS-1027 (Conatus), danoprevir, EDP-239 (Enanta), filibuvir, GL59728 (Glaxo), GL60667 (Glaxo), GS-5885 (Gilead), GS-6620 (Gilead), GS-9132 (Gilead), GS-9256 (Gilead), GS-9451 (Gilead), GS-9620 (Gilead), GS-9669 (Gilead), GSK625433 (GlaxoSmithKline), IDX-102 (Idenix), IDX-136 (Idenix), IDX-184 (Idenix), IDX-316 (Idenix), IDX-320 (Idenix), IDX-375 (Idenix), INX-189 (Inhibitex), ITX-4520 (iTherx), ITX-5061 (iTherx), MK-0608 (Merck), MK-3281 (Merck), MK-5172 (Merck), narlaprevir, NM-811 (Novartis), PF-4878691 (Pfizer), PHX-1766 (Phenomix), PPI-1301 (Presidio), PPI-461 (Presidio), PSI-7977 (Pharmasset), PSI-938 (Pharmasset), RG7128 (Roche), RO5303253 (Roche), SCY-635 (Scynexis), tegobuvir, telaprevir, TMC-435 (Tibotec), TMC-647055 (Tibotec), TMC64912 (Medivir), vaniprevir, VBY708 (Virobay), VCH-759 (Vertex & ViraChem), VCH-916 (ViraChem), VX-222 (VCH-222) (Vertex & ViraChem), VX-500 (Vertex), VX-759 (Vertex), VX-813 (Vertex), VX-985 (Vertex), ou uma sua combinação.

Noutra concretização, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende (1) um composto de Fórmula I, I_A, I_B, I_C, I_D, I_E, I_F ou I_G, ou preferivelmente um composto selecionado entre os compostos do título dos Exemplos ou da Tabela 5 acima, ou um seu sal, solvato ou pró-fármaco, e (2) um ou mais inibidores de protease de HCV selecionados entre ACH-1095 (Achillion), ACH-1625 (Achillion), ACH-2684 (Achillion), AVL-181 (Avila), AVL-192 (Avila), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), BMS-650032 (BMS), boceprevir, danoprevir, GS-9132 (Gilead), GS-9256 (Gilead), GS-9451 (Gilead), IDX-136 (Idenix), IDX-316 (Idenix), IDX-320 (Idenix), MK-5172 (Merck), narlaprevir, PHX-1766 (Phenomix), telaprevir, TMC-435

(Tibotec), vaniprevir, VBY708 (Virobay), VX-500 (Vertex), VX-813 (Vertex), VX-985 (Vertex), ou uma sua combinação.

Ainda noutra concretização preferida, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende (1) um composto de Fórmula I, I_A, I_B, I_C, I_D, I_E, I_F ou I_G, ou preferivelmente um composto selecionado entre os compostos do título dos Exemplos ou da Tabela 5 acima, ou um seu sal, solvato ou pró-fármaco, e (2) um ou mais inibidores de polimerase de HCV selecionados entre ABT-072 (Abbott), ABT-333 (Abbott), ANA-598 (Anadys), BI-207127 (Boehringer Ingelheim), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), BMS-791325 (BMS), filibuvir, GL59728 (Glaxo), GL60667 (Glaxo), GS-9669 (Gilead), IDX-375 (Idenix), MK-3281 (Merck), tegobuvir, TMC-647055 (Tibotec), VCH-759 (Vertex & ViraChem), VCH-916 (ViraChem), VX-222 (VCH-222) (Vertex & ViraChem), VX-759 (Vertex), GS-6620 (Gilead), IDX-102 (Idenix), IDX-184 (Idenix), INX-189 (Inhibitex), MK-0608 (Merck), PSI-7977 (Pharmasset), PSI-938 (Pharmasset), RG7128 (Roche), TMC64912 (Medivir), GSK625433 (GlaxoSmithKline), BCX-4678 (BioCryst), ou uma sua combinação. O(s) inibidor(es) de polimerase(s) pode(m) incluir (i) um ou mais inibidores de polimerase nucleótido selecionados entre GS-6620 (Gilead), IDX-102 (Idenix), IDX-184 (Idenix), INX-189 (Inhibitex), MK-0608 (Merck), PSI-7977 (Pharmasset), PSI-938 (Pharmasset), RG7128 (Roche), TMC64912 (Medivir), ou uma sua combinação; ou (ii) um ou mais inibidores de polimerase não-nucleósido selecionados entre ABT-072 (Abbott), ABT-333 (Abbott), ANA-598 (Anadys), BI-207127 (Boehringer Ingelheim), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), BMS-791325 (BMS), filibuvir, GL59728 (Glaxo), GL60667 (Glaxo), GS-9669 (Gilead), IDX-375 (Idenix), MK-3281 (Merck), tegobuvir, TMC-647055 (Tibotec), VCH-759 (Vertex & ViraChem), VCH-916 (ViraChem), VX-222 (VCH-222) (Vertex & ViraChem), VX-759 (Vertex), ou uma sua combinação; ou (iii) um ou mais inibidores de polimerase nucleótido e um ou mais inibidores de polimerase não-nucleósido.

Numa concretização adicional, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende (1) um composto de Fórmula I, I_A, I_B, I_C, I_D, I_E, I_F ou I_G, ou preferivelmente um composto selecionado entre os compostos do título dos Exemplos ou da Tabela 5 acima, ou um seu sal, solvato ou pró-fármaco, (2) um ou mais inibidores de protease de HCV selecionados entre ACH-1095

(Achillion), ACH-1625 (Achillion), ACH-2684 (Achillion), AVL-181 (Avila), AVL-192 (Avila), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), BMS-650032 (BMS), boceprevir, danoprevir, GS-9132 (Gilead), GS-9256 (Gilead), GS-9451 (Gilead), IDX-136 (Idenix), IDX-316 (Idenix), IDX-320 (Idenix), MK-5172 (Merck), narlaprevir, PHX-1766 (Phenomix), telaprevir, TMC-435 (Tibotec), vaniprevir, VBY708 (Virobay), VX-500 (Vertex), VX-813 (Vertex), VX-985 (Vertex), ou uma sua combinação, e (3) um ou mais inibidores de polimerase de HCV selecionados entre ABT-072 (Abbott), ABT-333 (Abbott), ANA-598 (Anadys), BI-207127 (Boehringer Ingelheim), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), BMS-791325 (BMS), filibuvir, GL59728 (Glaxo), GL60667 (Glaxo), GS-9669 (Gilead), IDX-375 (Idenix), MK-3281 (Merck), tegobuvir, TMC-647055 (Tibotec), VCH-759 (Vertex & ViraChem), VCH-916 (ViraChem), VX-222 (VCH-222) (Vertex & ViraChem), VX-759 (Vertex), GS-6620 (Gilead), IDX-102 (Idenix), IDX-184 (Idenix), INX-189 (Inhibitex), MK-0608 (Merck), PSI-7977 (Pharmasset), PSI-938 (Pharmasset), RG7128 (Roche), TMC64912 (Medivir), GSK625433 (GlaxoSmithKline), BCX-4678 (BioCryst), ou uma sua combinação. O(s) inibidor(es) de polimerase pode(m) incluir (i) um ou mais inibidores de polimerase nucleótido selecionados entre GS-6620 (Gilead), IDX-102 (Idenix), IDX-184 (Idenix), INX-189 (Inhibitex), MK-0608 (Merck), PSI-7977 (Pharmasset), PSI-938 (Pharmasset), RG7128 (Roche), TMC64912 (Medivir), ou uma sua combinação; ou (ii) um ou mais inibidores de polimerase não-nucleósido selecionados entre ABT-072 (Abbott), ABT-333 (Abbott), ANA-598 (Anadys), BI-207127 (Boehringer Ingelheim), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), BMS-791325 (BMS), filibuvir, GL59728 (Glaxo), GL60667 (Glaxo), GS-9669 (Gilead), IDX-375 (Idenix), MK-3281 (Merck), tegobuvir, TMC-647055 (Tibotec), VCH-759 (Vertex & ViraChem), VCH-916 (ViraChem), VX-222 (VCH-222) (Vertex & ViraChem), VX-759 (Vertex), ou uma sua combinação; ou (iii) um ou mais inibidores de polimerase nucleótido e um ou mais inibidores de polimerase não-nucleósido.

Ainda noutra concretização, uma composição farmacêutica aqui descrita compreende (1) um composto de Fórmula I, I_A, I_B, I_C, I_D, I_E, I_F ou I_G, ou preferivelmente um composto selecionado entre os compostos do título dos Exemplos ou da Tabela 5 acima, ou um seu sal, solvato ou pró-fármaco, e (2) um inibidor de ciclofilina (*e.g.*, alisporovir, NM-811 (Novartis), SCY-635

(Scynexis)), um inibidor de entrada (*e.g.*, ITX-4520 (iTherx) ou ITX-5061 (iTherx)), outro inibidor de NS5A (*e.g.*,), ou um agonista de TLR-7 (*e.g.*, GS-9620 (Gilead) ou PF-4878691 (Pfizer)), e (3) opcionalmente um ou mais inibidores de protease ou polimerase de HCV descritos acima.

Uma composição farmacêutica contendo múltiplos ingredientes ativos pode ser um produto co-formulado, um produto co-embalado, ou uma sua combinação.

Uma composição farmacêutica aqui descrita inclui tipicamente um transportador ou excipiente farmaceuticamente aceitável. Exemplos não limitantes de transportadores/excipientes farmaceuticamente aceitáveis adequados incluem açúcares (*e.g.*, lactose, glucose ou sacarose), amidos (*e.g.*, amido de milho ou amido de batata), celulose ou os seus derivados (*e.g.*, sódio carboximetilcelulose sódica, etilcelulose ou acetato de celulose), óleos (*e.g.*, óleo de amendoim, óleo de algodão, óleo de açafroa, óleo de sésamo, azeite, óleo de milho ou óleo de soja), glicóis (*e.g.*, propilenoglicol), agentes tamponantes (*e.g.*, hidróxido de magnésio ou hidróxido de alumínio), ágar, ácido algínico, goma adragante em pó, malte, gelatina, talco, manteiga de cacau, água isenta de pirogénio, solução salina isotónica, solução de Ringer, etanol ou soluções tampão de fosfato. Numa composição farmacêutica aqui descrita podem também ser incluídos lubrificantes, agentes corantes, agentes de libertação, agentes de revestimento, agentes edulcorantes, aromatizantes ou perfumantes, conservantes ou antioxidantes.

As composições farmacêuticas aqui descritas podem ser formuladas com base nas suas vias de administração utilizando métodos bem conhecidos na especialidade. Por exemplo, uma preparação injetável estéril pode ser preparada como uma suspensão aquosa ou oleosa injetável estéril utilizando agentes dispersantes ou molhantes adequados e agentes de suspensão. Supositórios para administração retal podem ser preparados por mistura dos fármacos com um excipiente não irritante adequado tal como manteiga de cacau ou polietilenoglicóis que são sólidos às temperaturas habituais mas líquidos à temperatura retal e deste modo derreterão no reto e libertarão os fármacos. Formas de dosagem sólidas para

administração oral podem ser cápsulas, comprimidos, pílulas, pós ou grânulos. Nestas formas de dosagem sólidas, os compostos ativos podem ser misturados com pelo menos um diluente inerte tal como sacarose, lactose ou amido. Formas de dosagem sólidas podem também compreender outras substâncias para além de diluentes inertes, tais como agentes lubrificantes. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem podem também compreender agentes tamponantes. Comprimidos e pílulas podem ser preparados adicionalmente com revestimentos entéricos. Formas de dosagem líquidas para administração oral podem incluir emulsões, soluções, suspensões, xaropes ou elixires farmaceuticamente aceitáveis contendo diluentes inertes habitualmente utilizados na especialidade. Formas de dosagem líquidas podem também compreender agentes molhantes, emulsionantes, de suspensão, edulcorantes, aromatizantes ou perfumantes. As composições farmacêuticas aqui descritas podem também ser administradas na forma de lipossomas, como descrito na Patente dos E.U.A. N.° 6703403. A formulação de fármacos que são aplicáveis à presente divulgação é descrita em geral, por exemplo, em Hoover, John E., REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Publishing Co., Easton, PA: 1975), e Lachman, L., eds., PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS (Marcel Decker, New York, N.Y., 1980).

Qualquer composto aqui descrito, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, pode ser utilizado para preparar composições farmacêuticas aqui descritas.

Numa concretização preferida, um composto aqui descrito (*e.g.*, um composto de Fórmula I, I_A, I_B, I_C, I_D, I_E, I_F ou I_G, ou preferivelmente um composto aqui descrito acima, ou um seu sal, solvato ou pró-fármaco) é formulado numa dispersão sólida, onde o composto aqui descrito pode ser disperso molecularmente numa matriz amorfa que compreende um polímero hidrófilo farmaceuticamente aceitável. A matriz pode também conter um tensioativo farmaceuticamente aceitável. A tecnologia de dispersão sólida adequada para formulação de um composto aqui descrito inclui, mas não está limitada a, técnicas de extrusão de fundido, secagem por pulverização, co-precipitação, liofilização ou evaporação de solvente, com a extrusão de fundido e secagem por pulverização sendo preferidas. Num exemplo, um composto aqui descrito é formulado numa dispersão

sólida compreendendo copovidona e vitamina E TPGS. Noutro exemplo, um composto aqui descrito é formulado numa dispersão sólida compreendendo copovidona e Span 20.

Uma dispersão sólida aqui descrita pode conter pelo menos 30% em peso de um polímero hidrófilo farmaceuticamente aceitável ou uma combinação destes polímeros hidrófilos. Preferivelmente, a dispersão sólida contém pelo menos 40% em peso de um polímero hidrófilo farmaceuticamente aceitável ou uma combinação destes polímeros hidrófilos. Mais preferivelmente, a dispersão sólida contém pelo menos 50% (incluindo, *e.g.*, pelo menos 60%, 70%, 80% ou 90%) em peso de um polímero hidrófilo farmaceuticamente aceitável ou uma combinação destes polímeros. Uma dispersão sólida aqui descrita pode também conter pelo menos 1% em peso de um tensioativo farmaceuticamente aceitável ou uma combinação destes tensioativos. Preferivelmente, a dispersão sólida contém pelo menos 2% em peso de um tensioativo farmaceuticamente aceitável ou uma combinação destes tensioativos. Mais preferivelmente, a dispersão sólida contém de 4% a 20% em peso do(s) tensioativos(s), tal como de 5% a 10% em peso do(s) tensioativos(s). Adicionalmente, uma dispersão sólida aqui descrita pode conter pelo menos 1% em peso de um composto aqui descrito, preferivelmente pelo menos 5%, incluindo, *e.g.*, pelo menos 10%. Num exemplo, a dispersão sólida compreende 5% de um composto aqui descrito (*e.g.*, um composto de Fórmula I, I_A, I_B, I_C, I_D, I_E, I_F ou I_G, ou preferivelmente um composto aqui descrito acima, ou um seu sal, solvato ou pró-fármaco), que está disperso molecularmente numa matriz amorfa compreendendo 7% de Vitamina E-TPGS e 88% copovidona; a dispersão sólida pode também ser misturada com outros excipientes tais como manitol/aerosil (99:1), e a proporção em peso da dispersão sólida em relação aos outros excipientes pode variar de 5:1 a 1:5 sendo preferida 1:1. Noutro exemplo, a dispersão sólida compreende 5% de um composto aqui descrito (*e.g.*, um composto de Fórmula I, I_A, I_B, I_C, I_D, I_E, I_F ou I_G, ou preferivelmente um composto aqui descrito acima, ou um seu sal, solvato ou pró-fármaco), que está disperso molecularmente numa matriz amorfa compreendendo 5% de Span 20 e 90% copovidona; a dispersão sólida pode também ser misturada com outros excipientes tais como manitol/aerosil (99:1), a dispersão sólida pode também ser misturada com outros

excipientes tais como manitol/aerosil (99:1), e a proporção em peso da dispersão sólida em relação a outros excipientes pode variar de 5:1 a 1:5 sendo preferida 1:1.

Vários aditivos podem também ser incluídos ou misturados com a dispersão sólida. Por exemplo, pode-se utilizar pelo menos um aditivo selecionado entre reguladores de fluxo, ligantes, lubrificantes, cargas, desintegrantes, plastificantes, corantes ou estabilizantes, na compressão de uma dispersão sólida em comprimidos. Estes aditivos podem ser misturados com dispersão sólida triturada ou moída antes da compactação. Os desintegrantes promovem uma rápida desintegração do material compacto no estômago e mantêm os grânulos libertados separados uns dos outros. Exemplos não limitantes de desintegrantes adequados são polímeros reticulados tais como polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulose sódica reticulada ou croscarmelose sódica. Exemplos não limitantes de cargas adequadas (também referidos como agentes de volume) são lactose monoidrato, hidrogenofosfato de cálcio, celulose microcristalina (*e.g.*, Avicell), silicatos, em particular dióxido de silício, óxido de magnésio, talco, batata ou amido de milho, isomalte ou poli(álcool vinílico). Exemplos não limitantes de reguladores de fluxo adequados incluem sílica altamente dispersa (*e.g.*, sílica coloidal tal como Aerosil), e gorduras ou ceras animais ou vegetais. Exemplos não limitantes de lubrificantes adequados incluem polietilenoglicol (*e.g.*, possuindo um peso molecular de 1000 a 6000), estearatos de magnésio e cálcio, estearilfumarato de sódio, e outros. Exemplos não limitantes de estabilizantes incluem antioxidantes, estabilizadores de luz, extintores de radicais ou estabilizadores contra ataque microbiano.

São também aqui divulgados os compostos aqui descritos (ou seus sais, solvatos ou pró-fármacos) para utilização em inibir a replicação de HCV por contacto de células infetadas com vírus HCV com uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (ou um seu sal, solvato ou pró-fármaco), inibindo desse modo a replicação de vírus HCV nas células. Como aqui utilizado "inibir" significa reduzir significativamente, ou abolir, a atividade que está a ser inibida (*e.g.*, replicação viral). Em muitos casos, compostos representativos aqui

descritos podem reduzir a replicação de vírus de HCV (*e.g.*, num ensaio de replicão de HCV como descrito acima) em pelo menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% ou mais.

Os compostos aqui descritos podem inibir um ou mais subtipos de HCV. Exemplos de subtipos de HCV que são suscetíveis à presente divulgação incluem, mas não estão limitados a, genótipos 1, 2, 3, 4, 5 e 6 de HCV, incluindo genótipos 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a ou 4a de HCV. Numa concretização, um composto ou compostos aqui descritos (ou seus sais, solvatos ou pró-fármacos) são utilizados para inibir a replicação do genótipo 1a de HCV. Noutra concretização, um composto ou compostos aqui descritos (ou seus sais, solvatos ou pró-fármacos) são utilizados para inibir a replicação do genótipo 1b de HCV. Ainda noutra concretização, um composto ou compostos aqui descritos (ou seus sais, solvatos ou pró-fármacos) são utilizados para inibir a replicação de ambos os genótipos 1a e 1b de HCV.

São também aqui divulgados os compostos aqui descritos (ou seus sais, solvatos ou pró-fármacos) para utilização no tratamento de uma infeção por HCV por administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto aqui descrito (ou um seu sal, solvato ou pró-fármaco), ou de uma composição farmacêutica compreendendo o mesmo, a um paciente de HCV, reduzindo por esse motivo o nível viral de HCV no sangue ou fígado do paciente. Apenas o composto {(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]fenil}-5-(6-fluoro-2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-*O*-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização no tratamento de HCV por administração de uma sua quantidade eficaz a um paciente, é parte do presente invento. Como aqui utilizado, o termo "tratar" refere-se a reverter, aliviar, inibir o progresso de, ou prevenir a perturbação ou condição, ou um ou mais sintomas de uma tal perturbação ou condição à qual este termo se aplica. O termo "tratamento" refere-se ao ato de tratar. Numa concretização, uma quantidade eficaz terapêutica de dois ou mais compostos aqui descritos (ou seus sais, solvatos ou pró-fármacos), ou uma composição

farmacêutica compreendendo os mesmos, é administrada a um paciente de HCV, reduzindo por esse motivo o nível viral de HCV no sangue ou fígado do paciente.

Um composto aqui descrito (ou um seu sal, solvato ou pró-fármaco) pode ser administrado como o único agente farmacêutico ativo, ou em combinação com outro fármaco desejado, tal como agentes anti-HCV, agente anti-HIV, agentes anti-HBV, agentes anti-hepatite A, agentes anti-hepatite D, agentes anti-hepatite E, agentes anti-hepatite G, ou outros fármacos antivirais. Qualquer composto aqui descrito, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, pode ser utilizado como descrito acima. Numa concretização, é aqui divulgado um composto aqui descrito (*e.g.*, um composto de Fórmula I, I_A, I_B, I_C, I_D, I_E, I_F ou I_G, ou preferivelmente um composto aqui descrito acima, ou um seu sal, solvato ou pró-fármaco), interferão e ribavirina para utilização no tratamento de infeções por HCV por administração de um tal composto a um paciente de HCV. O interferão é preferivelmente interferão-α, e mais preferivelmente interferão-α peguilado tal como PEGASYS (peg-interferão alfa-2a).

Noutra concretização, é aqui divulgado um composto aqui descrito (*e.g.*, um composto de Fórmula I, I_A, I_B, I_C, I_D, I_E, I_F ou I_G, ou preferivelmente um composto selecionado entre os compostos do título dos Exemplos ou da Tabela 5 acima, ou um seu sal, solvato ou pró-fármaco), e um ou mais inibidores/moduladores de HCV descritos acima, com ou sem interferão para utilização no tratamento de infeções por HCV.

Um composto aqui descrito (ou um seu sal, solvente ou pró-fármaco) pode ser administrado a um paciente numa dose individual ou em doses divididas. Uma dosagem diária típica pode variar, sem limitação, de 0,1 a 200 mg/kg de peso corporal, tal como de 0,25 a 100 mg/kg de peso corporal. As composições de dose individual podem conter estas quantidades ou seus submúltiplos para perfazer a dose diária. Preferivelmente, cada dosagem contém uma quantidade suficiente de um composto aqui descrito que é eficaz em reduzir a carga viral de HCV no sangue ou fígado do paciente. A quantidade do ingrediente ativo, ou dos ingredientes ativos que são combinados, para produzir uma única forma de dosagem pode

variar dependendo do hospedeiro tratado e do modo de administração particular. Deverá ser entendido que o nível de dose específico para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto específico utilizado, a idade, peso corporal, estado de saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, via de administração, velocidade de excreção, combinação de fármacos, e a gravidade da doença particular que está a ser submetida a terapia.

São também aqui divulgadas as composições farmacêuticas aqui descritas para utilização no tratamento de uma infeção por HCV por administração de uma composição farmacêutica aqui descrita a um paciente de HCV, reduzindo por esse motivo o nível viral de HCV no sangue ou fígado do paciente. Qualquer composição farmacêutica aqui descrita pode ser utilizada como descrito acima.

Os compostos aqui descritos podem também estar substituídos isotopicamente. Substituições isotópicas preferidas incluem substituições por isótopos estáveis ou não radioativos tais como deutério, ^{13}C, ^{15}N ou ^{18}O. A incorporação de um átomo pesado, tal como substituição de hidrogénio por deutério, pode dar origem a um efeito de isótopo que poderá alterar a farmacocinética do fármaco. Num exemplo, pelo menos 5% molar (*e.g.*, pelo menos 10% molar) do hidrogénio num composto estão substituídos por deutério. Noutro exemplo, pelo menos 25% molar de hidrogénio num composto estão substituídos por deutério. Num exemplo adicional, pelo menos 50, 60, 70, 80 ou 90% molar dos hidrogénios num composto estão substituídos por deutério. A abundância natural de deutério é cerca de 0,015%. A substituição ou enriquecimento com deutério pode ser conseguida, sem limitação, quer por permuta dos protões por deutério, quer por síntese da molécula com materiais de partida enriquecidos ou substituídos. Para substituições isotópicas podem-se também utilizar outros métodos conhecidos na especialidade.

A descrição anterior do presente invento e a divulgação proporcionam ilustração e descrição, mas não pretendem ser exaustivas ou limitar o invento e a divulgação ao exatamente divulgado. São possíveis modificações e variações à luz dos

ensinamentos anteriores ou podem ser adquiridas a partir da prática e da divulgação do invento. Assim, é de notar que o âmbito do invento é definido pelas reivindicações.

Lisboa, 2016-02-15

REIVINDICAÇÕES

1. {(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]fenil}-5-(6-fluoro-2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-*O*-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

2. Composição farmacêutica compreendendo {(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]fenil}-5-(6-fluoro-2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-*O*-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

3. Composto da reivindicação 1, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização no tratamento de um paciente infetado com HCV, por administração de uma quantidade eficaz do referido composto, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, ao referido paciente.

Lisboa, 2016-02-15