

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 921 855**

(51) Int. Cl.:

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

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.04.2017 PCT/IB2017/051945**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.10.2017 WO17175147**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2017 E 17716312 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2022 EP 3440076**

(54) Título: **Amidas heterocíclicas útiles como moduladores de proteínas**

(30) Prioridad:

07.04.2016 US 201662319358 P
21.02.2017 US 201762461301 P
22.02.2017 US 201762461975 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.09.2022

(73) Titular/es:

GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

(72) Inventor/es:

CHARNLEY, ADAM KENNETH;
DARCY, MICHAEL G.;
DODSON, JASON W.;
DONG, XIAOYANG;
HUGHES, TERRY V.;
KANG, JIANXING;
LEISTER, LARA KATHRYN;
LIAN, YIQIAN;
LI, YUE;
MEHLMANN, JOHN F.;
NEVINS, NEYSA;
RAMANJULU, JOSHI M.;
ROMANO, JOSEPH J.;
WANG, GREN Z.;
YE, GUOSEN y
ZHANG, DAOHUA

(74) Agente/Representante:

ARIZTI ACHA, Monica

ES 2 921 855 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Amidas heterocíclicas útiles como moduladores de proteínas

5 **Solicitud relacionada**

La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional estadounidense n.º 62/319358 presentada el 7 de abril de 2016, la solicitud provisional estadounidense n.º 62/461301 presentada el 21 de febrero de 2017 y la solicitud provisional estadounidense n.º 62/461975 presentada el 22 de febrero de 2017.

10

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una amida heterocíclica que es útil como modulador de la proteína transmembrana 173 (TMEM173), que se conoce también como STING (estimulador de genes de interferón, *Stimulator of Interferon Genes*) y a métodos de preparación y uso de la misma.

15

Antecedentes de la invención

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

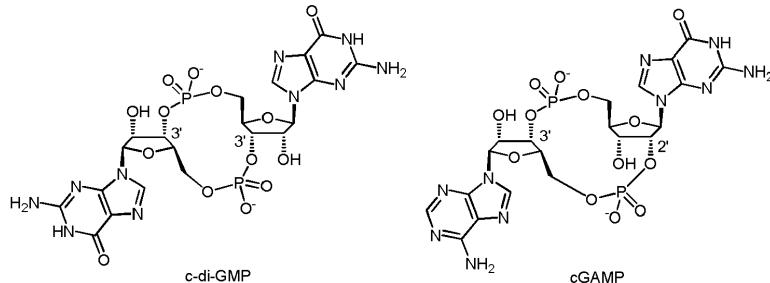
20

La proteína adaptadora STING (estimulador de genes de interferón), también conocida como TMEM 173, MPYS, MITA y ERIS, se ha identificado como una molécula de señalización central en la respuesta inmunitaria innata a los ácidos nucleicos citosólicos (Ishikawa H y Barber G N, Nature, 2008: 455, 674-678; documento WO2013/1666000). La activación de STING da como resultado la regulación por incremento de las rutas de IRF3 y NF κ B conduciendo a la inducción de interferón- β y otras citocinas. STING es crítico para las respuestas al ADN citosólico de origen del patógeno o el huésped, y de ácidos nucleicos inusuales denominados dinucleótidos cílicos (CDN)

25

Los CDN se identificaron por primera vez como mensajeros secundarios bacterianos para controlar numerosas respuestas en la célula procariota. Los CDN bacterianos, tales como c-di-GMP, son moléculas simétricas caracterizadas por dos uniones fosfodiéster 3',5'.

30



35

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

40

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

- El interferón se describió por primera vez como una sustancia que podría proteger a las células de la infección viral (Isaacs & Lindemann, J. Virus Interference. Proc. R. Soc. Lon. Ser. B. Biol. Sci. 1957: 147, 258-267). En el ser humano, los interferones de tipo I son una familia de proteínas relacionadas codificadas por genes del cromosoma 9 y que codifican al menos 13 isoformas de interferón alfa (IFN α) y una isoforma de interferón beta (IFN β). El IFN α recombinante fue el primer producto terapéutico biológico aprobado y se ha convertido en una importante terapia en infecciones viral y en cáncer. Así como actividad antiviral directa sobre las células, se sabe que los interferones son potentes moduladores de la respuesta inmunitaria, actuando sobre las células del sistema inmunitario.
- La administración de un compuesto de molécula pequeña que podría modular la respuesta inmunitaria innata, incluida la activación o inhibición de la producción de interferón de tipo I y otras citocinas, podría convertirse en una importante estrategia para el tratamiento o la prevención de enfermedades humanas incluidas infecciones virales y enfermedad autoinmunitaria. Este tipo de estrategia immunomoduladora tiene el potencial de identificar compuestos que pueden ser útiles no solo en la inmunidad innata de enfermedades infecciosas, sino también en el cáncer (Zitvogel, L., et al., Nature Reviews Immunology, 2015 15(7), págs. 405-414), enfermedades alérgicas (Moisan J., et al., Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2006: 290, L987-995), enfermedades neurodegenerativas tales como esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple (Lemos, H., et al., J. Immunol., 2014: 192(12), 5571-8; Cirulli, E., et al., Science, 2015: 347(6229), 1436-41; Freischmidt, A., et al., Nat. Neurosci., 18(5), 631-6), otras afecciones inflamatorias tales como enfermedad del intestino irritable (Rakoff-Nahoum S., Cell., 2004, 23, 118(2): 229-41), y como adyuvantes de vacuna (Persing et al. Trends Microbiol. 2002: 10(10 Supl.), S32-7 y Dubensky et al., Therapeutic Advances in Vaccines, publicado en línea el 5 de septiembre de 2013).
- STING es esencial para la defensa antimicrobiana del huésped, incluida la protección contra una gama de bacterias y virus de ADN y ARN (revisado en Barber et al. Nat. Rev. Immunol. 2015: 15(2): 87-103, Ma y Damania, Cell Host & Microbe, 2016: 19(2) 150-158). *Herpesviridae*, *Flaviviridae*, *Coronaviridae*, *Papillomaviridae*, *Adenoviridae*, *Hepadnaviridae*, *Ortho- y Paramyxoviridae* y *Rhabdoviridae* han desarrollado mecanismos para inhibir la producción de interferón de tipo I mediada por STING y evadir el control inmunitario del huésped (Holm et al., Nat Comm. 2016: 7:10680; Ma et al., PNAS 2015: 112(31) E4306-E4315; Wu et al., Cell Host Microbe 2015: 18(3) 333-44; Liu et al., J Virol 2016: 90(20) 9406-19; Chen et al., Protein Cell 2014: 5(5) 369-81; Lau et al., Science 2013: 350(6260) 568-71; Ding et al., J Hepatol 2013: 59(1) 52-8; Nitta et al., Hepatology 2013 57(1) 46-58; Sun et al., PloS One 2012: 7(2) e30802; Aguirre et al., PloS Pathog 2012: 8(10) e1002934; Ishikawa et al., Nature 2009: 461(7265) 788-92). Por tanto, la activación de STING por moléculas pequeñas podría ser beneficiosa para el tratamiento de estas enfermedades infecciosas.
- En cambio, la producción aumentada y prolongada de IFN de tipo I está asociada con una variedad de infecciones crónicas, incluidas las micobacterias (Collins et al., Cell Host Microbe 2015: 17(6) 820-8); Wassermann et al., Cell Host Microbe 2015: 17(6) 799-810; Watson et al., Cell Host Microbe 2015: 17(6) 811-9), *Franciscella* (Storek et al., J Immunol. 2015: 194(7) 3236-45; Jin et al., J Immunol. 2011: 187(5) 2595-601), *Chlamydia* (Prantner et al., J Immunol 2010: 184(5) 2551-60; *Plasmodium* (Sharma et al., Immunity 2011: 35(2) 194-207) y VIH (Herzner et al., Nat Immunol 2015 16(10) 1025-33; Gao et al., Science 2013: 341(6148) 903-6. De manera similar, se encuentra una producción en exceso de interferón de tipo I entre pacientes con formas complejas de enfermedad autoinmunitaria. La evidencia genética en seres humanos y el respaldo de estudios en modelos animales respaldan la hipótesis de que la inhibición de STING da como resultado una reducción del interferón de tipo I que impulsa la enfermedad autoinmunitaria (Crow YJ, et al., Nat. Genet. 2006; 38(8) 38917-920, Stetson DB, et al., Cell 2008; 134 587-598). Por tanto, los inhibidores de STING proporcionan un tratamiento a pacientes con producción crónica de interferón de tipo I y citocinas proinflamatorias asociada con infecciones o enfermedades autoinmunitarias complejas. Las enfermedades alérgicas están asociadas con una respuesta inmunitaria a los alérgenos sesgada por Th2. Las respuestas Th2 están asociadas con niveles elevados de IgE que, por medio de sus efectos sobre los mastocitos, promueven una hipersensibilidad a los alérgenos, dando como resultado los síntomas observados, por ejemplo, en la rinitis alérgica y el asma. En individuos sanos, la respuesta inmunitaria a los alérgenos está más equilibrada con una respuesta de células T reguladoras y Th2/Th1 mixta. Se ha mostrado que la inducción de interferones de tipo 1 da como resultado la reducción de las citocinas de tipo Th2 en el entorno local y promueve respuestas Th1/Treg. En este contexto, la inducción de interferones de tipo 1 mediante, por ejemplo, la activación de STING, puede ofrecer un beneficio en el tratamiento de enfermedades alérgicas tales como asma y rinitis alérgica (Huber J.P. et al J Immunol 2010: 185, 813-817).
- Se ha mostrado que los compuestos que se unen a STING y actúan como agonistas inducen interferones de tipo 1 y otras citocinas en la incubación con PBMC humanas. Los compuestos que inducen interferones humanos pueden ser útiles en el tratamiento de diversos trastornos, por ejemplo el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, por ejemplo, rinitis alérgica y asma, el tratamiento de enfermedades infecciosas, enfermedad neurodegenerativa, síndromes precancerosos y cáncer, y también pueden ser útiles como composición inmunogénica o adyuvantes de vacuna. Los compuestos que se unen a STING pueden actuar como antagonistas y podrían ser útiles en el tratamiento, por ejemplo, de enfermedades autoinmunitarias. Se prevé que la selección como diana de STING con agentes de activación o inhibidores puede ser un enfoque prometedor para tratar enfermedades y afecciones en las que la modulación para la ruta de IFN de tipo 1 es beneficiosa, incluidas enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunitarias, enfermedades infecciosas, cáncer, síndromes precancerosos y como composición inmunogénica o

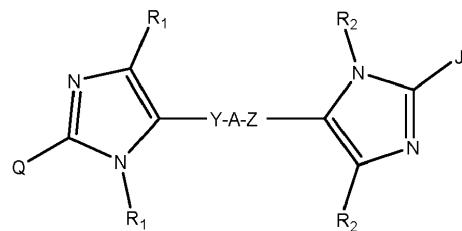
adyuvantes de vacuna.

- Los cánceres de piel y diversas infecciones virales de la piel implican un entorno inmunitario privilegiado, y la activación de una respuesta inmunitaria local a las lesiones puede ser un enfoque terapéutico tópico. Pueden usarse agonistas 5 de STING para tratar verrugas virales, cánceres de piel superficiales y queratosis actínicas premalignas. Mediante un mecanismo de acción doble, la activación de STING (por ejemplo, por medio de la administración con un parche de microagujas o formulación tópica) puede usarse para controlar el VPH directamente por medio de la producción de interferón de tipo I antiviral e indirectamente potenciando la respuesta inmunitaria adaptativa posteriormente a la activación de la inmunidad innata. El agonista de STING puede activar la respuesta inmunitaria innata en la lesión e impulsar la respuesta de células T anti-VPH.

Pruebas recientes han indicado que la activación espontánea de la ruta de STING dentro de células dendríticas residentes en tumores conduce a la producción de IFN de tipo I y a respuestas inmunitarias adaptativas contra los tumores. Además, la activación de esta ruta en células presentadoras de antígeno (APC) dentro del microentorno tumoral impulsa la posterior sensibilización de células T frente a antígenos asociados a tumores. Corrales y Gajewski, 15 Clin Cancer Res; 21(21); 4774-9, 2015.

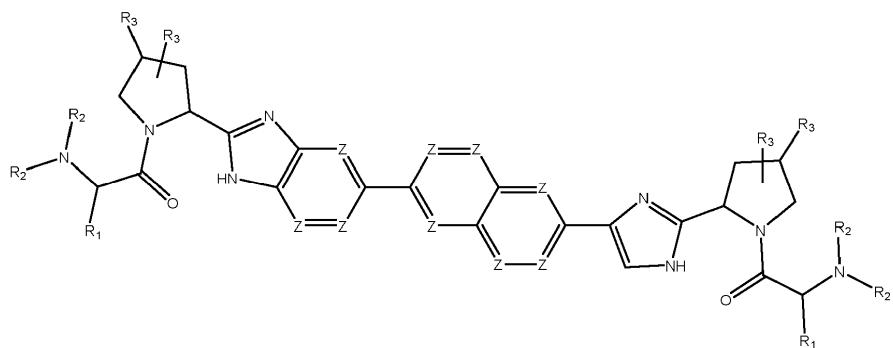
Las solicitudes de patentes internacionales WO2014/093936, WO2014/189805, WO2013/185052, U.S.2014/0341976, 20 WO 2015/077354, PCT/EP2015/062281 (WO2015/185565) y GB 1501462.4 dan a conocer ciertos dinucleótidos cíclicos y su uso en la inducción de una respuesta inmunitaria por medio de la activación de STING.

El documento WO2012/083053 describe compuestos contra el virus de la hepatitis C (VHC) de fórmula:



- 25 composiciones que comprenden los mismos y su uso en el tratamiento de una infección por VHC.

El documento WO2011/091446 describe compuestos antivirales de fórmula:

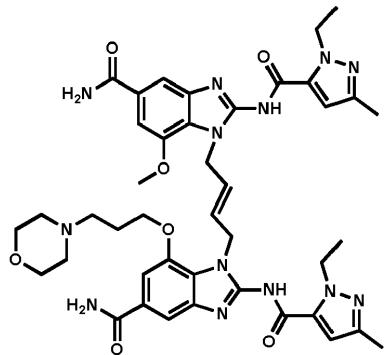


- 30 composiciones que comprenden los mismos y su uso en el tratamiento de una infección viral, por ejemplo una infección por VHC.

Los compuestos de esta invención modulan la actividad de STING y, por consiguiente, pueden proporcionar un impacto terapéutico beneficioso en el tratamiento de enfermedades, trastornos y/o afecciones en los que la modulación 35 de STING (estimulador de genes de interferón) es beneficiosa, por ejemplo para inflamación, enfermedades alérgicas y autoinmunitarias, enfermedades infecciosas, cáncer, síndromes precancerosos y como adyuvantes de vacuna.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

- 40 La invención se refiere a un compuesto que es (*E*)-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida que tiene la estructura de



o un tautómero del mismo,

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

o un hidrato del mismo.

Ha de entenderse que las referencias en el presente documento a (*E*)-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-*etil*-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-*etil*-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carboxamida y sales de la misma cubre (*E*)-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-*etil*-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-*etil*-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, como la base libre, o como sales de la misma, por ejemplo como sales farmacéuticamente aceptables de la misma. Por tanto, en una realización, la invención se refiere a (*E*)-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-*etil*-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-*etil*-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carboxamida como la base libre. En otra realización, la invención se refiere a (*E*)-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-*etil*-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-*etil*-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carboxamida y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

10
15
20
25
30
35
40
45

(*E*)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-*etil*-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-*etil*-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, tautómeros de la misma, sales farmacéuticamente aceptables de la misma e hidratos de la misma, son moduladores de STING. Por consiguiente, esta invención proporciona (*E*)-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-*etil*-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-*etil*-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carboxamida o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma, para su uso en terapia. Esta invención proporciona específicamente el uso de (*E*)-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-*etil*-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-*etil*-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carboxamida o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma, como sustancia terapéutica activa en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por STING, específicamente, para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por agonismo o antagonismo de STING.

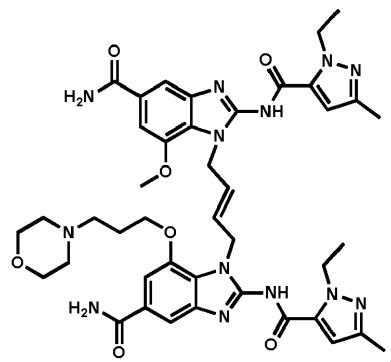
Tales enfermedades o trastornos mediados por STING incluyen inflamación, enfermedades alérgicas y autoinmunitarias, enfermedades infecciosas, cáncer y síndromes precancerosos. Además, los moduladores de STING pueden ser útiles como composición inmunogénica o adyuvantes de vacuna.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende (*E*)-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-*etil*-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-*etil*-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Particularmente, esta invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por STING, en donde la composición comprende (*E*)-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-*etil*-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-*etil*-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la solicitud

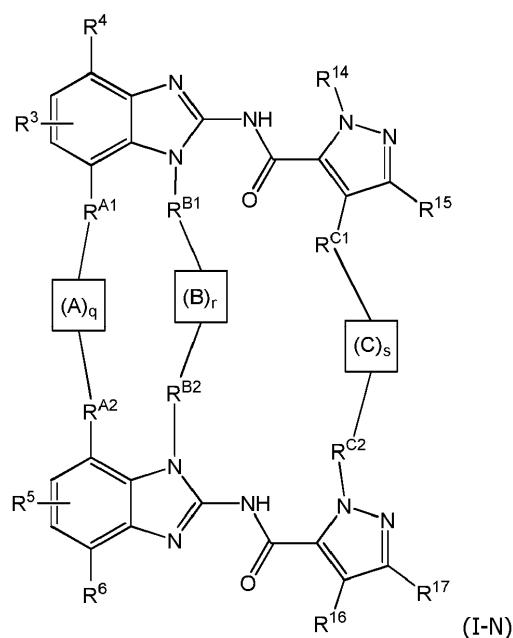
50 Según un aspecto de la presente invención, esta invención se refiere a un compuesto que es (*E*)-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-*etil*-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-*etil*-3-

metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida que tiene la estructura de



- 5 o un tautómero del mismo,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
o un hidrato del mismo.

10 Se dan a conocer en el presente documento compuestos de fórmula (I-N)



en la que:

- 15 q es 0 o 1;
r es 0 o 1;
20 s es 0 o 1;
en la que

en la que $q + r + s = 1$ o 2 ;

25 cuando q es 0, R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente H, halógeno, hidroxilo, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^lR^{ll})₂, -N(R^e)(R^f), -CO₂R^f, -N(R^f)COR^b, -N(R^g)SO₂(alquil C₁-C₄)-N(R^e)(R^f), -N(R^g)CO(alquil C₁-C₄)-N(R^h)(R^f), (alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)amino- opcionalmente sustituido y (alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₄)amino- opcionalmente sustituido,

en los que el (alquilo C₁-C₆) de dicho (alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)amino- opcionalmente sustituido y (alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₄)amino- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de grupo hidroxilo, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, alcoxi C₁-C₄-, -N(R^e)(R^I), -CO₂(R^I), -CON(R^e)(R^I), fenilo opcionalmente sustituido, 5 heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en los que dicho fenilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, amino, (alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)amino-, -(alquil C₁-C₆)-NH₂, halo(alquilo C₁-C₆), hidroxi-(alquilo C₁-C₄)-, -(alquilo C₁-C₄)-O-P(O)(OH)₂, -(alquilo C₁-C₄)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, 10 halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxi-(alcoxi C₂-C₄)-, -(alcoxi C₂-C₄)-O-P(O)(OH)₂, -(alcoxi C₂-C₄)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, -alquil C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄);

cuando r es 0, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, halo(alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, 15 cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido,

en los que dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ 20 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, nitro, -R^c, -OH, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONHz, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂N R^cR^d, -OCONH₂, 25 -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c y -NR^dSO₂R^c;

cuando s es 0, R^{C1} es H, halógeno o alquilo C₁-C₄ y R^{C2} es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, en los que dicho grupo alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de -OR^c, -NR^cR^d, -CO₂R^c, -CONR^cR^d, -SO₂NR^cR^d y -OCONR^cR^d, 30

cuando q es 1, R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente -CH₂-, -NR^e- o -O-, y A, tomado junto con R^{A1} y R^{A2}, forma un grupo de unión, en el que A es -halo(alquilo C₁-C₁₂)-, -alquilo C₁-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquenil C₂-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquinil C₂-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-O-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-NR^a-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-(cicloalquilo C₃-C₆)-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-fenil-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido o -alquilo C₁-C₆-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido está 35 opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, halo(alquilo C₁-C₄), -OH, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^d, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCO₂R^c y -NR^dSO₂R^c, y

en los que el resto alquilo de dicho -alquilo C₁-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquenil C₂-C₁₂- opcionalmente sustituido, 40 -alquinil C₂-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-O-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-NR^a-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-(cicloalquilo C₃-C₆)-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-fenil-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido o -alquilo C₁-C₆-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido está 45 opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, halo(alquilo C₁-C₄), -OH, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^d, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCO₂R^c y -NR^dSO₂R^c, y

el resto cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros de dicho -alquilo C₁-C₆-(cicloalquilo C₃-C₆)-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-fenil-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido o -alquilo C₁-C₆-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido está 50 opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, amino, (alquilo C₁-C₄)amino-, (alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄, hidroxi-(alcoxi C₁-C₄)-, -(alcoxil C₁-C₄)-O-P(O)(OH)₂, -(alcoxil C₁-C₄)-O-P(O)(R^IR^{II})₂ y alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄);

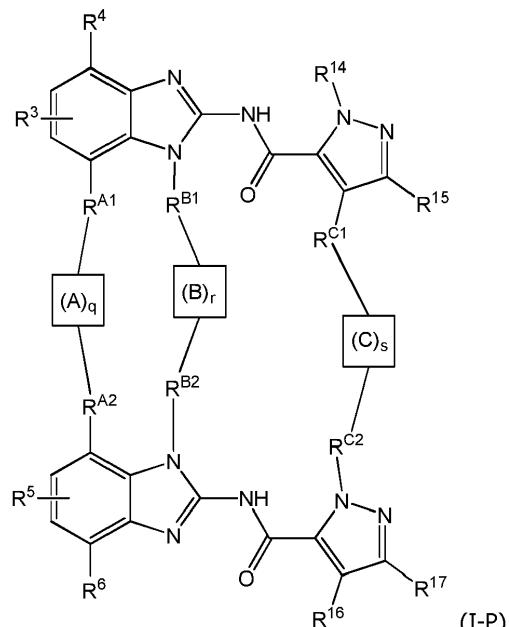
cuando r es 1, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente -CH₂-, y B, tomado junto con R^{B1} y R^{B2}, forma un grupo de unión, en el que B es un enlace o B es -halo(alquilo C₁-C₁₀)-, -alquilo C₁-C₁₀- opcionalmente sustituido, -alquenil C₂-C₁₀- opcionalmente sustituido, -alquinil C₂-C₁₀- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-O-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-NR^a-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, fenilo 60 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₆)-alquilo C₃-C₄- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₄-fenil-alquilo C₁-C₄- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₄-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C₁-C₄- opcionalmente sustituido o -alquilo C₁-C₄-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁-C₄- opcionalmente sustituido,

- en los que el resto alquilo de dicho -alquil C₁-C₁₀- opcionalmente sustituido, -alquenil C₂-C₁₀- opcionalmente sustituido, -alquinil C₂-C₁₀- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-O-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-NR^a-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-(cicloalquil C₃-C₆)-alquil C₃-C₄- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-fenil-alquil C₁-C₄- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-(heterocicloalquil de 4-6 miembros)-alquil C₁-C₄- opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₄-(heteroaril de 5-6 miembros)-alquil C₁-C₄- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, halo(alquilo C₁-C₄), -OH, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R¹R^{II})₂, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^d, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c y -NR^dSO₂R^c,
- 10 y
- el resto cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros de dicho cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-(cicloalquil C₃-C₆)-alquil C₃-C₄- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-fenil-alquil C₁-C₄- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-(heterocicloalquil de 4-6 miembros)-alquil C₁-C₄- opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₄-(heteroaril de 5-6 miembros)-alquil C₁-C₄- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R¹R^{II})₂, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄, hidroxi-(alcoxi C₂-C₄)-, -(alcoxi C₂-C₄) O-P(O)(OH)₂, -(alcoxi C₂-C₄)O-P(O)(R¹R^{II})₂ y alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-;
- 20 cuando s es 1, R^{C1} y R^{C2} son cada uno independientemente -CH₂- y C, tomado junto con R^{C1} y R^{C2}, forma un grupo de unión, en el que C es -halo(alquilo C₁-C₁₂)-, -alquil C₁-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquenil C₂-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquinil C₂-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-O-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-NR^a-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-(cicloalquil C₃-C₆)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-fenil-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-(heterocicloalquil de 4-6 miembros)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₆-(heteroaril de 5-6 miembros)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido,
- 25 30 en los que el resto alquilo de dicho -alquil C₁-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquenil C₂-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquinil C₂-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-O-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-NR^a-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-(cicloalquil C₃-C₆)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-fenil-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-(heterocicloalquil de 4-6 miembros)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₆-(heteroaril de 5-6 miembros)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido,
- 35 40 y
- el resto cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros de dicho -alquil C₁-C₆-(cicloalquil C₃-C₆)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-fenil-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-(heterocicloalquil de 4-6 miembros)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₆-(heteroaril de 5-6 miembros)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R¹R^{II})₂, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄, hidroxi-(alcoxi C₂-C₄)-, -(alcoxi C₂-C₄)O-P(O)(OH)₂, -(alcoxi C₂-C₄)O-P(O)(R¹R^{II})₂ y alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-;
- 45 50 R³ y R⁵ son cada uno independientemente -CON(R^d)(R^f), o uno de R³ y R⁵ es -CON(R^d)(R^f), y el otro de R³ y R⁵ es H, COOH o -CO₂(R^e);
- R⁴ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de H, halógeno, halo(alquilo C₁-C₆), halo(alcoxi C₁-C₆)-, hidroxilo, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R¹R^{II})₂, -NH₂, -NR^cR^d, -NR^dR^c, -COR^c, -CO₂R^c, -N(R^d)COR^c, -N(R^d)SO₂R^c, -N(R^g)SO₂(alquil C₁-C₂)-N(R^h)(R^f), -N(R^g)CO(alquil C₁-C₂)-N(R^h)(R^f), (alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)amino- opcionalmente sustituido y (alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₄)amino- opcionalmente sustituido,
- 60 65 en los que el (alquilo C₁-C₆) de dicho (alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)amino- opcionalmente sustituido y (alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₄)amino- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de grupo -OH, -O-P(O)(OH)₂, -OP(O)(R¹R^{II})₂, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^d, -NR^dR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -OCOR^c, -COzH, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONHz, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONHz, -OCONR^cR^d, -N(R^d)COR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c, -NR^dSO₂R^c, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5-6

- miembros opcionalmente sustituido, en los que dicho fenilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), hidroxi-(alquil C₁-C₄)-, -(alquil C₁-C₄)-O-P(O)(OH)₂, -(alquil C₁-C₄)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxi-(alcoxi C₂-C₄)-, -(alcoxi C₂-C₄)-O-P(O)(OH)₂, -(alcoxi C₂-C₄)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) y -CO₂R^d;
- 5 R¹⁴ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, en el que dicho alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de -OR^c, -NR^cR^d, -CO₂R^c, -CONR^cR^d, -SO₂NR^cR^d y -OCONR^cR^d;
- 10 R¹⁶ es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;
- 15 R¹⁵ y R¹⁷ son cada uno independientemente H, ciclopropilo o alquilo C₁-C₄;
- 16 R^a es H, -R^c, -COR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂ o -SO₂NR^cR^d;
- 20 cada R^b es independientemente alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)-OH, -(alquil C₁-C₄)-O-P(O)(OH)₂, -(alquil C₁-C₄)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, -(alquil C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)-N(R^e)(R^f), -(alquil C₁-C₄)-O-CO(alquilo C₁-C₄) o -(alquil C₁-C₄)-CO-O-(alquilo C₁-C₄);
- 25 cada R^c es independientemente alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)-OH, -(alquil C₁-C₄)-O-P(O)(OH)₂, -(alquil C₁-C₄)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, -(alquil C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)-N(R^e)(R^f), -(alquil C₁-C₄)-O-CO(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)-CO-O-(alquilo C₁-C₄), cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-fenilo opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido,
- 30 30 en los que el resto cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9-10 miembros de dicho cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-fenilo opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, amino, -(alquil C₁-C₄)NH₂, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxi-(alcoxi C₂-C₄)-, -(alcoxi C₂-C₄)-O-P(O)(OH)₂, -(alcoxi C₂-C₄)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) y -CO₂R^d;
- 35 40 cada R^d es independientemente H o alquilo C₁-C₄;
- 45 45 cada R^e es independientemente H, (alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO₂(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)NH₂, -(alquil C₁-C₄)-alcoxilo C₁-C₄, -CO-(heteroalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido), -CO(alquilo C₁-C₄)-(heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido), -CO(heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido), -CO(alquilo C₁-C₄)-(heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido),
- 50 55 50 en los que el heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxi-(alcoxi C₂-C₄)-, -(alcoxi C₂-C₄) O-P(O)(OH)₂, -(alcoxi C₂-C₄)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) y -CO₂R^d;
- 55 55 cada R^f es independientemente H o (alquilo C₁-C₄);
- 60 60 R^g y R^h son cada uno independientemente H o (alquilo C₁-C₄) o R^g y R^h, tomados junto con el átomo o átomos a través de los cuales están conectados, forman un anillo de 5-6 miembros; y cada aparición de Rⁱ y Rⁱⁱ son independientemente (alquil C₁-C₆)₁oxi-; o un tautómero de los mismos;

o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de los mismos.

También se dan a conocer en el presente documento compuestos según la fórmula (I-P):



5 en la que:

q es 0 o 1;

10 r es 0 o 1;

s es 0 o 1;

en los que q + r + s = 1 o 2;

15 cuando q es 0, R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente H, halógeno, hidroxilo, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, -N(R^e)(R^f), -CO₂R^f, -N(R^f)COR^b, -N(R^g)SO₂(alquil C₁-C₄)-N(R^e)(R^f), -N(R^g)CO(alquil C₁-C₄)-N(R^h)(R^f), (alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, (alquilo C₁-C₆)oxi- opcionalmente sustituido, (alquilo C₁-C₆)amino- opcionalmente sustituido y (alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₄)amino- opcionalmente sustituido,

20 en los que el (alquilo C₁-C₆) de dicho (alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, (alquilo C₁-C₆)oxi- opcionalmente sustituido, (alquilo C₁-C₆)amino- opcionalmente sustituido y (alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₄)amino- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de grupo hidroxilo, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, alcoxi C₁-C₄, -N(R^e)(R^f), -CO₂(R^f), -CON(R^e)(R^f), fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en los que dicho fenilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, amino, (alquilo C₁-C₆)amino-, (alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)amino-, -(alquilo C₁-C₆)-NH₂, halo(alquilo C₁-C₆), hidroxi-(alquilo C₁-C₄)-, -(alquilo C₁-C₄)-O-P(O)(OH)₂, -(alquilo C₁-C₄)-O-P(O)(R^IR^{II})₂,

25 30 halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxi-(alcoxi C₂-C₄)-, -(alcoxi C₂-C₄)-O-P(O)(OH)₂, -(alcoxi C₂-C₄)-O-P(O)(R^IR^{II})₂ o alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-;

cuento r es 0, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, halo(alquilo C₁-C₆),

35 alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆

opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente

sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente

sustituido,

en los que dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆

opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros

opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o

heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, nitro, -R^c, -OH, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R'^{II})₂, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂N R^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c y -NR^dSO₂R^c;

- 5 cuando s es 0, R^{C1} es H, halógeno o alquilo C₁-C₄ y R^{C2} es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, en los que dicho grupo alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de -OR^c, -NR^cR^d, -CO₂R^c, -CONR^cR^d, -SO₂NR^cR^d y -OCONR^cR^d;

10 cuando q es 1, R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente -CH₂-, -NR^e- o -O-, y A, tomado junto con R^{A1} y R^{A2} , forma un grupo de unión, en el que A es -halo(alquil C₁-C₁₂)-, -alquil C₁-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquenil C₂-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquinil C₂-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-O-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-NR^a-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-(cicloalquilo C₃-C₆)-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-fenil-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido, o

15 -alquilo C₁-C₆-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido, en el que el resto alquilo de dicho -alquilo C₁-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquenil C₂-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquinil C₂-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-O-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-NR^a-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-(cicloalquilo C₃-C₆)-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-fenil-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido o -alquilo C₁-C₆-(heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, halo(alquilo C₁-C₄), -OH, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R¹R¹)₂, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^d, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONHz, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c y -NR^dSO₂R^c,

y

30 el resto cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros de dicho -alquil C₁-C₆-(cicloalquil C₃-C₆)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-fenil-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-(heterocicloalquil de 4-6 miembros)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₆-(heteroaril de 5-6 miembros)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 substituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R'^{II})₂, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), halo(alcoxi C₁-C₄)-, 35 alcoxi C₁-C₄-, hidroxi-(alcoxi C₁-C₄)-, -(alcoxil C₁-C₄)-O-P(O)(OH)₂, -(alcoxil C₁-C₄)-O-P(O)(R'^{II})₂ y alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄);

cuando r es 1, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente -CH₂-; y B, tomado junto con R^{B1} y R^{B2}, forma un grupo de unión, en los que B es un enlace o B es -halo(alquil C₁-C₁₀)-, -alquil C₁-C₁₀- opcionalmente sustituido, -alquenil C₂-C₁₀- opcionalmente sustituido, -alquinil C₂-C₁₀- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-O-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-NR^a-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-(cicloalquil C₃-C₆)-alquil C₃-C₄- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-fenil-alquil C₁-C₄- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-(heterocicloalquil de 4-6 miembros)-alquil C₁-C₄- opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₄-(heteroaril de 5-6 miembros)-alquil C₁-C₄- opcionalmente sustituido.

en los que el resto alquilo de dicho -alquil C₁-C₁₀- opcionalmente sustituido, -alquenil C₂-C₁₀- opcionalmente sustituido, -alquinil C₂-C₁₀- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-O-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-NR^a-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₆)-alquilo C₃-C₄- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₄-fenil-alquilo C₁-C₄- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₄-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-alquilo C₁-C₄-opcionalmente sustituido o -alquilo C₁-C₄-(hetaroaril de 5-6 miembros)-alquilo C₁-C₄- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, halo(alquilo C₁-C₄), -OH, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R'₁R'₂)₂, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^d, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCO NH₂, -OCO NR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c y -NR^dSO₂R^c

v

el resto cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros de dicho cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-(cicloalquil C₃-C₆)-alquil C₃-C₄- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-fenil-alquil C₁-C₄- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-(heterocicloalquil de 4-6 miembros)-alquil C₁-C₄- opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₄-(heteroaril de 5-6 miembros)-alquil C₁-C₄- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R'R'')₂, amino, (alquil C₁-C₄)amino-,

(alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxi-(alcoxi C₂-C₄)-, -(alcoxi C₂-C₄) O-P(O)(OH)₂, -(alcoxi C₂-C₄)-O-P(O)(R'₁R'₂)₂ y alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-;

5 cuando s es 1, R^{C1} y R^{C2} son cada uno independientemente -CH₂- y C, tomado junto con R^{C1} y R^{C2}, forma un grupo de unión, en los que C es -halo(alquil C₁-C₁₂)-, -alquil C₁-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquenil C₂-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquinil C₂-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-O-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-NR^a-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-(cicloalquil C₃-C₆)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-fenil-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-(heterocicloalquil de 4-6 miembros)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido o -alquilo C₁-C₆-(heteroaril de 5-6 miembros)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido,

10 en los que el resto alquilo de dicho -alquil C₁-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquenil C₂-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquinil C₂-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-O-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-NR^a-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-(cicloalquil C₃-C₆)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-fenil-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-(heterocicloalquil de 4-6 miembros)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido o -alquilo C₁-C₆-(heteroaril de 5-6 miembros)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c y -NR^dSO₂R^c,

15 20 y

el resto cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros de dicho -alquilo C₁-C₆-(cicloalquil C₃-C₆)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-fenil-cicloalquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquilo C₁-C₆-(heterocicloalquil de 4-6 miembros)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido o -alquilo C₁-C₆-(heteroaril de 5-6 miembros)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, halo(alquilo C₁-C₄), -OH, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R'₁R'₂)₂, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^d, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONHz, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c y -NR^dSO₂R^c,

25 30 R³ y R⁵ son cada uno independientemente -CON(R^d)(R^f), o uno de R³ y R⁵ es -CON(R^d)(R^f), y el otro de R³ y R⁵ es H, COOH o -CO₂(R^c);

35 R⁴ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de H, halógeno, halo(alquilo C₁-C₆), halo(alcoxi C₁-C₆)-, hidroxilo, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R'₁R'₂)₂, -NH₂, -NR^cR^d, -NR^dR^c,

40 -COR^c, -CO₂R^c, -N(R^d)COR^c, -N(R^d)SO₂R^c, -N(R^g)SO₂(alquilo C₁-C₂)-N(R^h)(R^f), -N(R^g)CO(alquilo C₁-C₂)-N(R^h)(R^f), (alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, (alquilo C₁-C₆)oxi- opcionalmente sustituido, (alquilo C₁-C₆)amino- opcionalmente sustituido y (alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₄)amino- opcionalmente sustituido,

45 50 en los que el (alquilo C₁-C₆) de dicho (alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, (alquilo C₁-C₆)oxi- opcionalmente sustituido, (alquilo C₁-C₆)amino- opcionalmente sustituido y (alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₄)amino- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de grupo -OH, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R'₁R'₂)₂, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^d, -NR^dR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c, -NR^dSO₂R^c, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en los que dicho fenilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R'₁R'₂)₂, amino, (alquilo C₁-C₄)amino-, (alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), hidroxilo-(alquilo C₁-C₄)-, -(alquilo C₁-C₄)-O-P(O)(OH)₂, -(alquilo C₁-C₄)-O-P(O)(R'₁R'₂)₂, halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxilo-(alcoxi C₂-C₄)-, -(alcoxi C₂-C₄)-O-P(O)(OH)₂, -(alcoxi C₂-C₄)-O-P(O)(R'₁R'₂)₂, alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) y -CO₂R^d;

55 R¹⁴ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, en el que dicho alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de -OR^c, -NR^cR^d, -CO₂R^c, -CONR^cR^d, -SO₂NR^cR^d y -OCONR^cR^d;

R¹⁶ es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

60 R¹⁵ y R¹⁷ son cada uno independientemente H, ciclopropilo o alquilo C₁-C₄;

R^a es H, -R^c, -COR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂ o -SO₂NR^cR^d;

cada R^b es independientemente alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), -(alquilo C₁-C₄)-OH, -(alquilo C₁-C₄)-O-P(O)(OH)₂,

-(alquil C₁-C₄)-O-P(O)(R'^IR^{II})₂, -(alquil C₁-C₄)-O-(alquil C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)-N(R^e)(R^f), -(alquil C₁-C₄)-O-CO(alquil C₁-C₄) o -(alquil C₁-C₄)-CO-O-(alquil C₁-C₄);

5 cada R^c es independientemente alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)-OH, -(alquil C₁-C₄)-O-P(O)(OH)₂, -(alquil C₁-C₄)-O-P(O)(R'^IR^{II})₂, -(alquil C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)-N(R^e)(R^f), -(alquil C₁-C₄)-O-CO(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)-CO-O-(alquilo C₁-C₄), cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-fenilo opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heterocicloalquilo de 4-6 miembros 10 opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido,

en los que el resto cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o 15 heteroarilo de 9-10 miembros de dicho cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-fenilo opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente 20 sustituido, -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R'^IR^{II})₂, amino, -(alquil C₁-C₄)NH₂, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxi-(alcoxi C₂-C₄)-, -(alcoxi C₂-C₄)-O-P(O)(OH)₂, -(alcoxi C₂-C₄)-O-P(O)(R'^IR^{II})₂, alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) y -CO₂R^d;

25 cada R^d es independientemente H o alquilo C₁-C₄;

cada R^e es independientemente H, (alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO₂(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)NH₂, -(alquil C₁-C₄)-alcoxilo C₁-C₄, -CO-(heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido), -CO(alquilo C₁-C₄)-(heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido), -CO(heteroarilo de 5-6 miembros 30 opcionalmente sustituido), -CO(alquil C₁-C₄)-(heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido),

en los que el heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R'^IR^{II})₂, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxi-(alcoxi C₂-C₄)-, -(alcoxi C₂-C₄) O-P(O)(OH)₂, -(alcoxi C₂-C₄)-O-P(O)(R'^IR^{II})₂, alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) y -CO₂R^d;

cada R^f es independientemente H o (alquilo C₁-C₄);

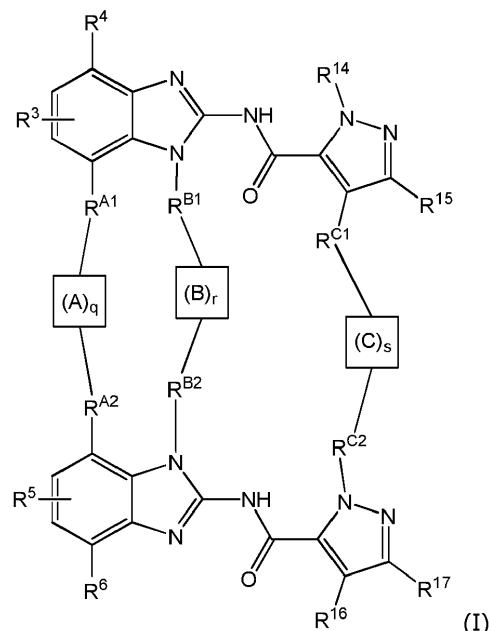
40 R^g y R^h son cada uno independientemente H o (alquilo C₁-C₄) o R^g y R^h, tomados junto con el átomo o átomos a través de los cuales están conectados, forman un anillo de 5-6 miembros;

y cada aparición de R^I y R^{II} son independientemente (alquil C₁-C₆)oxi-;

45 o un tautómero de los mismos;

o una sal de los mismos, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de los mismos.

Se dan a conocer además compuestos de fórmula (I)



en la que:

q es 0 o 1;

5

r es 0 o 1;

s es 0 o 1;

10 en los que $q + r + s = 1$ o 2;

cuando q es 0, R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente H, halógeno, hidroxilo, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2R^f$, $-N(R^f)COR^b$, $-N(R^g)SO_2$ (alquil C₁-C₄)-N(R^e)(R^f), $-N(R^g)CO$ (alquil C₁-C₄)-N(R^h)(Rⁱ), (alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)amino- opcionalmente sustituido y (alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₄)amino- opcionalmente sustituido,

15

en los que el (alquilo C₁-C₆) de dicho (alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)amino- opcionalmente sustituido y (alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₄)amino- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de grupo hidroxilo, alcoxi C₁-C₄-, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en los que dicho fenilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₆)amino-, (alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₆)amino-, halo(alquilo C₁-C₆), hidroxi-(alquil C₁-C₄)-, halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxi-(alcoxi C₂-C₄)- y alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-;

20

cuando r es 0, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, halo(alquilo C₁-C₆), alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido,

25

en los que dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, nitro, -R^c, -OH, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c y -NR^dSO₂R^c;

30

cuando s es 0, R^{C1} es H, halógeno o alquilo C₁-C₄ y R^{C2} es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido,

35

en los que dicho grupo alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de -OR^c, -NR^cR^d, -CO₂R^c, -CONR^cR^d, -SO₂NR^cR^d y -OCONR^cR^d;

5 cuando q es 1, R^{A1} y R^{A2} son cada uno independientemente -CH₂-, -NR^e o -O-, y A, tomado junto con R^{A1} y R^{A2}, forma un grupo de unión, en los que A es -halo(alquil C₁-C₁₂)-, -alquil C₁-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquenil C₂-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquinil C₂-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-O-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-NR^a-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-(cicloalquil C₃-C₆)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-fenil-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-(heterocicloalquil de 4-6 miembros)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido,

10 -alquil C₁-C₆-(heteroaril de 5-6 miembros)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido,

en los que el resto alquilo de dicho -alquil C₁-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquenil C₂-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquinil C₂-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-O-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-NR^a-

15 alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-(cicloalquil C₃-C₆)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-fenil-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-(heterocicloalquil de 4-6 miembros)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₆-(heteroaril de 5-6 miembros)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido está

20 opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, halo(alquilo C₁-C₄), -OH, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^d, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONHz, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -O CONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c y -NR^dSO₂R^c,

y

25 el resto cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros de dicho -alquil C₁-C₆-(cicloalquil C₃-C₆)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-fenil-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-(heterocicloalquil de 4-6 miembros)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₆-(heteroaril de 5-6 miembros)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido está

30 opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxi-(alcoxi C₂-C₄)- y alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-;

35 cuando r es 1, R^{B1} y R^{B2} son cada uno independientemente -CH₂-, y B, tomado junto con R^{B1} y R^{B2}, forma un grupo de unión, en los que B es un enlace o B es -halo(alquil C₁-C₁₀)-, -alquil C₁-C₁₀- opcionalmente sustituido, -alquenil C₂-C₁₀- opcionalmente sustituido, -alquinil C₂-C₁₀- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-O-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-NR^a-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-(cicloalquil C₃-C₆)-alquil C₁-C₄- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-fenil-alquil C₁-C₄- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-(heterocicloalquil de 4-6 miembros)-alquil C₁-C₄- opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₄-(heteroaril de 5-6 miembros)-alquil C₁-C₄- opcionalmente sustituido,

40 en los que el resto alquilo de dicho -alquil C₁-C₁₀- opcionalmente sustituido, -alquenil C₂-C₁₀- opcionalmente sustituido, -alquinil C₂-C₁₀- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-O-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-NR^a-

45 alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-(cicloalquil C₃-C₆)-alquil C₁-C₄- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-fenil-alquil C₁-C₄- opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₄-(heteroaril de 5-6 miembros)-alquil C₁-C₄- opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, halo(alquilo C₁-C₄), -OH, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^d, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c y -NR^dSO₂R^c,

50 y

55 el resto cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros de dicho cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-(cicloalquil C₃-C₆)-alquil C₁-C₄- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-fenil-alquil C₁-C₄- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-(heterocicloalquil de 4-6 miembros)-alquil C₁-C₄- opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₄-(heteroaril de 5-6 miembros)-alquil C₁-C₄- opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxi-(alcoxi C₂-C₄)- y alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-;

60 cuando s es 1, R^{C1} y R^{C2} son cada uno independientemente -CH₂-, y C, tomado junto con R^{C1} y R^{C2}, forma un grupo de unión, en los que C es -halo(alquil C₁-C₁₂)-, -alquil C₁-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquenil C₂-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquinil C₂-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-O-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-

C₆-NR^a-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-(cicloalquil C₃-C₆)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-fenil-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-(heterocicloalquil de 4-6 miembros)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₆-(heteroaril de 5-6 miembros)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido,

- 5 en los que el resto alquilo de dicho -alquil C₁-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquenil C₂-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquinil C₂-C₁₂- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-O-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-NR^a-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-(cicloalquil C₃-C₆)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-fenil-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-(heterocicloalquil de 4-6 miembros)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₆-(heteroaril de 5-6 miembros)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido está 10 opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, halo(alquilo C₁-C₄), -OH, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^d, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c y -NR^dSO₂R^c,

y

- 15 el resto cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros de dicho -alquil C₁-C₆-(cicloalquil C₃-C₆)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-fenil-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₆-(heterocicloalquil de 4-6 miembros)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₆-(heteroaril de 5-6 miembros)-alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido está 20 opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxi-(alcoxi C₂-C₄)- y alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-;

25 R³ y R⁵ son cada uno independientemente -CON(R^d)(R^f), o uno de R³ y R⁵ es -CON(R^d)(R^f), y el otro de R³ y R⁵ es H o -CO₂(R^c);

30 R⁴ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de H, halógeno, halo(alquilo C₁-C₆), halo(alcoxi C₁-C₆)-, hidroxilo, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -COR^c, -CO₂R^c, -N(R^d)COR^c, -N(R^d)SO₂(alquil C₁-C₂)-N(R^h)(R^f), -N(R^g)CO(alquil C₁-C₂)-N(R^h)(R^f), (alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)amino- opcionalmente sustituido y (alquilo C₁-C₆)(alquil C₁-C₄)amino- opcionalmente sustituido,

35 en los que el (alquilo C₁-C₆) de dicho (alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)amino- opcionalmente sustituido y (alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₄)amino- opcionalmente sustituido está 40 opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de grupo -OH, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -CO₂H, -CO₂R^c, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c, -NR^dSO₂R^c, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en los que dicho fenilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), hidroxi-(alquil C₁-C₄)-, halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxi-(alcoxi C₂-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) y -CO₂R^d:

45 R¹⁴ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, en el que dicho alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de -OR^c, -NR^cR^d, -CO₂R^c, -CONR^cR^d, -SO₂NR^cR^d y -OCONR^cR^d;

R¹⁶ es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

50 R¹⁵ y R¹⁷ son cada uno independientemente H, ciclopropilo o alquilo C₁-C₄;

R^a es H, -R^c, -COR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂ o -SO₂NR^cR^d;

55 cada R^b es independientemente alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), -(alquilo C₁-C₄)-OH, -(alquilo C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -(alquilo C₁-C₄)-N(R^e)(R^f), -(alquilo C₁-C₄)-O-CO(alquilo C₁-C₄), -(alquilo C₁-C₄)-CO-O-(alquilo C₁-C₄), cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-fenilo opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 9-10 opcionalmente sustituido,

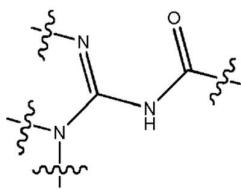
60 cada R^c es independientemente alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), -(alquilo C₁-C₄)-OH, -(alquilo C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -(alquilo C₁-C₄)-N(R^e)(R^f), -(alquilo C₁-C₄)-O-CO(alquilo C₁-C₄), -(alquilo C₁-C₄)-CO-O-(alquilo C₁-C₄), cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-fenilo opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 9-10 opcionalmente sustituido,

- en los que el resto cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9-10 miembros de dicho cicloalquilo C₃-C₆ sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-fenilo opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) y -CO₂R^d;
- 5 cada R^d es independientemente H o alquilo C₁-C₄;
- 10 cada R^e es independientemente H, (alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO₂(alquilo C₁-C₄), -CO-
- 15 (heterocicloalquil de 5-6 miembros opcionalmente sustituido), -CO(alquil C₁-C₄)-(heterocicloalquil de 5-6 miembros opcionalmente sustituido), -CO(heteroaril de 5-6 miembros opcionalmente sustituido), -CO(alquil C₁-C₄)-(heteroaril de 5-6 miembros opcionalmente sustituido),
- 20 en los que el heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxi-(alcoxi C₂-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) y -CO₂R^d;
- 25 cada R^f es independientemente H o (alquilo C₁-C₄);
- 25 R^g y R^h son cada uno independientemente H o (alquilo C₁-C₄) o R^g y R^h, tomados junto con el átomo o átomos a través de los cuales están conectados, forman un anillo de 5-6 miembros;
- 30 o un tautómero de los mismos;
- 30 o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de los mismos.

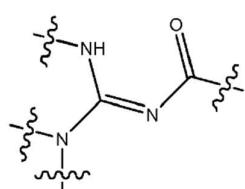
Las definiciones alternativas para los diversos grupos y grupos sustituyentes de fórmula (I-N), (I) o fórmula (I-P) proporcionadas a lo largo de toda la memoria descriptiva pretenden describir particularmente cada especie de compuesto dado a conocer en el presente documento, individualmente, así como grupos de una o más especies de compuestos.

Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de esta invención pueden existir en otras formas tautoméricas incluidas formas zwitteriónicas, o formas isoméricas. Se pretende que todas las formas tautoméricas (incluidas formas zwitteriónicas) y formas isoméricas de los compuestos de la invención descritos en el presente documento estén abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

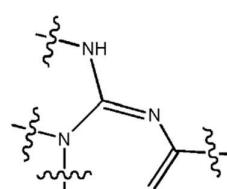
Los expertos en la técnica apreciarán también que los compuestos de esta invención pueden existir en formas tautoméricas incluidas, pero sin limitarse a, la fórmula (A), fórmula (B) y/o f(C) o formas zwitteriónicas incluidas, pero sin limitarse a, la fórmula (D) o fórmula (E).



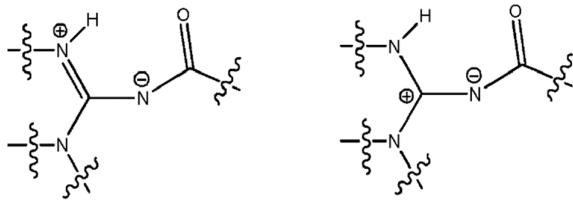
Fórmula (A)



Fórmula (B)



Fórmula (C)



Fórmula (D)

Fórmula (E)

- Los nombres químicos proporcionados para los compuestos intermedios y/o los compuestos de esta invención descritos en el presente documento pueden referirse a una cualquiera de las representaciones tautoméricas de tales compuestos (en algunos casos, tales nombres alternativos se proporcionan con el experimental). Ha de entenderse que cualquier referencia a un compuesto nombrado (un compuesto intermedio o un compuesto de la invención) o un compuesto representado estructuralmente (un compuesto intermedio o un compuesto de la invención) pretende abarcar todas las formas tautoméricas incluidas formas zwitteriónicas de tales compuestos y cualquier mezcla de las mismas.
- Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" representa un grupo hidrocarburo saturado, lineal o ramificado que tiene el número especificado de átomos de carbono. El término "alquilo C₁-C₄" se refiere a un resto alquilo lineal o ramificado que contiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono. Los alquilos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, pentilo y hexilo.
- Cuando un término sustituyente tal como "alquilo" se usa en combinación con otro término sustituyente, por ejemplo como en "hidroxi(alquilo C₁-C₄)", el término sustituyente de unión (por ejemplo, alquilo) pretende abarcar un resto divalente, en el que el punto de unión es a través de ese sustituyente de unión. Los ejemplos de "hidroxi(alquilo C₁-C₄)" incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, hidroxietilo e hidroxiisopropilo.
- Tal como se usa en el presente documento, el término "halo(alquilo)" representa un grupo hidrocarburo saturado, lineal o ramificado que tiene el número especificado (n) de átomos de carbono y uno o más (hasta 2n+1) átomos de halógeno. Por ejemplo, el término "halo(alquilo C₁-C₄)" representa un grupo que tiene uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes, en uno o más átomos de carbono de un resto alquilo que contiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos "halo(alquilo C₁-C₄)" incluyen, pero no se limitan a, -CF₃ (trifluorometilo), -CCl₃ (triclorometilo), 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo y hexafluoroisopropilo.
- "Alquenilo" se refiere un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que tiene el número especificado de átomos de carbono y al menos 1 y hasta 3 dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos incluyen etenilo y propenilo.
- "Alquinilo" se refiere a grupo hidrocarburo lineal o ramificado que tiene el número especificado de átomos de carbono y al menos 1 y hasta 3 triples enlaces carbono-carbono. Los ejemplos incluyen etinilo y propinilo.
- "Alcoxi-" o "(alquil)oxi-" se refiere a un grupo "alquil-oxi-", que contiene un resto alquilo, que tiene el número especificado de átomos de carbono, unido a través de un átomo de unión de oxígeno. Por ejemplo, el término "alcoxi C₁-C₄-" representa un resto hidrocarburo saturado, lineal o ramificado que tiene al menos 1 y hasta 4 átomos de carbono unido a través de un átomo de unión de oxígeno. Los grupos "alcoxi C₁-C₄-" o "(alquil C₁-C₄)oxi-" a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, s-butoxi y t-butoxi.
- Tal como se usa en el presente documento, el término "halo(alcoxi)-" representa un grupo hidrocarburo saturado, lineal o ramificado que tiene el número especificado (n) de átomos de carbono y uno o más (hasta 2n+1) átomos de halógeno, unido a través de un átomo de unión de oxígeno. Por ejemplo, el término "halo(alcoxi C₁-C₄)-" se refiere a un grupo "haloalquil-oxi-", que contiene un resto "halo(alquilo C₁-C₄)" unido a través de un átomo de unión de oxígeno. Los grupos "halo(alcoxi C₁-C₄)-" a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, -OCHF₂ (difluorometoxi), -OCF₃ (trifluorometoxi), -OCH₂CF₃ (trifluoroetoxi) y -OCH(CF₃)₂ (hexafluoroisopropoxi).
- Un resto o grupo carbocíclico es un resto o grupo cíclico en el que los miembros del anillo son átomos de carbono, que pueden estar saturados, parcialmente insaturados (no aromáticos) o completamente insaturados (aromáticos).
- "Cicloalquilo" se refiere a un grupo de anillo de hidrocarburo no aromático, saturado que contiene el número especificado de átomos de carbono en el anillo. Por ejemplo, el término "cicloalquilo C₃-C₆" se refiere a un grupo cíclico que tiene desde tres hasta seis átomos de carbono en el anillo. Los grupos "cicloalquilo C₃-C₆" a modo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- Un resto o grupo heterocíclico es un resto o grupo cíclico que tiene, como miembros del anillo, átomos de al menos

dos elementos diferentes, resto o grupo cíclico que puede estar saturado, parcialmente insaturado (no aromático) o completamente insaturado (aromático).

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

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

15 Los ejemplos de grupos "heterocicloalquilo" incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, tiuranilo, oxiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 1,3-dioxolanilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatiolanilo, 1,3-ditianilo, 1,4-oxatiolanilo, 1,4-oxatianilo, 1,4-ditianilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y hexahidro-1*H*-1,4-diazepinilo.

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

20 El término "heterocicloalquilo de 5-6 miembros" representa un grupo monocíclico, saturado, que contiene 5 o 6 átomos en el anillo, que incluye uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo de 5-6 miembros incluyen, pero no se limitan a pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo.

25 25 "Heteroarilo" se refiere a un grupo monocíclico o bicíclico aromático que contiene de 5 a 10 átomos en el anillo, incluidos de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que al menos una porción del grupo es aromática. Por ejemplo, este término abarca grupos arilo heterocílicos bicíclicos que contienen o bien un anillo de fenilo condensado a un resto heterocíclico o bien un resto de anillo de heteroarilo condensado a un resto carbocíclico. El punto de unión de un grupo heteroarilo puede ser mediante cualquier átomo de carbono o nitrógeno adecuado.

30 35 El término "heteroarilo de 5-6 miembros" representa un grupo monocíclico aromático que contiene 5 o 6 átomos en el anillo, incluido al menos un átomo de carbono y de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Grupos heteroarilo de 5 miembros seleccionados contienen un heteroátomo de anillo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente contienen 1, 2 o 3 átomos de anillo de nitrógeno adicionales. Grupos heteroarilo de 6 miembros seleccionados contienen 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo de nitrógeno. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 5 miembros incluyen furilo (furanilo), tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros seleccionados incluyen piridinilo (piridilo), pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo.

40 45 El término "heteroarilo de 9-10 miembros" se refiere a un grupo bicíclico aromático que contiene 9 o 10 átomos en el anillo, incluidos de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 9 miembros (heteroarilo 6,5-condensado) incluyen benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo (dihidroindolilo), isoindolilo, isoindolinilo, indazolilo, isobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, bencimidazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, triazolopiridinilo y 1,3-benzodioxolilo.

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

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

55 55 "Oxo" representa un resto de oxígeno con doble enlace; por ejemplo, si se une directamente a un átomo de carbono forma un resto carbonilo (C = O).

"Hidroxi" o "hidroxilo" pretende significar el radical -OH.

60 60 Tal como se usa en el presente documento, el término "ciano" se refiere a un grupo nitrilo, -C≡N.

Tal como se usa en el presente documento, el término "opcionalmente sustituido" indica que un grupo (tal como un grupo alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo) o anillo o resto puede estar no sustituido, o

el grupo, anillo o resto puede estar sustituido con uno o más sustituyentes tal como se definen en las definiciones de sustituyentes (A, R³, etc.,) proporcionadas en el presente documento. En el caso de que los grupos puedan seleccionarse de varios grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes.

- 5 El término "independientemente" significa que, cuando se selecciona más de un sustituyente de varios posibles sustituyentes, esos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

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

Tal como se usan en el presente documento, los términos "compuesto(s) de la invención" o "compuesto(s) de esta invención" significan (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, tal como se define en el presente documento, en cualquier forma, es decir, cualquier forma tautomérica, cualquier forma isomérica, cualquier forma de sal o distinta de sal (por ejemplo, como una forma de base o ácido, o como una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) y cualquier forma física de la misma (por ejemplo, incluidas formas no sólidas (por ejemplo, formas líquidas o semisólidas), y formas sólidas (por ejemplo, formas amorfas o cristalinas, formas polimórficas específicas, formas de solvato, incluidas formas de hidrato (por ejemplo, mono-, di- y hemihidratos)), y mezclas de diversas formas.

Por consiguiente, se incluye dentro de la presente invención (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, en cualquier forma de sal o distintas de sal y cualquier forma física de la misma, y mezclas de diversas formas. Aunque tales se incluyen dentro de la presente invención, se entenderá que (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida tal como se define en el presente documento, en cualquier forma de sal o distinta de sal, y en cualquier forma física de la misma, puede tener niveles variables de actividad, diferentes biodisponibilidades y diferentes propiedades de manipulación para fines de formulación.

Los compuestos representativos de esta invención incluyen el compuesto del ejemplo 14. Los compuestos de referencia de esta divulgación incluyen los compuestos de los ejemplos 1 a 13 y 15 a 197. Se apreciará que la presente invención abarca (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida como la base libre y como sales de la misma, por ejemplo como una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En una realización, la invención se refiere a (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida en forma de una base libre. En otra realización, la invención se refiere a (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida en forma de una sal, particularmente, una sal farmacéuticamente aceptable. Se apreciará además que, en una realización, la invención se refiere a (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida en forma de una base libre. En otra realización, la invención se refiere a (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida en forma de una sal, particularmente, una sal farmacéuticamente aceptable.

50 Las realizaciones de referencia de los compuestos de esta divulgación incluyen:

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

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

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

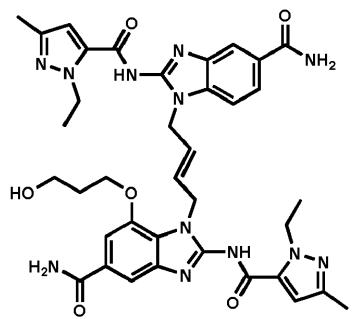
60 1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo;

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

pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 (E)-1,1'-(but-2-eno-1,4-dil)bis(2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida);
 5
 8-ethyl-10,18-dimethyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]pentaazacicloheptacosina-3,24-dicarboxamida;
 10
 8-ethyl-10,18,30-trimethyl-7,20-dioxo-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-tetradecahydro-1H-benzo[4,5]imidazo[2,1-b]benzo[4,5]imidazo[1,2-i]dipirazolo[5,1-m:4',3'-f][1,3,6,9,11,14]hexaazaciclocodocosina-3,24-dicarboxamida; y
 15
 1,15-bis(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,17,18,19-hexahydro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']diindeno-4,12-dicarboxamida;
 como una base libre,
 o un tautómero de los mismos;
 o una sal de los mismos, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de los mismos.
 20
 Las realizaciones de referencia de los compuestos de esta divulgación incluyen:
 (E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 25
 (E)-1,1'-(but-2-eno-1,4-dil)bis(2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida);
 30
 (E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 (E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 35
 (E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-((4-metoxibencil)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 (E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 40
 1,1'-(2,2,3,3-tetrafluorobutano-1,4-dil)bis(2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida);
 (3-((Z)-6-carbamoyl-3-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propilfosfato de di-terc-butilo;
 45
 dihidrogenofosfato de 3-((Z)-6-carbamoyl-3-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propilo;
 (E)-7-bromo-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 55
 (E)-3-(5-carbamoyl-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)propanoato de etilo;
 60
 ácido etílico(E)-3-(5-carbamoyl-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)propanoico;
 (4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butyl)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo;

- 1-(4-(5-carbamoi-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butyl)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo;
- 5 ácido 1-(4-(5-carbamoi-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butyl)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico;
- (E)-1,1'-(but-2-eno-1,4-dioil)bis(2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida);
- 10 1,1-(butano-1,4-dioil)bis(2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida);
- (E)-8-ethyl-4,26-bis(3-hidroxipropoxi)-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-dodecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-2,24-dicarboxamida;
- 15 (E)-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 20 (E)-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(2-metoxietoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- (E)-1,1'-(but-2-eno-1,4-dioil)bis(2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida);
- 25 (E)-7-(benciloglixi)-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- (E)-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-methyl-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 30 (E)-1,1'-(but-2-eno-1,4-dioil)bis(7-butoxi-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida);
- (E)-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 35 (E)-1,1'-(but-2-eno-1,4-dioil)bis(2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-isopropoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida);
- (E)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(morfolinometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 40 como una base libre,
- 45 o un tautómero de los mismos;
- o una sal de los mismos, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de los mismos.
- 50 Una realización de los compuestos de esta invención incluye:
- (E)-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida; (E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoi-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida; o un tautómero de los mismos;
- o una sal de los mismos, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de los mismos.
- 60 Los compuestos de referencia de esta divulgación incluyen:
- (E)-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

- (E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 5 (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 10 (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 15 (E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 20 (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 25 (E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 30 (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 35 (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 40 dihidrogenofosfato de 3-((Z)-6-carbamoil-3-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propilo;
- 45 dihidrogenofosfato de (E)-3-((5-carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propilo;
- dihidrogenofosfato de 3-((Z)-6-carbamoil-3-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propilo;
- o un tautómero de los mismos;
- o una sal de los mismos, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de los mismos.
- 50 Se da a conocer en el presente documento el compuesto de referencia (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

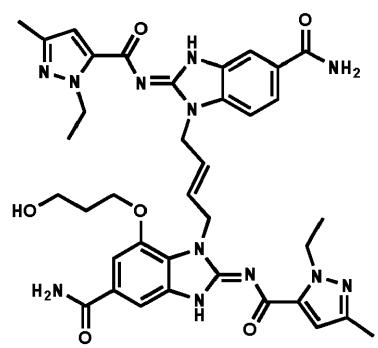


o un tautómero del mismo;

- 5 o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Se da a conocer en el presente documento el compuesto de referencia (E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hydroxipropoxi)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

10

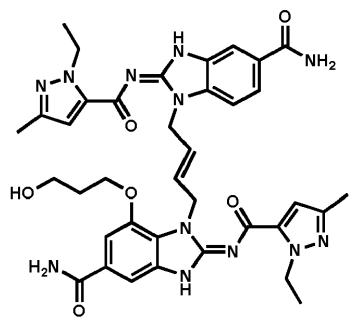


o un tautómero del mismo;

- 15 o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Se da a conocer en el presente documento el compuesto de referencia (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hydroxipropoxi)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

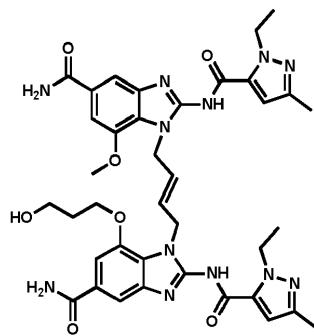
20



o un tautómero del mismo;

- 25 o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Se da a conocer en el presente documento el compuesto de referencia (E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

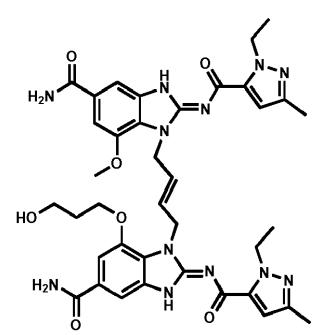


o un tautómero del mismo;

5

o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Se da a conocer en el presente documento el compuesto de referencia (E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

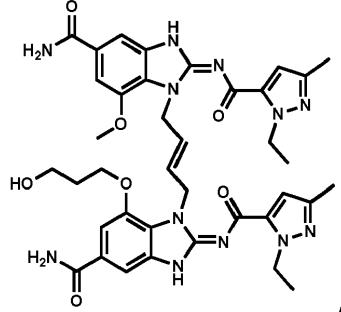


o un tautómero del mismo;

15

o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Se da a conocer en el presente documento el compuesto de referencia (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



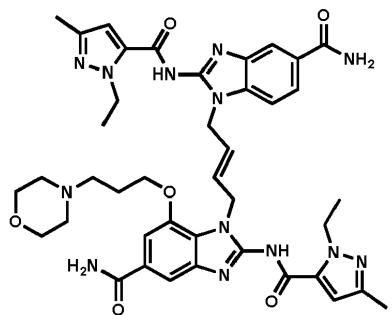
o un tautómero del mismo;

25

o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Se da a conocer en el presente documento el compuesto de referencia (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-

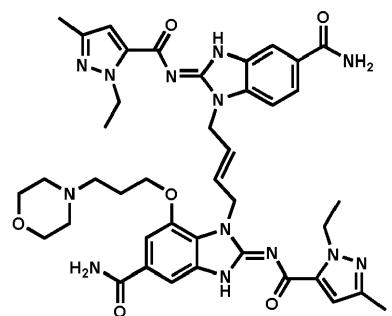
morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



5 o un tautómero del mismo;

o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

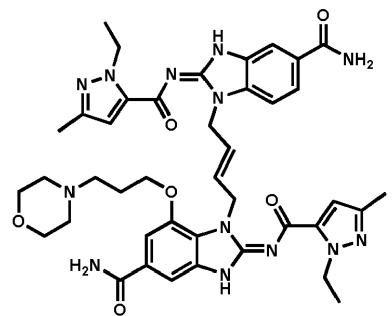
Se da a conocer en el presente documento el compuesto de referencia (E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



15 o un tautómero del mismo;

o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Se da a conocer en el presente documento el compuesto de referencia (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

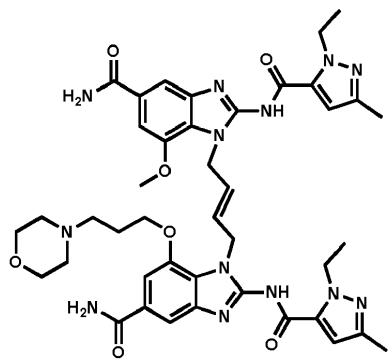


25 o un tautómero del mismo;

o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

En una realización, el compuesto de la invención es (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-

1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



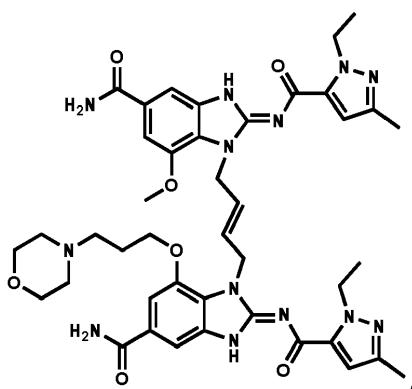
o un tautómero del mismo;

5

o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

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

10



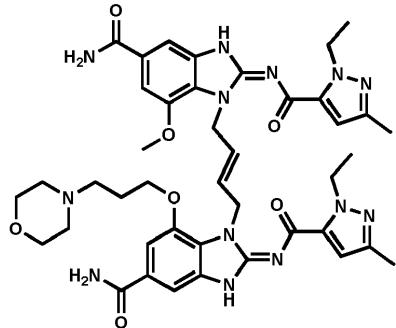
o un tautómero del mismo;

15

o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Se da a conocer en el presente documento el compuesto de referencia (*Z*)-1-((*E*)-4-((*Z*)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

20



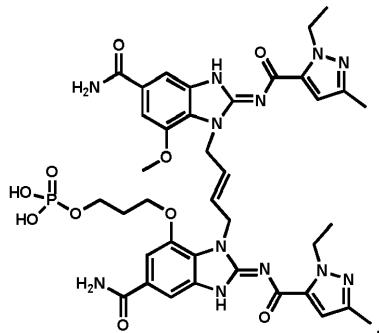
o un tautómero del mismo;

25

o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Se da a conocer en el presente documento el compuesto de referencia dihidrogenofosfato de 3(((Z)-6-carbamoil-3-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propilo

5

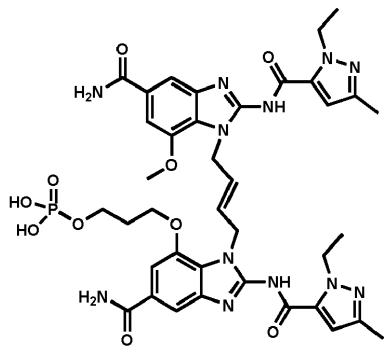


o un tautómero del mismo;

- 10 o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Se da a conocer en el presente documento el compuesto de referencia dihidrogenofosfato de (E)-3-((5-carbamoil-1-((4-(5-carbamoil-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propilo

15

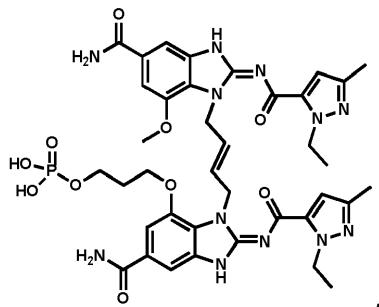


o un tautómero del mismo;

- 20 o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Se da a conocer en el presente documento el compuesto de referencia dihidrogenofosfato de 3(((Z)-6-carbamoil-3-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propilo

25



o un tautómero del mismo;

o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos (también denominados centro quiral), tales como un carbono quiral, o un resto -SO- quiral. Los compuestos de esta invención que contienen uno o más centros quirales pueden estar presentes como mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas, mezclas enriquecidas enantioméricamente, mezclas enriquecidas diastereoméricamente o como estereoisómeros individuales enantiomérica o diastereoméricamente puros.

La estereoquímica del centro quiral presente en los compuestos de esta invención se representa generalmente en los nombres de los compuestos y/o en las estructuras químicas ilustradas en el presente documento. Cuando no se especifica la estereoquímica de un centro quiral presente en un compuesto de esta invención, o en cualquier estructura química ilustrada en el presente documento, se pretende que la estructura abarque cualquier estereoisómero y todas las mezclas del mismo. Un isómero individual aislado de manera que esté sustancialmente libre del otro isómero (es decir, puro) puede estar aislado de manera que esté presente menos del 10 %, en particular menos del 1 %, por ejemplo, menos del 0,1 % del otro isómero.

Los estereoisómeros individuales de un compuesto de esta invención pueden resolverse (o pueden enriquecerse mezclas de estereoisómeros) usando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, tal resolución puede llevarse a cabo (1) mediante la formación de sales diastereoisoméricas, complejos u otros derivados; (2) mediante reacción selectiva con un reactivo específico de estereoisómero, por ejemplo, mediante oxidación o reducción enzimática; o (3) mediante cromatografía de gases-líquidos o de líquidos en un entorno quiral, por ejemplo, sobre un soporte quiral tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que, cuando el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere una etapa adicional para liberar la forma deseada. Alternativamente, los estereoisómeros específicos pueden sintetizarse mediante síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o mediante la conversión de un enantiómero en otro mediante transformación asimétrica.

La invención también incluye diversas formas deuteras de los compuestos de esta invención. Cada átomo de hidrógeno disponible unido a un átomo de carbono puede reemplazarse independientemente con un átomo de deuterio. Un experto habitual en la técnica sabrá cómo sintetizar formas deuteras de los compuestos de esta invención. Por ejemplo, están disponibles comercialmente a-aminoácidos a-deuterados o pueden prepararse mediante técnicas convencionales (véase, por ejemplo: Elemes, Y. y Ragnarsson, U. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1996, 6, 537-40). El empleo de tales compuestos puede permitir la preparación de compuestos en los que el átomo de hidrógeno en un centro quiral se reemplaza con un átomo de deuterio. Pueden emplearse otros materiales de partida deuterados disponibles comercialmente en la preparación de análogos deuterados de los compuestos de esta invención (véase, por ejemplo: metil-d₃-amina disponible de Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI), o pueden sintetizarse usando técnicas convencionales que emplean reactivos deuterados (por ejemplo, por reducción usando deuteruro de aluminio y litio o borodeuteruro de sodio o por intercambio de metal-halógeno seguido de extinción con D₂O o metanol-d₃).

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de (*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida pueden incluir sales de adición de ácido o sales de adición de base. Para revisiones de sales farmacéuticamente aceptables adecuadas, véase Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., 66:1-19, (1977) y P. H. Stahl y C. G. Wermuth, Eds., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA (2002)).

Pueden prepararse sales de (*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida que contienen una amina básica u otro grupo funcional básico mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, tal como el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico u orgánico adecuado. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables así formadas incluyen acetato, adipato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, canforato, canforsulfonato (camsilato), caprato (decanoato), caproato (hexanoato), caprilato (octanoato), carbonato, bicarbonato, cinamato, citrato, ciclamato, dodecilsulfato (estolato), etano-1,2-disulfonato (edisilato), etanosulfonato (esilato), formiato, fumarato (hemifumarato, etc.), galactato (mucato), gentisato (2,5-dihidroxibenzoato), glucoheptonato (gluceptato), gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicerofosforato, glicolato, hipurato, bromhidrato, clorhidrato (diclorhidrato, etc.), yodhidrato, isobutirato, lactato, lactobionato, laurato, maleato, malato, malonato, mandelato, metanosulfonato (mesilato), naftaleno-1,5-disulfonato (napadisilato), naftaleno-sulfonato (napsilato), nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato (difosfato, etc.), propionato, piroglutamato, salicilato, sebacato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato (tosilato), undecilenato, 1-hidroxi-2-naftoato, 2,2-dicloroacetato, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), 2-oxoglutarato, 4-acetamidobenzoato y 4-aminosalicilato.

- Pueden prepararse sales de los compuestos dados a conocer que contienen un ácido carboxílico u otro grupo funcional ácido mediante reacción con una base adecuada. Una sal farmacéuticamente aceptable de este tipo puede prepararse con una base que proporcione un catión farmacéuticamente aceptable, incluidas sales de metales alcalinos (especialmente sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (especialmente calcio y magnesio), sales de aluminio y sales de amonio, así como sales preparadas a partir de bases orgánicas fisiológicamente aceptables tales como trimetilamina, trietilamina, morfolina, piridina, piperidina, picolina, diciclohexilamina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, 2-hidroxietilamina, *bis*-(2-hidroxietil)amina, tri-(2-hidroxietil)amina, procaína, dibencipiperidina, deshidroabietilamina, *N,N'*-bisdeshidroabietilamina, glucamina, *N*-metilglucamina, colidina, colina, quinina, quinolina y aminoácidos básicos tales como lisina y arginina.
- La invención incluye dentro de su alcance todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas de las sales (por ejemplo, bromhidrato, dibromhidrato, fumarato, hemifumarato, etc.) de (*E*)-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida.
- Cuando un compuesto dado a conocer o su sal se nombra o se representa por su estructura, ha de entenderse que el compuesto o la sal, incluidos los solvatos (particularmente, hidratos) del mismo, puede existir en formas cristalinas, formas no cristalinas o una mezcla de las mismas. El compuesto o la sal, o los solvatos (particularmente, hidratos) del mismo, también pueden presentar polimorfismo (es decir, la capacidad de presentarse en diferentes formas cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas se conocen normalmente como "polimorfos". Ha de entenderse que la invención incluye todos los polimorfos de cualquier compuesto de esta invención, por ejemplo, todas las formas polimórficas de cualquier compuesto nombrado o representado por su estructura en el presente documento, incluidas cualquier sal y/o solvato del mismo (particularmente, hidratos).
- Los polimorfos tienen la misma composición química pero difieren en el empaquetamiento, la disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, por tanto, pueden tener propiedades físicas diferentes tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos presentan normalmente puntos de fusión, espectros de IR y patrones de difracción de rayos X de polvo diferentes, que pueden usarse para la identificación. Se apreciará que pueden producirse diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones usadas en la cristalización/recristalización del compuesto. Las formas polimórficas pueden caracterizarse y diferenciarse usando varias técnicas analíticas convencionales, que incluyen, pero no se limitan a, patrones de difracción de rayos X de polvo (XRPD), espectros infrarrojos (IR), espectros Raman, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y resonancia magnética nuclear de estado sólido (SSNMR).
- El experto en la técnica apreciará que pueden formarse solvatos farmacéuticamente aceptables (particularmente, hidratos) de (*E*)-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, incluidos solvatos farmacéuticamente aceptables de una sal farmacéuticamente aceptable de (*E*)-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, cuando se incorporan moléculas de disolvente en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden incluir disolventes no acuosos tales como etanol, o pueden incluir agua como disolvente que se incorpora a la red cristalina. Los solvatos en los que el agua es el disolvente que se incorpora a la red cristalina se denominan normalmente "hidratos".
- La presente invención incluye dentro de su alcance todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas de sales y/o hidratos.
- Las sales y los solvatos (por ejemplo, hidratos e hidratos de sales) de los compuestos de la invención que son adecuados para su uso en medicina son aquellos en los que el contraión o disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Las sales que tienen contraíones no farmacéuticamente aceptables están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para su uso como productos intermedios en la preparación de otros compuestos de la invención.
- Normalmente, una sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse fácilmente usando un ácido o una base deseada según sea apropiado. La sal resultante puede cristalizar o precipitar de la disolución, o formarse por trituración, y puede recuperarse por filtración o por evaporación del disolvente.
- Debido a que los compuestos de esta invención están destinados para su uso en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que cada uno de ellos se proporciona preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos el 60 % pura, más adecuadamente al menos el 75 % pura y preferiblemente al menos el 85 % pura, especialmente al menos el 98 % pura (los % son en peso por peso). Pueden usarse preparaciones impuras de los compuestos para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas.

- La invención abarca todos los profármacos de los compuestos de esta invención, que tras la administración al receptor son capaces de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de esta invención, o un metabolito activo o residuo del mismo. Tales derivados son reconocibles por los expertos en la técnica, sin una experimentación excesiva. No obstante, se hace referencia a la enseñanza de Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5^a edición, vol. 5 1: Principles and Practice, que se incorpora en el presente documento como referencia en el grado de la enseñanza de tales derivados.
- Ha de entenderse además que la presente invención incluye dentro de su alcance todas las formas tautoméricas o isoméricas de cualquier forma de base libre de los compuestos de esta invención, así como todas las posibles formas 10 de sal estequiométricas y no estequiométricas. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades y trastornos en los que la modulación de STING es beneficiosa. Tales enfermedades y trastornos mediados por STING incluyen inflamación, enfermedades alérgicas y autoinmunitarias, enfermedades infecciosas, cáncer y síndromes precancerosos. Los compuestos de la invención también son útiles como composición 15 inmunogénica o adyuvante de vacunas. Por consiguiente, esta invención se refiere a compuestos de la invención para su uso en la modulación de STING que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de la invención.
- Un aspecto de la invención proporciona compuestos de la invención para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades y trastornos mediados por STING, en los que el agonismo de STING es beneficioso. Las enfermedades/trastornos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, cáncer, enfermedad infecciosa (por 20 ejemplo, VIH, VHB, VHC, VPH y gripe), adyuvante de vacuna.
- En una realización, esta invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en terapia. Esta invención también proporciona (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma para su uso terapéutico. Esta invención proporciona particularmente (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma para su uso en el tratamiento de una enfermedad 25 o trastorno mediado por STING.
- En una realización adicional de la invención, se proporciona una composición que comprende (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma para su uso como adyuvante de vacuna. Por tanto, se proporciona también una composición 30 inmunogénica o adyuvante de vacuna que comprende (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma.
- En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por STING y/o para su uso como una composición inmunogénica o un adyuvante de vacuna. En otra realización, esta invención proporciona (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma para su uso en la mejora de una lesión o daño 40 orgánico sostenido como resultado de una enfermedad o trastorno mediado por STING.
- La divulgación proporciona el uso de (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma, en la fabricación de una vacuna. La divulgación proporciona además el uso de (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma para la fabricación de una 45 composición inmunogénica que comprende un antígeno o composición antigénica, para el tratamiento o la prevención de una enfermedad. La divulgación proporciona además el uso de (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida o un tautómero de la misma, o una sal 50

farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma para la fabricación de una composición de vacuna que comprende un antígeno o composición antigénica, para el tratamiento o la prevención de una enfermedad.

- En una realización, esta invención se refiere a (*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma para su uso en el tratamiento de inflamación.
- En una realización, esta invención se refiere a (*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma para su uso en el tratamiento de una enfermedad alérgica.
- En una realización, esta invención se refiere a (*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria.
- En una realización, esta invención se refiere a (*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma para su uso en el tratamiento de una enfermedad infecciosa.
- En una realización, esta invención se refiere a (*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma para su uso en el tratamiento de una infección por VIH en un ser humano. En una realización, esta invención se refiere a (*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma para su uso en el tratamiento de una infección por VIH, en un ser humano que tiene o corre el riesgo de tener la infección. En otra realización, esta invención se refiere a (*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma para su uso en el tratamiento de una infección por VHC en un ser humano. En una realización, esta invención se refiere a (*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma para su uso en el tratamiento de una infección por VHC, en un ser humano que tiene o corre el riesgo de tener la infección.
- En una realización, esta invención se refiere a (*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma para su uso en el tratamiento de gripe en un ser humano. En una realización, esta invención se refiere a (*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma para su uso en el tratamiento de gripe, en un ser humano que tiene o corre el riesgo de tener la infección.
- En una realización, esta invención se refiere a (*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma para su uso en el tratamiento de una infección por el virus del papiloma humano (VPH) en un

ser humano. En una realización, esta invención se refiere a (E)-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma para su uso en el tratamiento de una infección por VPH, en un ser humano que tiene o corre el riesgo de tener la infección.

Tal como se usan en el presente documento, los términos "cáncer", "neoplasia" y "tumor" se usan indistintamente y, en forma o bien singular o bien plural, se refieren a células que han experimentado una transformación maligna que las vuelve patológicas para el organismo huésped. Las células cancerosas primarias pueden distinguirse fácilmente de las células no cancerosas mediante técnicas bien establecidas, particularmente examen histológico. La definición de una célula cancerosa, tal como se usa en el presente documento, incluye no solo una célula cancerosa primaria, sino cualquier célula derivada de un ancestro de una célula cancerosa. Esto incluye células cancerosas metastatizadas y cultivos *in vitro* y líneas celulares derivadas de células cancerosas. Cuando se hace referencia a un tipo de cáncer que normalmente se manifiesta como un tumor sólido, un tumor "detectable clínicamente" es uno que es detectable basándose en la masa tumoral; por ejemplo, mediante procedimientos tales como tomografía computarizada (TC), obtención de imágenes por resonancia magnética (RMN), rayos X, ultrasonidos o palpación en el examen físico, y/o que es detectable debido a la expresión de uno o más antígenos específicos de cáncer en una muestra que obtenible de un paciente. Los tumores pueden ser un cáncer hematopoyético (o sanguíneo o hematológico o relacionado con la sangre), por ejemplo, cánceres derivados de células sanguíneas o células inmunitarias, que pueden denominarse "tumores líquidos". Los ejemplos específicos de afecciones clínicas basadas en tumores hematológicos incluyen leucemias tales como leucemia mielocítica crónica, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica crónica y leucemia linfocítica aguda; tumores malignos de células plasmáticas tales como mieloma múltiple, MGUS y macroglobulinemia de Waldenstrom; linfomas tales como linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin; y similares.

El cáncer puede ser cualquier cáncer en el que esté presente un número anómalo de blastocitos o una proliferación celular no deseada o que se diagnostique como un cáncer hematológico, incluidos tumores malignos tanto linfoides como mieloídes. Los tumores malignos mieloídes incluyen, pero no se limitan a, leucemia mieloide (o mielocítica, mielógena o mieloblástica) aguda (indiferenciada o diferenciada), leucemia promieloide (o promielocítica, promielogénica o promieloblástica) aguda, leucemia mielomonocítica (o mielomonoblástica) aguda, leucemia monocítica (o monoblástica) aguda, eritroleucemia y leucemia megacariocítica (o megacarioblástica). Estas leucemias pueden denominarse leucemia mieloide (o mielocítica o mielógena) aguda (AML). Los tumores malignos mieloídes también incluyen trastornos mieloproliferativos (MPD) que incluyen, pero no se limitan a, leucemia mielógena (o mieloide) crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), trombocitemia esencial (o trombocitosis) y policitemia vera (PCV). Los tumores malignos mieloídes también incluyen mielodisplasia (o síndrome mielodisplásico o MDS), que puede denominarse anemia refractaria (RA), anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB) y anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (RAEBT); así como mielofibrosis (MFS) con o sin metaplasia mieloide agnogénica.

Los cánceres hematopoyéticos también incluyen tumores malignos linfoides, que pueden afectar a los ganglios linfáticos, el bazo, la médula ósea, la sangre periférica y/o sitios extraganglionares. Los cánceres linfoides incluyen tumores malignos de células B, que incluyen, pero no se limitan a, linfomas no Hodgkin de células B (B-NHL). Los B-NHL pueden ser indolentes (o de bajo grado), de grado intermedio (o agresivos) o de alto grado (muy agresivos). Los linfomas de células B indolentes incluyen linfoma folicular (FL); linfoma linfocítico pequeño (SLL); linfoma de la zona marginal (MZL) que incluye MZL nodal, MZL extranodal, MZL esplénico y MZL esplénico con linfocitos vellosos; linfoma linfoplasmocitario (LPL); y linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT o zona marginal extraganglionar). Los B-NHL de grado intermedio incluyen linfoma de células del manto (MCL) con o sin implicación leucémica, linfoma de células grandes difuso (DLBCL), linfoma de células grandes folicular (o grado 3 o grado 3B) y el linfoma mediastínico primario (PML). Los B-NHL de alto grado incluyen linfoma de Burkitt (BL), linfoma similar a Burkitt, linfoma de células pequeñas no hendidas (SNCCL) y linfoma linfoblástico. Otros B-NHL incluyen linfoma inmunoblástico (o inmunocitoma), linfoma de efusión primaria, linfomas asociados a VIH (o relacionados con el SIDA) y linfoma o trastorno linfoproliferativo posterior al trasplante (PTLD). Los tumores malignos de células B también incluyen, pero no se limitan a, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia prolinfocítica (PLL), macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), tricoleucemia (HCL), leucemia de linfocitos granulares grandes (LGL), leucemia linfoide (o linfocítica o linfoblástica) aguda y enfermedad de Castleman. El NHL también puede incluir linfoma no Hodgkin de células T (T-NHL), que incluye, pero no se limitan a, linfoma no Hodgkin de células T no especificado de otra forma (NOS), linfoma de células T periférico (PTCL), linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), trastorno linfoide angioinmunoblastico (AILD), linfoma de células T/células citolíticas naturales (NK) nasales, linfoma gamma/delta, linfoma cutáneo de células T, micosis fungoide y síndrome de Sezary.

Los cánceres hematopoyéticos también incluyen linfoma (o enfermedad) de Hodgkin, incluido linfoma de Hodgkin clásico, linfoma de Hodgkin esclerosante nodular, linfoma de Hodgkin de celularidad mixta, linfoma de Hodgkin con predominio de linfocitos (LP), linfoma de Hodgkin con LP nodular y linfoma de Hodgkin con agotamiento de linfocitos. Los cánceres hematopoyéticos también incluyen enfermedades de células plasmáticas o cánceres tales como mieloma múltiple (MM), incluido MM latente, gammapatía monoclonal de significación indeterminada (o desconocida

- o poco clara) (MGUS), plasmocitoma (óseo, extramedular), linfoma linfoplasmocitario (LPL), macroglobulinemia de Waldenstrom, leucemia de células plasmáticas y amiloidosis primaria (AL). Los cánceres hematopoyéticos también pueden incluir otros cánceres de células hematopoyéticas adicionales, incluidos leucocitos polimorfonucleares (o neutrófilos), basófilos, eosinófilos, células dendríticas, plaquetas, eritrocitos y células citolíticas naturales. Los tejidos que incluyen células hematopoyéticas denominados en el presente documento "tejidos de células hematopoyéticas" incluyen médula ósea; sangre periférica; timo; y tejidos linfoides periféricos, tales como bazo, ganglios linfáticos, tejidos linfoides asociados con la mucosa (tales como los tejidos linfoides asociados al intestino), amígdalas, placas de Peyer y apéndice, y tejidos linfoides asociados con otras mucosas, por ejemplo, los revestimientos bronquiales.
- 5 10 En una realización, esta invención se refiere a (*E*)-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carboxamida o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma para uso en el tratamiento del cáncer y síndromes precancerosos.
- 15 20 25 Las enfermedades autoinmunitarias asociadas incluyen, pero no se limitan a, vasculitis asociada a STING con inicio en la infancia (SAVI), síndrome de Aicardi Goutieres (AGS), perniosis lúpica, ataxia telangiectasia (también denominada síndrome de Louis-Bar), vasculopatía retiniana con leucodistrofia cerebral (RCVL), lupus eritematoso sistémico (SLE), lupus cutáneo, nefritis lúpica, psoriasis, diabetes mellitus, incluida diabetes mellitus insulinodependiente (IDDM), dermatomiositis, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), SIDA, polimiositis, esclerosis sistémica (escleroderma) y síndrome de Sjögren (SS), artritis reumatoide, artritis psoriásica, poliartritis, miastenia grave, poliarteritis nudosa, vasculitis, vasculitis cutánea, vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANCA), púrpura de Henoch-Schonlein, hepatitis autoinmunitaria, colangitis esclerosante primaria, granulomatosis de Wegener, poliangitis microscópica, enfermedad de Behcet, espondilitis, arteritis de células gigantes, polimalgia reumática, fenómeno de Raynaud, cirrosis biliar primaria, angitis primaria del sistema nervioso central, poliangitis microscópica, neuromielitis óptica y enfermedad mixta del tejido conjuntivo.

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

Cuando se produce como parte de una respuesta inmunitaria a una infección o como una respuesta aguda a un traumatismo, la inflamación puede ser beneficiosa y normalmente es autolimitante. Sin embargo, la inflamación puede ser perjudicial en diversas condiciones. Esto incluye la producción de una inflamación excesiva en respuesta a agentes infecciosos, lo que puede conducir a daño orgánico significativo y muerte (por ejemplo, en el contexto de un síndrome séptico). Además, la inflamación crónica es generalmente perjudicial y está en la raíz de numerosas enfermedades crónicas, provocando daños graves e irreversibles en los tejidos. En tales entornos, la respuesta inmunitaria a menudo se dirige contra los tejidos propios (autoinmunidad), aunque las respuestas crónicas a entidades extrañas también pueden conducir a daño por proximidad en los tejidos propios.

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

50 55 Los compuestos de esta invención pueden usarse para tratar la inflamación de cualquier tejido y órgano del cuerpo, incluida la inflamación musculoesquelética, inflamación vascular, inflamación neural, inflamación del sistema digestivo, inflamación ocular, inflamación del sistema reproductivo y otras inflamaciones, tal como se ejemplifica a continuación.

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

60 La inflamación ocular se refiere a la inflamación de cualquier estructura del ojo, incluidos los párpados. Los ejemplos

de inflamación ocular que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen blefaritis, blefarocalasia, conjuntivitis, dacrioadenitis, queratitis, queratoconjuntivitis seca (ojo seco), escleritis, triquiasis y uveítis.

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

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

10 10 Los ejemplos de afecciones inflamatorias del sistema digestivo que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen colangitis, colecistitis, enteritis, enterocolitis, gastritis, gastroenteritis, enfermedad inflamatoria del intestino (tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), ileítes y proctitis.

15 15 Los ejemplos de afecciones inflamatorias del sistema reproductivo que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen cervicitis, corioamnionitis, endometritis, epididimitis, onfalitis, ooforitis, orquitis, salpingitis, absceso tubo-ovárico, uretritis, vaginitis, vulvitis y vulvodinia.

20 20 Los compuestos de esta invención pueden usarse para tratar afecciones autoinmunitarias que tienen un componente inflamatorio. Tales afecciones incluyen alopecia aguda diseminada universal, enfermedad de Behcet, enfermedad de Chagas, vasculitis asociada a STING con inicio en la infancia (SAVI), síndrome de Aicardi Goutieres (AGS), perniosis lúpica, ataxia telangiectasia (también denominada síndrome de Louis-Bar), vasculopatía retiniana con leucodistrofia cerebral (RCVL), vasculitis asociada a ANCA, síndrome de fatiga crónica, disautonomía, encefalomielitis, espondilitis anquilosante, anemia aplásica, hidradenitis supurativa, hepatitis autoinmunitaria, ooforitis autoinmunitaria, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus de tipo 1, arteritis de células gigantes, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Grave, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Hashimoto, púrpura de Henoch-Schonlein, enfermedad de Kawasaki, lupus eritematoso, colitis microscópica, poliarteritis microscópica, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome opsoclono-mioclono, neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo, poliarteritis nudosa, polimialgia, artritis reumatoide, síndrome de Reiter, síndrome de Sjogren, artritis temporal, granulomatosis de Wegener, anemia hemolítica autoinmunitaria caliente, cistitis intersticial, enfermedad de Lyme, morfea, psoriasis, sarcoidosis, sarcoidermia, colitis ulcerosa y vitíligo.

25 30 35 Los compuestos de esta invención pueden usarse para tratar enfermedades de hipersensibilidad mediada por células T que tienen un componente inflamatorio. Tales afecciones incluyen hipersensibilidad de contacto, dermatitis de contacto (incluida la debida a la hiedra venenosa), urticaria, alergias cutáneas, alergias respiratorias (alergia al polen, rinitis alérgica) y enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca).

40 45 50 55 Otras afecciones inflamatorias que pueden tratarse con los compuestos de esta invención incluyen, por ejemplo, apendicitis, dermatitis, dermatomiositis, endocarditis, fibrositis, gingivitis, glositis, hepatitis, hidradenitis supurativa, iritis, laringitis, mastitis, miocarditis, nefritis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, neumonitis, prostatitis, pielonefritis y estomatitis, rechazo de trasplante (que implica a órganos tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas (por ejemplo, células de los islotes), médula ósea, córnea, intestino delgado, aloinjertos de piel, homoinjertos de piel y xenoinjertos de válvulas cardíacas, enfermedad del suero y enfermedad de injerto contra huésped), pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de Sezary, hiperplasia suprarrenal congénita, tiroiditis no supurativa, hipercalcemia asociada con cáncer, pénfigo, dermatitis ampollosa herpetiforme, eritema multiforme grave, dermatitis exfoliativa, dermatitis seborreica, rinitis alérgica estacional o perenne, asma bronquial, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, conjuntivitis alérgica, queratitis, herpes zoster oftálmico, iritis e iridociclitis, coriorretinitis, neuritis óptica, sarcoidosis sintomática, quimioterapia contra la tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada, púrpura trombocitopénica idiopática en adultos, trombocitopenia secundaria en adultos, anemia hemolítica adquirida (autoinmunitaria), leucemia y linfomas en adultos, leucemia aguda de la infancia, enteritis regional, vasculitis autoinmunitaria, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rechazo de trasplantes de órganos sólidos, síndrome séptico. Los tratamientos preferidos incluyen el tratamiento del rechazo de trasplantes, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, diabetes de tipo 1, asma, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, enfermedad pulmonar crónica e inflamación que acompaña a afecciones infecciosas (por ejemplo, síndrome séptico). En una realización, los compuestos de esta invención pueden usarse para tratar el asma.

60 Los ejemplos de enfermedades y afecciones cancerosas en las que los compuestos de esta invención pueden tener efectos antitumorales potencialmente beneficiosos incluyen, pero no se limitan a, cánceres del pulmón, huesos, páncreas, piel, cabeza, cuello, útero, ovarios, estómago, colon, mama, esófago, intestino delgado, intestino, sistema endocrino, glándula tiroides, glándula paratiroides, glándula suprarrenal, uretra, próstata, pene, testículos, uréter, vejiga, riñón o hígado; cáncer rectal; cáncer de la región anal; carcinomas de las trompas de Falopio, endometrio, cuello uterino, vagina, vulva, pelvis renal, célula renal; sarcoma de tejido blando; mixoma; rabdomioma; fibroma;

lipoma; teratoma; colangiocarcinoma; hepatoblastoma; angiosarcoma; hemangioma; hepatoma; fibrosarcoma; condrosarcoma; mieloma; leucemia crónica o aguda; linfomas linfocíticos; linfoma primario del SNC; neoplasias del SNC; tumores del eje espinal; carcinomas de células escamosas; sarcoma sinovial; mesoteliomas pleurales malignos; glioma de tronco encefálico; adenoma hipofisario; adenoma bronquial; hamartoma condromatoso; mesotelioma; enfermedad de Hodgkin o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

Adecuadamente, la presente invención se refiere a compuestos de la invención para su uso en el tratamiento o la disminución de la gravedad de cánceres seleccionados del grupo que consiste en cerebro (gliomas), glioblastomas, astrocitomas, glioblastoma multiforme, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, cabeza y cuello, riñón, hígado, melanoma, ovario, pancreático, adenocarcinoma, adenocarcinoma ductal, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células acinares, glucagonoma, insulinoma, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes del hueso, tiroides, leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, tricoleucemia, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia linfoblástica de células T aguda, plasmocitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de células T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de vulva, cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, cáncer renal, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de glándulas salivales, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de boca, GIST (tumor del estroma gastrointestinal) y cáncer testicular. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar tumores sólidos o líquidos. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar sarcoma, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gastroesofágico, melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma de células renales de células claras (RCC), linfomas, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN), carcinoma hepatocelular (HCC) y/o linfoma no Hodgkin (NHL). Adecuadamente, la presente invención se refiere a un método para tratar o disminuir la gravedad de síndromes precancerosos en un mamífero, incluido un ser humano, en el que el síndrome precanceroso se selecciona de: neoplasia intraepitelial cervical, gammaglobulina monoclonal de significación desconocida (MGUS), síndrome mielodisplásico, anemia aplásica, lesiones cervicales, nevos cutáneos (pre-melanoma), neoplasia prostática intraepitelial (intraductal) (PIN), carcinoma ductal *in situ* (DCIS), pólipos de colon y hepatitis grave o cirrosis.

En un aspecto, el ser humano tiene un tumor sólido. En un aspecto, el tumor se selecciona de cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, melanoma, carcinoma de células renales (RCC), cáncer de esófago, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de ovario y cáncer pancreático. En un aspecto, el ser humano tiene uno o más de los siguientes: cáncer colorrectal (CRC), esofágico, de cuello uterino, de vejiga, de mama, de cabeza y cuello, de ovario, melanoma, carcinoma de células renales (CRC), EC de células escamosas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, mesotelioma y cáncer de próstata. En otro aspecto, el ser humano tiene un tumor líquido tal como linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), mieloma múltiple, leucemia linfoblástica crónica (CLL), linfoma folicular, leucemia mieloide aguda y leucemia mielógena crónica.

En una realización, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de cánceres de piel (por ejemplo, cáncer de piel distinto de melanoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales) o queratosis actínica. Además de un efecto de campo para eliminar cánceres de piel superficiales, los compuestos de la presente invención pueden prevenir el desarrollo de cánceres de piel posteriores y queratosis actínica premaligna en pacientes tratados.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de una o más enfermedades que afectan a los mamíferos que se caracterizan por la proliferación celular en el área de los trastornos asociados con la neovascularización y/o la permeabilidad vascular, incluidos los trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos, incluida la artritis (artritis reumatoide) y reestenosis; trastornos fibróticos que incluyen cirrosis hepática y aterosclerosis; los trastornos proliferativos de células mesangiales incluyen glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, retinopatías proliferativas, rechazo de trasplantes de órganos y glomerulopatías; y los trastornos metabólicos incluyen psoriasis, diabetes mellitus, curación de heridas crónicas, inflamación y enfermedades neurodegenerativas.

Los compuestos de esta invención pueden usarse para tratar enfermedades neurodegenerativas. Los ejemplos de enfermedades neurodegenerativas incluyen, pero no se limitan a, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

Los compuestos de esta invención pueden usarse para tratar una enfermedad infecciosa, que es cualquier enfermedad provocada por o coincidente con una infección por un patógeno. Los patógenos se definen ampliamente como cualquier especie de organismo que es extraño para el entorno de un tejido humano. Los patógenos comunes que provocan enfermedades incluyen bacterias (muchas como la TB), virus (muchos como VHB, VIH, gripe) y protozoos

- parásitos (como *P. falciparum* que provoca la malaria). Los compuestos de esta invención pueden usarse para tratar enfermedades infecciosas derivadas de bacterias, tales como la infección por TB (*Mycobacterium tuberculosis*), *Chlamydia*, infección por tularemia (*Francisella tularensis*), infección por *Plasmodium* o infecciones por virus de ADN o ARN. Los compuestos de esta invención pueden usarse para tratar enfermedades infecciosas derivadas de las 5 familias de virus de ADN: *Herpesviridae* (virus del herpes simple 1, virus asociado al sarcoma de Kaposi y virus de Epstein-Barr), *Papillomaviridae* (virus del papiloma humano), *Adenovirus* y *Hepadnaviridae* (virus de la hepatitis B). Los ejemplos de familias de virus de ARN incluyen *Retroviridae* (virus de la inmunodeficiencia humana), *Flaviviridae* (virus del dengue, virus de la hepatitis C), *Orthomyxoviridae* (gripe) y *Coronaviridae* (coronavirus humano y coronavirus de SARS).
- 10 Los compuestos de esta invención pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Como moduladores de la respuesta inmunitaria, los compuestos de esta invención también pueden usarse en monoterapia o usarse en combinación con otro agente terapéutico en el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que la modulación de STING es beneficiosa. Las terapias de combinación según la presente invención comprenden, por tanto, la administración de (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma y al menos otro agente terapéuticamente activo. En una realización, las terapias de combinación según la 15 presente invención comprenden la administración de al menos (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma y al menos otro agente terapéutico. Pueden 20 administrarse (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida o un tautómero de la misma, sales farmacéuticamente aceptables de la misma e hidratos de la misma y el/los otro(s) agente(s) terapéutico(s) juntos en una sola composición farmacéutica o por separado y, cuando se 25 administran por separado, esto puede producirse simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden. Las cantidades de (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma, y el/los otro(s) 30 agente(s) terapéutico(s) y los momentos relativos de administración se seleccionarán con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado. Por tanto, en un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma, junto con uno o más de otros 35 agentes terapéuticos.
- Puede usarse (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos que pueden ser útiles en la prevención o el 40 tratamiento de una enfermedad alérgica, enfermedad inflamatoria o enfermedad autoinmunitaria, por ejemplo; inmunoterapia antigénica, antihistamínicos, esteroides, AINE, broncodilatadores (por ejemplo agonistas beta 2, agonistas adrenérgicos, agentes anticolinérgicos, teofilina), metotrexato, moduladores de leucotrienos y agentes similares; terapia con anticuerpos monoclonales tales como anti-IgE, anti-TNF, anti-IL-5, anti-IL-6, anti-IL-12, anti-IL-1 45 y agentes similares; terapias de receptores, por ejemplo, etanercept y agentes similares; inmunoterapias no específicas de antígeno (por ejemplo, interferón u otras citocinas/quimiocinas, moduladores de receptores de citocinas/quimiocinas, agonistas o antagonistas de citocinas, agonistas de TLR y agentes similares).
- 50 Puede usarse (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, tautómeros de la misma, sales farmacéuticamente aceptables de la misma e hidratos de la misma en combinación con radioterapia y/o cirugía y/o al menos otro agente terapéutico que puede ser útil en el tratamiento del cáncer y síndromes precancerosos. En la combinación puede usarse cualquier agente antineoplásico que tenga actividad frente a un tumor susceptible que esté tratándose. Los agentes antineoplásicos típicos útiles incluyen, pero no se limitan a, agentes antimicrotúbulos tales como diterpenoides y alcaloides de la vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; agentes antibióticos tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos antifolato; 55 inhibidores de topoisomerasa I tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de rutas de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis de tirosina no receptores; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; inhibidores de la señalización del ciclo celular; agentes inmunooncológicos y agentes inmunoestimuladores.
- 60

Los agentes antimicrotúbulos o antimitóticos son agentes específicos de fase activos contra los microtúbulos de las células tumorales durante la fase M o de mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de agentes antimicrotúbulos incluyen, pero no se limitan a, diterpenoides y alcaloides de la vinca.

- 5 Los diterpenoides, que se derivan de fuentes naturales, son agentes anticancerígenos específicos de fase que funcionan en las fases G₂/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad de β-tubulina de los microtúbulos, al unirse con esta proteína. El desensamblaje de la proteína parece estar entonces inhibido deteniéndose la mitosis y siguiendo muerte celular. Los ejemplos de diterpenoides incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel y su análogo docetaxel.
- 10 El paclitaxel, 5β,20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona, 4,10-diacetato, 2-benzoato, 13-éster con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto de diterpeno natural aislado del árbol tejo del Pacífico, *Taxus brevifolia*, y está disponible comercialmente como una disolución inyectable TAXOL®. Es un miembro de la familia de taxanos de los terpenos. El paclitaxel se ha aprobado para uso clínico en el tratamiento del cáncer de ovario refractario en los Estados Unidos (Markman *et al.*, Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire *et al.*, Ann. Intern. Med., 111:273, 1989) y para el tratamiento del cáncer de mama (Holmes *et al.*, J. Natl. Cancer Inst., 83:1797, 1991). Es un posible candidato para el tratamiento de neoplasias en la piel (Einzig *et al.*, Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) y carcinomas de cabeza y cuello (Forastire *et al.*, Sem. Oncol., 20:56, 1990). El compuesto también muestra potencial para el tratamiento de la enfermedad renal poliquística (Woo *et al.*, Nature, 368:750, 1994), cáncer de pulmón y malaria. El tratamiento de pacientes con paclitaxel da como resultado la supresión de la médula ósea (múltiples linajes celulares, Ignoff, R. J. *et al.*, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998) relacionada con la duración de la dosificación por encima de una concentración umbral (50 nM) (Kearns, C. M. *et al.*, Seminars in Oncology, 3(6) págs. 16-23, 1995).
- 15 25 El docetaxel, (2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina, éster N-terc-butílico, 13-éster con 5β-20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona, 4-acetato, 2-benzoato, trihidrato; está disponible comercialmente como una disolución inyectable como TAXOTERE®. El docetaxel está indicado para el tratamiento del cáncer de mama. El docetaxel es un derivado semisintético del paclitaxel, q.v., preparado usando un precursor natural, 10-desacetil-bacatina III, extraída de la acícula del tejo europeo.
- 20 30 35 Los alcaloides de la vinca son agentes antineoplásicos específicos de fase derivados de la planta vincapervinca. Los alcaloides de la vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular uniéndose específicamente a la tubulina. En consecuencia, la molécula de tubulina unida es incapaz de polimerizarse en microtúbulos. Se cree que la mitosis se detiene en la metafase siguiendo muerte celular. Los ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, pero no se limitan a, vinblastina, vincristina y vinorelbina.
- 40 La vinblastina, sulfato de vincleucoblastina, está disponible comercialmente como VELBAN® como una disolución inyectable. Aunque tiene una posible indicación como terapia de segunda línea de diversos tumores sólidos, está indicada principalmente en el tratamiento del cáncer testicular y diversos linfomas, incluida la enfermedad de Hodgkin; y linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis de la vinblastina.
- 45 La vincristina, vincleucoblastina, 22-oxo-, sulfato, está disponible comercialmente como ONCOVIN® como una disolución inyectable. La vincristina está indicada para el tratamiento de leucemias agudas y también ha encontrado uso en regímenes de tratamiento para linfomas malignos de Hodgkin y no Hodgkin. La alopecia y los efectos neurológicos son los efectos secundarios más comunes de la vincristina y, en menor medida, se producen efectos de mielosupresión y mucositis gastrointestinal.
- 50 55 60 La vinorelbina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-C'-norvincleucoblastina, [R-(R*,R*)-2,3-dihidroxibutanodioato (1:2)(sal)], disponible comercialmente como una disolución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide de la vinca semisintético. La vinorelbina está indicada para su uso como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterápicos, tales como cisplatino, en el tratamiento de diversos tumores sólidos, particularmente cánceres de pulmón de células no pequeñas, de mama avanzado y de próstata refractario a hormonas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la vinorelbina.
- Los complejos de coordinación de platino son agentes anticancerígenos no específicos de fase, que interaccionan con el ADN. Los complejos de platino penetran en las células tumorales, experimentan acuación y forman entrecruzamientos intra e intercatenarios con el ADN, lo que provoca efectos biológicos adversos en el tumor. Los ejemplos de complejos de coordinación de platino incluyen, pero no se limitan a, oxaliplatino, cisplatino y carboplatino.
- El cisplatino, cis-diaminodicitropatino, está disponible comercialmente como PLATINOL® como una disolución inyectable. El cisplatino está indicado principalmente en el tratamiento del cáncer de ovario y testicular metastásico y del cáncer de vejiga avanzado.
- El carboplatino, platino, diamina [1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2)-O,O'], está disponible comercialmente como

PARAPLATIN® como una disolución inyectable. El carboplatino está indicado principalmente en el tratamiento de primera y segunda línea del carcinoma de ovario avanzado.

- Los agentes alquilantes son agentes anticancerígenos no específicos de fase y electrófilos fuertes. Normalmente, los 5 agentes alquilantes forman enlaces covalentes, por alquilación, con el ADN a través de restos nucleófilos de la molécula de ADN tales como grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxi, carboxilo e imidazol. Tal alquilación altera la función del ácido nucleico conduciendo a muerte celular. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, mostazas nitrogenadas tales como ciclofosfamida, melfalán y clorambucilo; sulfonatos de alquilo tales como busulfán; nitrosoureas tales como carmustina; y triazenos tales como dacarbazina.
- 10 La ciclofosfamida, 2-[bis(2-cloroethyl)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina, 2-óxido, monohidrato, está disponible comercialmente como una disolución inyectable o comprimidos como CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada para su uso como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterápicos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias.
- 15 El melfalán, 4-[bis(2-cloroethyl)amino]-L-fenilalanina, está disponible comercialmente como una disolución inyectable o comprimidos como ALKERAN®. El melfalán está indicado para el tratamiento paliativo de mieloma múltiple y carcinoma epitelial no resecable del ovario. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del melfalán.
- 20 El clorambucilo, ácido 4-[bis(2-cloroethyl)amino]bencenobutanoico, está disponible comercialmente como comprimidos LEUKERAN®. El clorambucilo está indicado para el tratamiento paliativo de leucemia linfática crónica y linfomas malignos tales como linfosarcoma, linfoma folicular gigante y enfermedad de Hodgkin.
- 25 El busulfán, dimetanosulfonato de 1,4-butanodiol, está disponible comercialmente como comprimidos MYLERAN®. El busulfán está indicado para el tratamiento paliativo de leucemia mielógena crónica.
- 30 La carmustina, 1,3-[bis(2-cloroethyl)-1-nitrosourea, está disponible comercialmente como viales individuales de material lipofilitizado como BiCNU®. La carmustina está indicada para el tratamiento paliativo como agente individual o en combinación con otros agentes para tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin.
- 35 La dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está disponible comercialmente como viales individuales de material como DTIC-Dome®. La dacarbazina está indicada para el tratamiento del melanoma maligno metastásico y para su uso en combinación con otros agentes para el tratamiento de segunda línea de enfermedad de Hodgkin.
- 40 Los antibióticos antineoplásicos son agentes no específicos de fase, que se unen o se intercalan con el ADN. Normalmente, tal acción da como resultado complejos de ADN estables o roturas de la hebra, lo que altera la función habitual de los ácidos nucleicos conduciendo a muerte celular. Los ejemplos de agentes antibióticos antineoplásicos incluyen, pero no se limitan a, actinomicinas tales como dactinomicina, antraciclinas tales como daunorubicina y doxorubicina; y bleomicinas.
- 45 La dactinomicina, también conocida como actinomicina D, está disponible comercialmente en forma inyectable como COSMEGEN®. La dactinomicina está indicada para el tratamiento de tumor de Wilms y rhabdomiosarcoma.
- 50 La daunorubicina, clorhidrato de (8S-cis-)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenodiona, está disponible comercialmente como una forma inyectable liposomal como DAUNOXOME® o como un inyectable como CERUBIDINE®. La daunorubicina está indicada para la inducción de remisión en el tratamiento de leucemia no linfocítica aguda y sarcoma de Kaposi asociado a VIH avanzado.
- 55 La doxorubicina, clorhidrato de (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicololil, 7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenodiona está disponible comercialmente como una forma inyectable como RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. La doxorubicina está indicada principalmente para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas.
- 60 La bleomicina, una mezcla de antibióticos glicopeptídicos citotóxicos aislados de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está disponible comercialmente como BLENOXANE®. La bleomicina está indicada como tratamiento paliativo, como agente individual o en combinación con otros agentes, de carcinoma de células escamosas, linfomas y carcinomas testiculares.
- Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, pero no se limitan a, epipodofilotoxinas. Las epipodofilotoxinas son

- agentes antineoplásicos específicos de fase derivados de la planta mandrágora. Las epipodofilotoxinas afectan normalmente a las células en las fases S y G₂ del ciclo celular al formar un complejo ternario con la topoisomerasa II y el ADN, lo que provoca roturas en las hebras de ADN. Las roturas de las hebras se acumulan y sigue muerte celular. Los ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero no se limitan a, etopósido y tenipósido.
- 5 El etopósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9[4,6-0-(R)-etilideno-β-D-glucopiranósido], está disponible comercialmente como una disolución inyectable o cápsulas como VePESID® y se conoce comúnmente como VP-16. El etopósido está indicado como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterápicos en el tratamiento de cánceres testicular y de pulmón de células no pequeñas.
- 10 El tenipósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9[4,6-0-(R)-tenilideno-β-D-glucopiranósido], está disponible comercialmente como una disolución inyectable como VUMON® y se conoce comúnmente como VM-26. El tenipósido está indicado como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterápicos en el tratamiento de leucemia aguda en niños.
- 15 15 Los agentes neoplásicos antimetabolitos son agentes antineoplásicos específicos de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular inhibiendo la síntesis de ADN o inhibiendo la síntesis de bases de purina o pirimidina y, de ese modo, limitando la síntesis de ADN. En consecuencia, la fase S no avanza y sigue muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mercaptopurina, tioguanina y gemcitabina.
- 20 20 El 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1H,3H) pirimidindiona, está disponible comercialmente como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo conduce a la inhibición de la síntesis de timidilato y también se incorpora tanto al ARN como al ADN. El resultado es, normalmente muerte celular. El 5-fluorouracilo está indicado como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterápicos en el tratamiento de carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen 5-fluorodesoxiuridina (floxuridina) y monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina.
- 25 25 La citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2 (1H)-pirimidinona, está disponible comercialmente como CYTOSAR-U® y se conoce comúnmente como Ara-C. Se cree que la citarabina presenta especificidad de fase celular en la fase S al inhibir el alargamiento de la cadena de ADN mediante la incorporación terminal de citarabina en la cadena de ADN en crecimiento. La citarabina está indicada como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterápicos en el tratamiento de leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicitidina (gemcitabina).
- 30 30 La mercaptopurina, 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona monohidrato, está disponible comercialmente como PURINETHOL®. La mercaptopurina presenta especificidad de fase celular en la fase S al inhibir la síntesis de ADN mediante un mecanismo aún no especificado. La mercaptopurina está indicada como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterápicos en el tratamiento de leucemia aguda. Un análogo de mercaptopurina útil es azatioprina.
- 35 35 La tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible comercialmente como TABLOID®. La tioguanina presenta especificidad de fase celular en la fase S al inhibir la síntesis de ADN mediante un mecanismo aún no especificado. La tioguanina está indicada como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterápicos en el tratamiento de leucemia aguda. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxinoniladenina (EHNA), fosfato de fludarabina y cladribina.
- 40 40 La gemcitabina, monoclorhidrato de 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (isómero β), está disponible comercialmente como GEMZAR®. La gemcitabina presente especificidad de fase celular en la fase S y al bloquear la progresión de las células a través del límite G1/S. La gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado y sola en el tratamiento del cáncer pancreático localmente avanzado.
- 45 45 El metotrexato, ácido N-[4][(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico, está disponible comercialmente como metotrexato sódico. El metotrexato presenta efectos de fase celular específicamente en la fase S al inhibir la síntesis, reparación y/o replicación del ADN a través de la inhibición del ácido dihidrofólico reductasa que se requiere para la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. El metotrexato está indicado como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterápicos en el tratamiento de coriocarcinoma, leucemia meníngea, linfoma no Hodgkin y carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga.
- 50 50 60 Las camptotecinas, incluidos camptotecina y derivados de camptotecina, están disponibles o en desarrollo como inhibidores de la topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de la topoisomerasa I. Los ejemplos de camptotecinas incluyen, pero no se limitan a, irinotecán, topotecán y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20-camtotecina descritas a continuación.

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

El topotecán HCl, clorhidrato de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3':4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14-(4H,12H)-diona, está disponible comercialmente como la disolución inyectable HYCAMTIN®. El topotecán es un derivado de la camptotecina que se une al complejo de topoisomerasa I - ADN e impide el religamiento de las roturas monocatenarias provocadas por la topoisomerasa I en respuesta a la tensión torsional de la molécula de ADN. El topotecán está indicado para el tratamiento de segunda línea de carcinoma metastásico del ovario y cáncer de pulmón de células pequeñas.

Las hormonas y los análogos hormonales son compuestos útiles para tratar cánceres en los que existe una relación entre la(s) hormona(s) y el crecimiento y/o falta de crecimiento del cáncer. Los ejemplos de hormonas y análogos hormonales útiles en el tratamiento del cáncer incluyen, pero no se limitan a, prednisona y prednisolona que son útiles en el tratamiento de linfoma maligno y leucemia aguda en niños; aminoglutetimida y otros inhibidores de la aromatasa tales como anastrozol, letrozol, vorozol y exemestano útiles en el tratamiento de carcinoma suprarrenal y carcinoma de mama hormonodependiente que contiene receptores de estrógeno; progestágenos tales como acetato de megestrol útil en el tratamiento de cáncer de mama hormonodependiente y carcinoma de endometrio; estrógenos y antiestrógenos tales como fulvestrant, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona y 5 α -reductasas tales como finasterida y dutasterida, útiles en el tratamiento carcinoma prostático e hipertrrofia prostática benigna; antiestrógenos tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, así como moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMS) tales como los descritos en las patentes estadounidenses n.^os 5.681.835, 5.877.219 y 6.207.716, útiles en el tratamiento de carcinoma de mama hormonodependiente y otros cánceres susceptibles; y hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y análogos de la misma que estimulan la liberación de hormona luteinizante (LH) y/o hormona estimulante del folículo (FSH) para el tratamiento de carcinoma prostático, por ejemplo, agonistas y antagonistas de LHRH tales como acetato de goserelina y luprolida.

Los inhibidores de rutas de transducción de señales son aquellos inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que provoca un cambio intracelular. Tal como se usa en el presente documento, este cambio es proliferación o diferenciación celular. Los inhibidores de la transducción de señales útiles en la presente invención incluyen inhibidores de tirosina cinasas receptoras, tirosina cinasas no receptoras, bloqueantes de dominios SH2/SH3, serina/treonina cinasas, fosfatidilinositol-3 cinasas, señalización de mioínositol y oncogenes Ras.

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

Las tirosina cinasas receptoras son proteínas transmembrana que tienen un dominio de unión a ligando extracelular, un dominio transmembrana y un dominio tirosina cinasa. Las tirosina cinasas receptoras están implicadas en la regulación del crecimiento celular y, generalmente, se denominan receptores de factores de crecimiento. Se ha mostrado que la activación inapropiada o descontrolada de muchas de estas cinasas, es decir, la actividad aberrante de receptores de factores de crecimiento de cinasa, por ejemplo, por sobreexpresión o mutación, da como resultado un crecimiento celular descontrolado. En consecuencia, la actividad aberrante de tales cinasas se ha vinculado con el crecimiento tisular maligno. En consecuencia, los inhibidores de dichas cinasas podrían proporcionar métodos de tratamiento del cáncer. Los receptores de factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr), receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFr), erbB2, erbB4, ret, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFr), tirosina cinasa con dominios de tipo inmunoglobulina y de homología a factor de crecimiento epidérmico (TIE-2), receptor del factor de crecimiento de insulina-I (IGFI), factor estimulante de colonias de macrófagos (cfms), BTK, ckit, cmet, receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptores de Trk (TrkA, TrkB y TrkC), receptores de efrina (eph) y el protooncogén RET. Varios inhibidores de receptores de crecimiento están en desarrollo e incluyen antagonistas de ligandos, anticuerpos, inhibidores de tirosina cinasa y oligonucleótidos antisentido. Se describen receptores de factores de crecimiento y agentes que inhiben la función de receptores de factores de crecimiento, por ejemplo, en Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818; Shawver *et al.* DDT vol. 2, n.^o 2, febrero de 1997; y Loft, F. J. *et al.*, "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul y Kerr, David, CRC press 1994, Londres.

Las tirosina cinasas, que no son cinasas receptoras de factores de crecimiento, se denominan tirosina cinasas no

- receptoras. Las tirosina cinasas no receptoras útiles en la presente invención, que son dianas o posibles dianas de fármacos anticancerígenos, incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (cinasa de adhesión focal), tirosina cinasa de Brutons y Bcr-Abl. Tales cinasas no receptoras y agentes que inhiben la función de tirosina cinasas no receptoras se describen en Sinh, S. y Corey, S.J., (1999) *Journal of Hematology and Stem Cell Research* 8 (5): 465 - 80; y Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) *Annual review of Immunology*. 15: 371-404.
- Los bloqueantes de dominios SH2/SH3 son agentes que alteran la unión de los dominios SH2 o SH3 en una variedad de enzimas o proteínas adaptadoras, incluidas la subunidad p85 de PI3-K, cinasas de la familia Src, moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2) y Ras-GAP. Se comentan los dominios SH2/SH3 como dianas para fármacos anticancerígenos en Smithgall, T.E. (1995), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 34(3) 125-32.
- Inhibidores de serina/treonina cinasas, incluidos bloqueantes de la cascada de MAP cinasas, que incluyen bloqueantes de Raf cinasas (rafk), cinasas reguladas por mitógeno o señales extracelulares (MEK) y cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK); y bloqueantes de miembros de la familia de proteína cinasa C que incluyen bloqueantes de PKC (alfa, beta, gamma, épsilon, mu, lambda, iota, zeta). Familia de IκB cinasas (IKKa, IKKb), cinasas de la familia PKB, miembros de la familia de cinasas akt y cinasas receptoras de TGF beta. Tales serina/treonina cinasas e inhibidores de las mismas se describen en Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), *Journal of Biochemistry*. 126 (5) 799-803; Brodt, P, Samani, A. y Navab, R. (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) *Cancer Surveys*. 27:41-64; Philip, P.A. y Harris, A.L. (1995), *Cancer Treatment and Research*. 78: 3-27, Lackey, K. et al. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226; patente estadounidense n.º 6.268.391; y Martinez-lacaci, L., et al., *Int. J. Cancer* (2000), 88(1), 44-52.
- También son útiles en la presente invención inhibidores de los miembros de la familia de fosfotidilinositol-3 cinasa, incluidos los bloqueantes de PI3-cinasa, ATM, DNA-PK y Ku. Tales cinasas se comentan en Abraham, R. T. (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29 (7):935-8; y Zhong, H. et al., *Cancer res*, (2000) 60(6), 1541-1545
- También son útiles en la presente invención inhibidores de la señalización de mioinositol tales como bloqueantes de fosfolipasa C y análogos de mioinositol. Tales inhibidores de señales se describen en Powis, G. y Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman y David Kerr, CRC press 1994, Londres.
- Otro grupo de inhibidores de rutas de transducción de señales son los inhibidores del oncogén Ras. Tales inhibidores incluyen inhibidores de farnesiltransferasa, geranil-geranil transferasa y CAAX proteasas, así como oligonucleótidos antisentido, ribozimas e inmunoterapia. Se ha mostrado que tales inhibidores bloquean la activación de ras en células que contienen ras mutante de tipo natural, actuando de ese modo como agentes antiproliferación. La inhibición del oncogén Ras se comenta en Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8; Ashby, M. N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99 - 102; y *BioChim. Biophys. Acta*, (19899) 1423(3): 19-30.
- Tal como se mencionó anteriormente, los antagonistas de anticuerpos frente a la unión de ligandos de cinasas receptoras también pueden servir como inhibidores de la transducción de señales. Este grupo de inhibidores de rutas de transducción de señales incluye el uso de anticuerpos humanizados frente al dominio de unión a ligando extracelular de las tirosina cinasas receptoras. Por ejemplo, el anticuerpo específico Imclone C225 EGFR (véase Green, MC et al., 45 Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, *Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26(4), 269-286); anticuerpo frente a erbB2 Herceptin® (véase Tyrosine Kinase Signaling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, *Breast cancer Res.*, 2000, 2(3), 176-183); y anticuerpo específico de VEGFR2 2CB (véase Brekken, R. A. et al., Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice, *Cancer Res.* (2000) 60, 5117-5124).
- Los agentes terapéuticos antiangiogénicos que incluyen inhibidores de la angiogénesis de MEK no receptora también pueden ser útiles. Agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo anti-factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab [Avastin™], y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$, endostatina y angiostatina).
- Agentes usados en regímenes inmunoterapéuticos también pueden ser útiles en combinación con los compuestos de la invención. Enfoques de inmunoterapia, incluidos, por ejemplo, enfoques *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como la transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, enfoques para disminuir la energía de las células T, enfoques que usan células inmunitarias transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocinas, enfoques que usan líneas de células tumorales transfectadas con citocinas y enfoques que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

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

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

En una realización, la combinación de la presente invención comprende un compuesto de la invención y al menos un 15 agente antineoplásico seleccionado de agentes antimicrotúbulos, complejos de coordinación de platino, agentes alquilantes, agentes antibióticos, inhibidores de la topoisomerasa II, antimetabolitos, inhibidores de la topoisomerasa I, hormonas y análogos hormonales, inhibidores de rutas de transducción de señales, inhibidores de la angiogénesis de tirosina MEK no receptora, agentes immunoterapéuticos, agentes proapoptóticos e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

20 En una realización, la combinación de la presente invención comprende un compuesto de la invención y al menos un agente antineoplásico que es un agente antimicrotúbulos seleccionado de diterpenoides y alcaloides de la vinca.

En una realización adicional, al menos un agente antineoplásico es un diterpenoide. En una realización adicional, al 25 menos un agente antineoplásico es un alcaloide de la vinca.

25 En una realización, la combinación de la presente invención comprende un compuesto de la invención y al menos un agente antineoplásico, que es un complejo de coordinación de platino.

En otra realización, al menos un agente antineoplásico es paclitaxel, carboplatino o vinorelbina. En una realización adicional, al menos un agente antineoplásico es carboplatino. En una realización adicional, al menos un agente 30 antineoplásico es vinorelbina. En una realización adicional, al menos un agente antineoplásico es paclitaxel. En una realización, la combinación de la presente invención comprende un compuesto de la invención y al menos un agente antineoplásico que es un inhibidor de rutas de transducción de señales.

35 En una realización adicional, el inhibidor de rutas de transducción de señales es un inhibidor de una cinasa receptora de factores de crecimiento VEGFR2, TIE2, PDGFR, BTK, erbB2, EGFr, IGFR-1, TrkA, TrkB, TrkC o c-fms. En una realización adicional, el inhibidor de rutas de transducción de señales es un inhibidor de una serina/treonina cinasa rafk, akt o PKC-zeta. En una realización adicional, el inhibidor de rutas de transducción de señales es un inhibidor de una tirosina cinasa no receptora seleccionada de la familia de cinasas src. En una realización adicional, el inhibidor de 40 rutas de transducción de señales es un inhibidor de c-src. En una realización adicional, el inhibidor de rutas de transducción de señales es un inhibidor del oncogén Ras seleccionado de inhibidores de farnesil transferasa y geranilgeranil transferasa. En una realización adicional, el inhibidor de rutas de transducción de señales es un inhibidor de una serina/treonina cinasa seleccionada del grupo que consiste en PI3K.

45 En una realización adicional, el inhibidor de rutas de transducción de señales es un inhibidor de EGFr/erbB2 doble, por ejemplo, N-[3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil]-6-[5-([2-(metanosulfonil)etil]amino)methyl]-2-furil]-4-quinazolinamina.

50 En una realización, la combinación de la presente invención comprende un compuesto de la invención y al menos un agente antineoplásico que es un inhibidor de la señalización del ciclo celular. En una realización adicional, el inhibidor de la señalización del ciclo celular es un inhibidor de CDK2, CDK4 o CDK6.

Los inmunomoduladores son ejemplos adicionales de otros agentes terapéuticos (por ejemplo, agente antineoplásico) para su uso en combinación o coadministrados con un compuesto de la invención.

55 Tal como se usa en el presente documento, "inmunomoduladores" se refiere a cualquier sustancia, incluidos anticuerpos monoclonales, que afecte al sistema inmunitario. Pueden usarse inmunomoduladores como agentes antineoplásicos para el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, los inmunomoduladores incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos anti-CTLA-4 tales como ipilimumab (YERVOY) y anticuerpos anti-PD-1 (Opdivo/nivolumab y Keytruda/pembrolizumab). Otros inmunomoduladores incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos frente a ICOS, anticuerpos frente a OX-40, anticuerpos frente a PD-L1, anticuerpos frente a LAG3, anticuerpos frente a TIM-3, anticuerpos frente a 41BB y anticuerpos frente a GITR.

Ejemplos adicionales de otros agentes terapéuticos (agente antineoplásico) para su uso en combinación o coadministrados con un compuesto de esta invención son agentes anti-PD-LL. En la técnica se conocen anticuerpos

- anti-PD-L1 y métodos de preparación de los mismos. Tales anticuerpos contra PD-L1 pueden ser polyclonales o monoclonales y/o recombinantes y/o humanizados. Se dan a conocer anticuerpos frente a PD-L1 a modo de ejemplo en las patentes estadounidenses n.^{os} 8.217.149, 8.383.796, 8.552.154, 9.212.224 y 8.779.108, y las publicaciones de patente estadounidense n.^{os} 20110280877, 2014/0341902 y 20130045201. Se dan a conocer anticuerpos a modo de ejemplo adicionales frente a PD-L1 (también denominados CD274 o B7-H1) y métodos para su uso en las patentes estadounidenses n.^{os} 7.943.743, 8.168.179; y 7.595.048, documentos WO2014055897, WO2016007235 y las publicaciones de patente estadounidense n.^{os} 20130034559, 20130034559 y 20150274835. Están en desarrollo anticuerpos frente a PD-L1 como agentes inmunomoduladores o inmunomoduladores para el tratamiento del cáncer.
- 5 10 15 20 25
- En una realización, el anticuerpo frente a PD-L1 es un anticuerpo dado a conocer en la patente estadounidense n.^o 8.217.149. En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 comprende las CDR de un anticuerpo dado a conocer en la patente estadounidense n.^o 8.217.149. En otra realización, el anticuerpo frente a PD-L1 es un anticuerpo dado a conocer en la patente estadounidense n.^o 8.779.108. En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 comprende las CDR de un anticuerpo dado a conocer en la solicitud estadounidense n.^o 8.779.108. En otra realización, el anticuerpo frente a PD-L1 es un anticuerpo dado a conocer en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.^o 20130045201. En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 comprende las CDR de un anticuerpo dado a conocer en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.^o 20130045201. En una realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es BMS-936559 (MDX-1105), que se describió en el documento WO 2007/005874. En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es MPDL3280A (RG7446). En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es MEDI4736, que es un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 descrito en los documentos WO 2011/066389 y US 2013/034559. En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es TECENTRIQ™ (atezolizumab), que es una inmunoterapia contra el cáncer anti-PDL1 que se aprobó en los EE. UU. en mayo de 2016 para tipos específicos de cáncer de vejiga. En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es YW243.55.S70, que es un anti-PD-L1 descrito en el documento WO 2010/077634 y la patente estadounidense n.^o 8.217.149. Se describen ejemplos de anticuerpos anti-PD-L1 útiles para los métodos de esta invención y métodos para la fabricación de los mismos en la solicitud de patente PCT WO 2010/077634, WO 2007/005874, WO 2011/066389, la patente estadounidense n.^o 8.217.149 y el documento US 2013/034559.

Se describen otros ejemplos de AcM que se unen a PD-L1 humano y útiles en el método de tratamiento, medicamentos y usos de la presente invención en los documentos WO2013/019906, WO2010/077634 A1 y US8383796. Los AcM anti-PD-L1 humano específicos útiles como antagonistas de PD-1 en el método de tratamiento, medicamentos y usos de la presente invención incluyen MPDL3280A, BMS-936559, MEDI4736, MSB0010718C.

Los antagonistas de PD-1 son ejemplos adicionales de otros agentes terapéuticos (agente antineoplásico) para su uso en combinación o coadministrados con un compuesto de esta invención.

35 40 45

“Antagonista de PD-1” significa cualquier compuesto químico o molécula biológica que bloquea la unión de PD-L1 expresado sobre una célula cancerosa a PD-1 expresado sobre una célula inmunitaria (célula T, célula B o célula NKT) y preferiblemente también bloquea la unión de PD-L2 expresado sobre una célula cancerosa a la PD-1 expresado sobre células inmunitarias. Los nombres alternativos o sinónimos de PD-1 y sus ligandos incluyen: PDCD1, PD1, CD279 y SLEB2 para PD-1; PDCD1L1, PDL1, B7H1, B7-4, CD274 y B7-H para PD-L1; y PDCD1L2, PDL2, B7-DC, Btdc y CD273 para PD-L2. En cualquier realización de los aspectos o realizaciones de la presente invención en la que va a tratarse a un individuo humano, el antagonista de PD-1 bloquea la unión de PD-L1 humano a PD-1 humano, y preferiblemente bloquea la unión de PD-L1 y PD-L2 humanos a PD-1 humano. Las secuencias de aminoácidos de PD-1 humano pueden encontrarse en el n.^o de locus de NCBI: NP_005009. Las secuencias de aminoácidos de PD-L1 y PD-L2 humanos pueden encontrarse en el n.^o de locus de NCBI: NP_054862 y NP_079515, respectivamente.

50 55

Los antagonistas de PD-1 útiles en cualquiera de los aspectos de la presente invención incluyen un anticuerpo monoclonal (AcM), o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente a PD-1 o PD-L1, y preferiblemente se une específicamente a PD-1 humano o PD-L1 humano. El AcM puede ser un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado o un anticuerpo quimérico y puede incluir una región constante humana. En algunas realizaciones, la región constante humana se selecciona del grupo que consiste en regiones constantes de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, y en realizaciones preferidas, la región constante humana es una región constante de IgG1 o IgG4. En algunas realizaciones, el fragmento de unión a antígeno se selecciona del grupo que consiste en fragmentos Fab, Fab'-SH, F(ab')₂, scFv y Fv.

55 60

Se describen ejemplos de AcM que se unen a PD-1 humano y que son útiles en los diversos aspectos y realizaciones de la presente invención en los documentos US7488802, US7521051, US8008449, US8354509, US8168757, WO2004/004771, WO2004/072286, WO2004/056875 y US2011/0271358.

60 65

Los AcM anti-PD-1 humano específicos útiles como antagonistas de PD-1 en cualquiera de los aspectos y realizaciones de la presente invención incluyen: MK-3475, un AcM de IgG4 humanizado con la estructura descrita en WHO Drug Information, vol. 27, n.^o 2, páginas 161-162 (2013) y que comprende las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera que se muestran en la figura 6; nivolumab, un AcM de IgG4 humana con la estructura descrita en WHO Drug Information, vol. 27, n.^o 1, páginas 68-69 (2013) y que comprende las secuencias de aminoácidos de

cadena pesada y ligera que se muestran en la figura 7; los anticuerpos humanizados h409A11, h409A16 y h409A17, que se describen en el documento WO2008/156712, y AMP-514, que está desarrollándose por Medimmune.

Otros antagonistas de PD-1 útiles en cualquiera de los aspectos y realizaciones de la presente invención incluyen una inmunoadhesina que se une específicamente a PD-1, y preferiblemente se une específicamente a PD-1 humano, por ejemplo, una proteína de fusión que contiene la porción extracelular o de unión a PD-1 de PD-L1 o PD-L2 fusionada a una región constante como una región Fc de una molécula de inmunoglobulina. Se describen ejemplos de moléculas de inmunoadhesión que se unen específicamente a PD-1 en los documentos WO2010/027827 y WO2011/066342. Las proteínas de fusión específicas útiles como antagonista de PD-1 en el método de tratamiento, los medicamentos y los usos de la presente invención incluyen AMP-224 (también conocida como B7-DC Ig), que es una proteína de fusión de PD-L2-FC y se une a PD-1 humano.

KEYTRUDA/pembrolizumab es un anticuerpo anti-PD-1 comercializado por Merck para el tratamiento del cáncer de pulmón. La secuencia de aminoácidos de pembrolizumab y los métodos de uso se dan a conocer en la patente estadounidense n.º 8.168.757.

Opdivo/nivolumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano comercializado por Bristol Myers Squibb dirigido contra el receptor de superficie celular humano inmunorregulador negativo PD-1 (muerte programada-1 o muerte celular programada-1/PCD-1) con actividad de inmunopotenciación. Nivolumab se une a y bloquea la activación de PD-1, una proteína transmembrana de la superfamilia de Ig, por sus ligandos PD-L1 y PD-L2, lo que da como resultado la activación de células T y respuestas inmunitarias mediadas por células contra células tumorales o patógenos. El PD-1 activado regula negativamente la activación de células T y la función efectora a través de la supresión de la activación de la ruta de PI3K/Akt. Otros nombres de nivolumab incluyen: BMS-936558, MDX-1106 y ONO-4538. La secuencia de aminoácidos de nivolumab y los métodos de uso y preparación se describen en la patente estadounidense n.º US 8.008.449.

Ejemplos adicionales de otros agentes terapéuticos (agente antineoplásico) para su uso en combinación o coadministrados con un compuesto de la invención son anticuerpos frente a ICOS.

ICOS es un receptor de células T coestimulador con relación estructural y funcional con la superfamilia de CD28/CTLA-4-Ig (Hutloff, *et al.*, "ICOS is an inducible T-cell co-stimulator structurally and functionally related to CD28", *Nature*, 397: 263-266 (1999)). La activación de ICOS se produce mediante la unión de ICOS-L (B7RP-1/B7-H2). Ni B7-1 ni B7-2 (ligandos para CD28 y CTLA4) se unen a o activan ICOS. Sin embargo, se ha mostrado que ICOS-L se une débilmente tanto a CD28 como a CTLA-4 (Yao S *et al.*, "B7-H2 is a costimulatory ligand for CD28 in human", *Immunity*, 34(5): 729-40 (2011)). La expresión de ICOS parece estar restringida a las células T. Los niveles de expresión de ICOS varían entre diferentes subconjuntos de células T y en el estado de activación de las células T. Se ha mostrado expresión de ICOS en TH17, células T auxiliares foliculares (TFH) y T reguladoras (Treg) en reposo; sin embargo, a diferencia de CD28; no se expresa de manera elevada en poblaciones de células T efectoras Th1 y Th2 sin tratamiento previo (Paulos CM *et al.*, "The inducible costimulator (ICOS) is critical for the development of human Th17 cells", *Sci Transl Med*, 2(55); 55ra78 (2010))). La expresión de ICOS se induce de manera elevada en células T efectoras CD4+ y CD8+ después de la activación a través del acoplamiento de TCR (Wakamatsu E, *et al.*, "Convergent and divergent effects of costimulatory molecules in conventional and regulatory CD4+ T cells", *Proc Natl Acad Sci USA*, 110(3); 1023-8 (2013)).

Las CDR para anticuerpos murinos frente a ICOS humano que tienen actividad agonista se muestran en el documento PCT/EP2012/055735 (WO 2012/131004). También se dan a conocer anticuerpos frente a ICOS en los documentos WO 2008/137915, WO 2010/056804, EP 1374902, EP1374901 y EP1125585.

Se dan a conocer anticuerpos agonistas frente a ICOS o proteínas de unión a ICOS en los documentos WO2012/13004, WO 2014/033327, WO2016/120789, US20160215059 y US20160304610. En una realización, los anticuerpos agonistas frente a ICOS incluyen proteínas de unión a ICOS o porciones de unión a antígeno de las mismas que comprenden uno o más de: CDRH1 tal como se expone en SEQ ID NO: 1; CDRH2 tal como se expone en SEQ ID NO: 2; CDRH3 tal como se expone en SEQ ID NO: 3; CDRL1 tal como se expone en SEQ ID NO: 4; CDRL2 tal como se expone SEQ ID NO: 5 y/o CDRL3 tal como se expone SEQ ID NO: 6 o un equivalente directo de cada CDR en el que un equivalente directo no tiene más de dos sustituciones de aminoácidos en dicha CDR tal como se da a conocer en el documento WO2016/120789, que se incorpora por referencia en su totalidad en el presente documento. En una realización, la proteína de unión a ICOS o porción de unión a antígeno de la misma es un anticuerpo agonista frente a ICOS que comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos al menos el 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta SEQ ID NO: 7 y/o un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos al menos el 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 8 tal como se expone en el documento WO2016/120789 en el que dicha proteína de unión a ICOS se une específicamente a ICOS humano. En una realización, la proteína de unión a ICOS es un anticuerpo agonista frente a ICOS que comprende un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 7 y un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 8 tal como se expone en el documento

WO2016/120789.

Yervoy (ipilimumab) es un anticuerpo frente a CTLA-4 totalmente humano comercializado por Bristol Myers Squibb. La estructura proteica de ipilimumab y los métodos que se usan se describen en las patentes estadounidenses n.^{os} 5 6.984.720 y 7.605.238.

CD134, también conocido como OX40, es un miembro de la superfamilia de receptores TNFR que no se expresa constitutivamente en células T sin tratamiento previo en reposo, a diferencia de CD28. OX40 es una molécula coestimuladora secundaria, expresada después de 24 a 72 horas tras la activación; su ligando, OX40L, tampoco se expresa en células presentadoras de antígeno en reposo, sino que sigue a su activación. La expresión de OX40 depende de la activación completa de la célula T; sin CD28, la expresión de OX40 se retrasa y es cuatro veces menor. Se dan a conocer anticuerpos frente a OX-40, proteínas de fusión de OX-40 y métodos de uso de los mismos en las 10 patentes de estadounidenses n.^{os}: US 7.504.101; US 7.758.852; US 7.858.765; US 7.550.140; US 7.960.515; WO2012027328; WO2013028231.

15 En una realización, la proteína de unión a antígeno de OX40 es una dada a conocer en el documento WO2012/027328 (PCT/US2011/048752), fecha de presentación internacional 23 de agosto de 2011. En otra realización, la proteína de unión a antígeno comprende las CDR de un anticuerpo dado a conocer en el documento WO2012/027328 (PCT/US2011/048752), fecha de presentación internacional 23 de agosto de 2011, o CDR con el 90 % de identidad 20 con las secuencias de CDR descritas. En una realización adicional, la proteína de unión a antígeno comprende una VH, una VL o ambas de un anticuerpo dado a conocer en el documento WO2012/027328 (PCT/US2011/048752), fecha de presentación internacional 23 de agosto de 2011, o una VH o una VL con el 90 % de identidad con las secuencias de VH o VL dadas a conocer.

25 En otra realización, la proteína de unión al antígeno de OX40 se da a conocer en el documento WO2013/028231 (PCT/US2012/024570), fecha de presentación internacional 9 de febrero de 2012, que se incorpora por referencia en su totalidad en el presente documento. En otra realización, la proteína de unión a antígeno comprende las CDR de un anticuerpo dado a conocer en el documento WO2013/028231 (PCT/US2012/024570), fecha de presentación internacional 9 de febrero de 2012, o CDR con el 90 % de identidad con las secuencias de CDR dadas a conocer. En 30 una realización adicional, la proteína de unión a antígeno comprende una VH, una VL o ambas de un anticuerpo dado a conocer en el documento WO2013/028231 (PCT/US2012/024570), fecha de presentación internacional 9 de febrero de 2012, o una VH o una VL con el 90 % de identidad con las secuencias de VH o VL dadas a conocer. En una realización, la proteína de unión a antígeno de OX40 es un anticuerpo agonista aislado frente a OX40 que comprende una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia al menos el 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos 35 de SEQ ID NO: 10 tal como se expone en el documento WO2013/028231 y una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia al menos el 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 tal como se expone en el documento WO2013/028231. En una realización, la proteína de unión a antígeno de OX40 es un anticuerpo aislado que comprende una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 tal como se expone en el documento WO2013/028231 y una región variable de cadena pesada que 40 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 tal como se expone en el documento WO2013/028231.

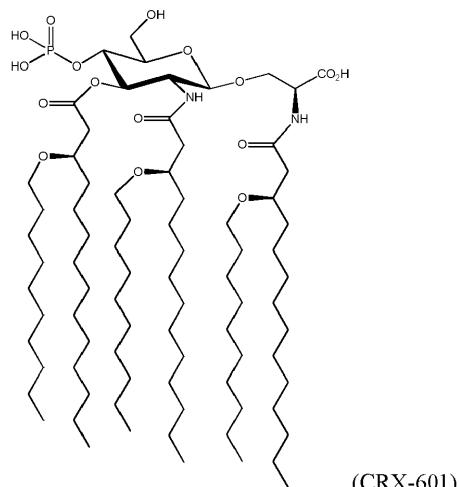
Por tanto, en una realización, se proporciona (*E*)-1-(4-(5-carbamol-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma con al menos un inmunomodulador para el tratamiento de un ser humano que lo necesita. En una realización, el inmunomodulador se selecciona de un anticuerpo agonista de ICOS, un anticuerpo frente a OX-40 45 o un anticuerpo frente a PD-1. En una realización, el ser humano tiene cáncer.

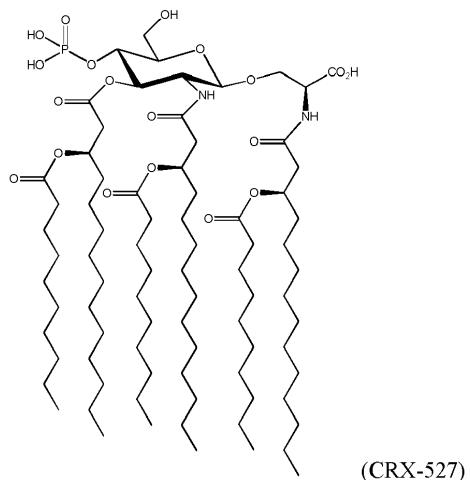
Ejemplos adicionales de otros agentes terapéuticos para su uso en combinación o coadministrados con (*E*)-1-(4-(5-carbamol-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma son agentes inmunoestimuladores.

55 Tal como se usa en el presente documento, "agente inmunoestimulador" se refiere a cualquier agente que pueda estimular el sistema inmunitario. Tal como se usa en el presente documento, los agentes inmunoestimuladores incluyen, pero no se limitan a, adyuvantes de vacunas, tales como agonistas de receptores de tipo Toll, bloqueantes de puntos de control de células T, tales como AcM frente a PD-1 y CTL4 y agonistas de puntos de control de células T, tales como AcM agonistas frente a OX-40 e ICOS. Tal como se usa en el presente documento, "agente 60 inmunoestimulador" se refiere a cualquier agente que pueda estimular el sistema inmunitario. Tal como se usa en el presente documento, los agentes inmunoestimuladores incluyen, pero no se limitan a, adyuvantes de vacunas.

El término "receptor de tipo Toll" (o "TLR") tal como se usa en el presente documento se refiere a un miembro de la familia de proteínas de receptores de tipo Toll o un fragmento del mismo que detecta un producto microbiano y/o inicia

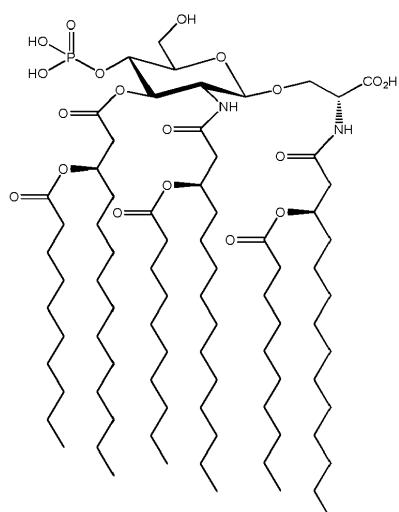
- una respuesta inmunitaria adaptativa. En una realización, un TLR activa una célula dendrítica (DC). Los receptores tipo Toll (TLR) son una familia de receptores de reconocimiento de patrones que se identificaron inicialmente como sensores del sistema inmunitario innato que reconocen patógenos microbianos. Los TLR reconocen distintas estructuras en los microbios, a menudo denominadas "PAMP" (patrones moleculares asociados a patógenos). La unión del ligando a los TLR provoca una cascada de rutas de señalización intracelular que inducen la producción de factores implicados en la inflamación y la inmunidad. En seres humanos, se han identificado diez TLR. Los TLR que se expresan en la superficie de las células incluyen TLR-1, 2, 4, 5 y 6, mientras que TLR-3, 7/8 y 9 se expresan con el compartimento del ER. Pueden identificarse subconjuntos de DC humanas basándose en distintos patrones de expresión de TLR. A modo de ejemplo, el subconjunto mieloide o "convencional" de DC (mDC) expresa los TLR 1-8 cuando se estimula, y se produce una cascada de marcadores de activación (por ejemplo, CD80, CD86, MHC de clase I y II, CCR7), citocinas proinflamatorias y quimiocinas. Un resultado de esta estimulación y la expresión resultante es la sensibilización de células T CD4+ y CD8+ específicas de antígeno. Estas DC adquieren una capacidad potenciada para captar antígenos y presentarlos en una forma adecuada a las células T. En cambio, el subconjunto plasmocitoide de DC (pDC) expresa solo TLR7 y TLR9 tras la activación, con una activación resultante de células NK así como células T. Dado que las células tumorales moribundas pueden afectar de manera adversa a la función de las DC, se ha sugerido que la activación de las DC con agonistas de TLR puede ser beneficiosa para la sensibilización de la inmunidad antitumoral en un enfoque de inmunoterapia para el tratamiento del cáncer. También se ha sugerido que el tratamiento exitoso del cáncer de mama usando radiación y quimioterapia requiere la activación de TLR4.
- Los agonistas de TLR conocidos en la técnica y que encuentran uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: Pam3Cys, un agonista de TLR1/2; CFA, un agonista de TLR2; MALP2, un agonista de TLR2; Pam2Cys, un agonista de TLR2; FSL-I, un agonista de TLR-2; Hib-OMPC, un agonista de TLR-2; ácido poliinosínico:policitidílico (poli I:C), un agonista de TLR3; poliadenosina-ácido poliuridílico (poli AU), un agonista de TLR3; ácido poliinosínico-policitidílico estabilizado con poli-L-lisina y carboximetilcelulosa (Hiltonol), un agonista de TLR3; flagelina bacteriana, un agonista de TLR5; imiquimod, un agonista de TLR7; resiquimod, un agonista de TLR7/8; loxoribina, un agonista de TLR7/8; y dinucleótido de CpG no metilado (CpG-ODN), un agonista de TLR9.
- Los agonistas de TLR adicionales conocidos en la técnica y que encuentran uso en la presente invención incluyen adicionalmente, pero no se limitan a, fosfatos de aminoalquilglucosaminida (AGP) que se unen al receptor TLR4 y se sabe que son útiles como adyuvantes de vacunas y agentes inmunoestimuladores para la estimulación de la producción de citocinas, la activación de macrófagos, la promoción de la respuesta inmunitaria innata y el aumento de la producción de anticuerpos en animales inmunizados. Un ejemplo de un agonista de TLR4 que se produce de manera natural es el LPS bacteriano. Un ejemplo de un agonista de TLR4 semisintético es monofosforil lípido A (MPL). Los AGP y sus efectos inmunomoduladores a través de TLR4 se dan a conocer en publicaciones de patentes tales como WO 2006/016997, WO 2001/090129 y/o la patente estadounidense n.º 6.113.918 y se han notificado en la bibliografía. Se dan a conocer derivados de AGP adicionales en la patente estadounidense n.º 7.129.219, patente estadounidense n.º 6.525.028 y patente estadounidense n.º 6.911.434. Ciertos AGP actúan como agonistas de TLR4, mientras que otros se reconocen como antagonistas de TLR4.
- En una realización, el agente inmunoestimulador para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención es un agonista de TLR4. En una realización, el agonista de TLR4 se denomina CRX-601 y CRX-527. Sus estructuras se exponen tal como sigue:





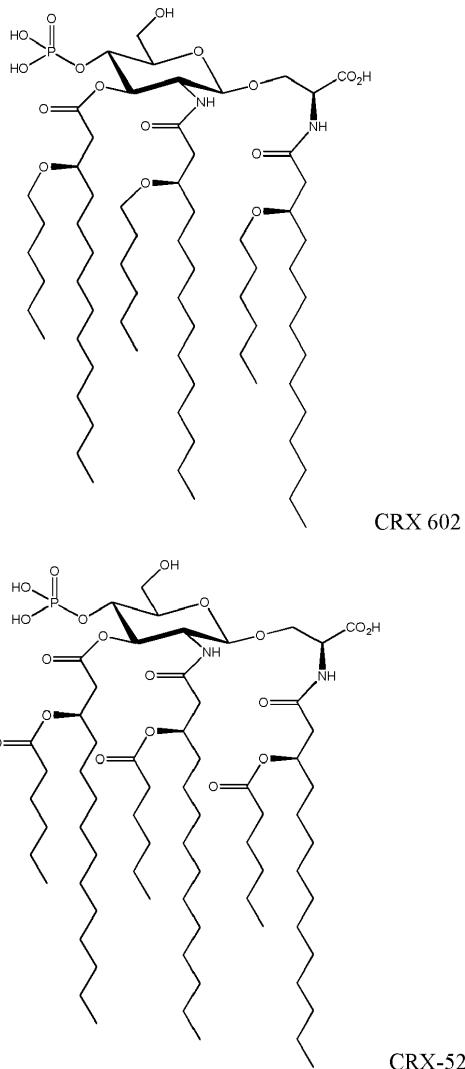
Adicionalmente, otra realización preferida emplea el agonista de TLR4 CRX 547 que tiene la estructura mostrada.

CRX 547



5

Todavía otras realizaciones incluyen AGP tales como CRX 602 o CRX 526 que proporcionan una estabilidad aumentada a los AGP que tienen cadenas de acilo o alquilo secundarias más cortas.



- 5 Por tanto, en una realización, se proporciona (*E*)-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-etyl-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etyl-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carboxamida o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma en combinación con al menos un agente inmunomodulador para el tratamiento de un ser humano que lo necesita. En una realización, el agente inmunoestimulador es un agonista de TLR4. En una realización, el agente inmunoestimulador es un AGP. En aun otra realización, el agonista de TLR4 se selecciona de un compuesto que tiene la fórmula CRX-601, CRX-527, CRX-547, CRX-602 o CRX-526. En una realización, el ser humano tiene cáncer.
- 10

Además de los agentes inmunoestimuladores descritos anteriormente, las composiciones de la presente invención pueden comprender además otros agentes terapéuticos que, debido a su naturaleza adyuvante, pueden actuar estimulando al sistema inmunitario para que responda a los antígenos cancerosos presentes sobre la(s) célula(s) tumoral(es) inactivada(s). Tales adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, lípidos, liposomas, bacterias inactivadas que inducen inmunidad innata (por ejemplo, *Listeria monocytogenes* inactivada o atenuada), composiciones que median en la activación de la inmunidad innata por medio de receptores de tipo (NOD) (NLR), receptores de tipo gen inducible por ácido retinoico (RIG)-I (RLR) y/o receptores de lectina de tipo C (CLR). Los ejemplos de PAMP incluyen lipoproteínas, lipopolipéptidos, peptidoglucanos, zímosano, lipopolisacárido, porinas de *Neisseria*, flagelina, profilina, galactoceramida, muramidil dipéptido. Peptidoglucanos, lipoproteínas y ácidos lipoteicos son componentes de la pared celular de bacterias Gram-positivas. La mayoría de las bacterias expresan lipopolisacáridos, siendo el MPL un ejemplo. Flagelina se refiere al componente estructural de los flagelos bacterianos que secretan bacterias patógenas y comensales. rt.-Galactosilceramida (rt.-GalCer) es un activador de células T citolíticas naturales (NKT). Muramidil dipéptido es un motivo de peptidoglucano bioactivo común para todas las bacterias.

Debido a sus cualidades como adyuvante, los agonistas de TLR se usan preferiblemente en combinaciones con otras vacunas, adyuvantes y/o inmunomoduladores, y pueden combinarse en diversas combinaciones. Por tanto, en determinadas realizaciones, (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma que se unen a STING e inducen activación de TBKI dependiente de STING y una célula tumoral inactivada que expresa y secreta una o más citocinas que estimulan la inducción, el reclutamiento y/o la maduración de DC, tal como se describen en el presente documento, pueden administrarse junto con uno o más agonistas de TLR con fines terapéuticos.

La indoleamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO1) es una enzima inmunsupresora clave que modula la respuesta inmunitaria antitumoral al promover la generación de células T reguladoras y bloquear la activación de células T efectoras, facilitando de ese modo el crecimiento tumoral al permitir que las células cancerosas eviten la vigilancia inmunitaria. (Lemos H, et al., Cancer Res. 15 de abril de 2016; 76(8):2076-81), (Munn DH, et al., Trends Immunol. Marzo de 2016; 37(3): 193-207). Principios activos adicionales (agentes antineoplásicos) para su uso en combinación o coadministrados con los compuestos de la invención son inhibidores de IDO. Epacadostat, ((Z)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[2-(sulfamoylamo)etilamino]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamidina) es un inhibidor oral altamente potente y selectivo de la enzima IDO1 que revierte la supresión inmunitaria asociada al tumor y restaura respuestas inmunitarias antitumorales eficaces. El epacadostat se da a conocer en la patente estadounidense n.º 8.034.953.

Ejemplos adicionales de otros agentes terapéuticos (agente antineoplásico) para su uso en combinación o coadministrados con un compuesto de la invención son inhibidores de CD73 y antagonistas de adenosina A2a y A2b. En una realización, el compuesto de la invención puede emplearse con otros métodos terapéuticos de tratamiento de una enfermedad infecciosa. En particular, se prevén agentes antivirales y antibacterianos.

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con al menos otro agente terapéutico útil en la prevención o el tratamiento de infecciones bacterianas y virales. Los ejemplos de tales agentes incluyen, sin limitación: inhibidores de polimerasa tales como los dados a conocer en el documento WO 2004/037818-A1, así como los datos a conocer en los documentos WO 2004/037818 y WO 2006/045613; JTK-003, JTK-019, NM-283, HCV-796, R-803, R1728, R1626, así como los datos a conocer en los documentos WO 2006/018725, WO 2004/074270, WO 2003/095441, US2005/0176701, WO 2006/020082, WO 2005/080388, WO 2004/064925, WO 2004/065367, WO 2003/007945, WO 02/04425, WO 2005/014543, WO 2003/000254, EP 1065213, WO 01/47883, WO 2002/057287, WO 2002/057245 y agentes similares; inhibidores de la replicación tales como aciclovir, famciclovir, ganciclovir, cidofovir, lamivudina y agentes similares; inhibidores de la proteasa tales como los inhibidores de la proteasa del VIH saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, y los inhibidores de la proteasa del VHC BILN2061, VX-950, SCH503034; y agentes similares; inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de la transcriptasa inversa tales como zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavudina, adefovir, adefovir dipivoxil, fozividina, todoxil, emtricitabina, alovudina, amdoxovir, elvucitabina, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida fumarato/hemifumarato, y agentes similares; inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (incluido un agente que tiene actividad antioxidación tal como immunocal, oltipraz etc.) tal como nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, immunocal, oltipraz, capravirina, TMC-278, TMC-125, etravirina, rilpivirina y agentes similares; inhibidores de la entrada tales como enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, 5-Helix y agentes similares; inhibidores de la integrasa tales como dolutegravir, elvitegravir, raltegravir L-870.180 y agentes similares; inhibidores de la gemación tales como PA-344 y PA-457, y agentes similares; inhibidores de receptores de quimiotaxinas tales como vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc (UK-427.857), TAK449, así como los datos a conocer en los documentos WO 02/74769, WO 2004/054974, WO 2004/055012, WO 2004/055010, WO 2004/055016, WO 2004/055011 y WO 2004/054581, y agentes similares; potenciadores farmacocinéticos tales como cobicistat; inhibidores de la neuraminidasa tales como CS-8958, zanamivir, oseltamivir, peramivir y agentes similares; bloqueantes de canales iónicos tales como amantadina o rimantadina y agentes similares; y ARN de interferencia y oligonucleótidos antisentido tales como ISIS-14803 y agentes similares; agentes antivirales de mecanismo de acción indeterminado, por ejemplo los datos a conocer en los documentos WO 2005/105761, WO 2003/085375, WO 2006/122011, ribavirina, y agentes similares.

Los compuestos de la invención pueden usarse también en combinación con otros agentes terapéuticos que pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones de herpesvirus asociadas a sarcoma de Kaposi (KSHV y relacionadas con KSHV) e incluyen, sin limitación, agentes quimioterápicos tales como bleomicina, vinblastina, vincristina, ciclofosfamida, prednisona, altretinoína y antraciclinas liposomales tales como doxorubicina, daunorubicina, productos inmunoterapéuticos tales como Rituximab, Tocilizumab, Siltuximab y otros tales como Paclitaxel y Rapamicina.

En una realización de esta invención, el al menos otro agente terapéutico es un agente antimicrobacteriano o un antibiótico bactericida. Los compuestos de la invención pueden usarse también en combinación con al menos otro agente terapéutico que puede ser útil en el tratamiento de la infección por TB (*Mycobacterium tuberculosis*) y tularemia

- (*Francisella tularensis*) e incluyen, sin limitación, los agentes orales de primera isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol, estreptomicina, rifabutina; agentes injectables incluidos kanamicina, amikacina, capreomicina, estreptomicina; fluoroquinolonas incluidas levofloxacino, moxifloxacín, ofloxacino; los agentes bacteriostáticos orales ácido para-aminosalicílico, cicloserina, terizidona, tionamida, protonamida; SQ-109, PNU-100480, rifapentina, 5 linezolid, PA-824 AZD5847, gatifloxacino, moxifloxacín, Sirturo (bedaquilina), Delamanid (OPC-67683) y agentes con un mecanismo de acción indeterminado en el tratamiento de TB resistente a fármacos, incluidos clofazimina, linezolid, amoxicilina/clavulanato, tioacetazona, imipenem/cilastatina, dosis alta de isoniazida, claritromicina, ciprofloxacino. Los compuestos de la invención pueden usarse también en combinación con un agente antimicobacteriano (tal como isoniazida (INH), ehambutol (Myambutol®), rifampina (Rifadin®) y pirazinamida (PZA)), un antibiótico bactericida (tal como rifabutina (Mycobutin®) o rifapentina (Priftin®)), un aminoglucósido (Capreomycin®), una fluorquinolona (levofloxacino, moxifloxicino, ofloxacino), tioamida (ehionamida), ciclosporina (Sandimmune®), ácido para-aminosalicílico (Paser®), cicloserina (Seromycin®), kanamicina (Kantrex®), estreptomicina, viomicina, capreomicina (Capastat®), bedaquilina fumarato (Sirturo®), oxazolidinona (Sutezolid®), PNU-100480 o delamanid (OPC-67683).
- 10 15 Los compuestos de la invención pueden usarse también en combinación con al menos otro agente terapéutico que puede ser útil en el tratamiento de *Chlamydia* e incluyen, sin limitaciones, azitromicina, doxiciclina, eritromicina, levofloxacino, ofloxacino.
- 20 Los compuestos de esta invención pueden usarse también en combinación con al menos otro agente terapéutico que puede ser útil en el tratamiento de la infección por *Plasmodium* e incluyen, sin limitaciones, cloroquina, atovacuona-proguanil, artemeter-lumefantrina, mefloquina, quinina, quinidina, doxiciclina, cindamicina, artesunato, primaquina.
- 25 En el tratamiento de esclerosis lateral amiotrófica (ALS), puede usarse un compuesto de la invención en combinación con un bloqueante de glutamato (riluzol (Rilutek®)), quinidina (Nuedexta®), anticolinérgicos (Amitriptyline®, Artane®, parche de escopolamina (Transderm Scop®)), simpaticomiméticos (pseudoedrina), mucolíticos (guaifenesina) o analgésicos (tramadol (Ultram®); ketorolaco (Toradol®); morfina; parche de fentanilo (Duragesic®)).
- 30 35 En el tratamiento de la esclerosis múltiple, puede usarse un compuesto de la invención en combinación con corticosteroides (prednisona, metilprednisolona), interferón beta-1A (Avonex®, Extavia®, Rebif®, Betaseron®), peginterferón beta-1A (Plegridy®), acetato de glatirámero (Copaxone®); acetato de glatirámero (Glatopa®-equivalente genérico de Copaxone); fumarato de dimetilo (Tecfidera®); fingolimod (Gilenya®); teriflunomida (Aubagio®); dalfampridina (Ampira®); daclizumab (Zinbryta); alemtuzumab (Lemtrada®); natalizumab (Tysabri®); o clorhidrato de mitoxantrona (Novantrone®).
- 40 45 Los compuestos de esta invención pueden usarse también como adyuvantes para mejorar la respuesta inmunitaria generada frente a cualquier antígeno dado y/o reducir la reactogenicidad/toxicidad en un paciente, particularmente un ser humano, que lo necesita. Como tal, puede usarse un compuesto de esta invención en combinación con composiciones de vacuna para modificar, especialmente para potenciar, la respuesta inmunitaria, por ejemplo, aumentando el nivel o la duración de la protección y/o permitiendo una reducción de la dosis antigenica.
- 50 55 Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con una o más vacunas o antígenos inmunogénicos útiles en la prevención o el tratamiento de infecciones virales. Tales vacunas o antígenos inmunogénicos incluyen, sin limitación, proteínas o partículas derivadas de patógenos tales como virus atenuados, partículas de virus y proteínas virales normalmente usadas como sustancias inmunogénicas. Los ejemplos de virus y antígenos virales incluyen, sin limitación, poliovirus, *Coronaviridae* y coronavirus, rinovirus (todos los subtipos), adenovirus (todos los subtipos), hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D, virus del papiloma humano (incluidos todos los subtipos), virus de la rabia, virus linfotrópico de células T humanas (todos los subtipos), virus de la rubéola, virus de las paperas, virus de Coxsackie A (todos los subtipos), virus de Cosackie B (todos los subtipos), enterovirus humanos, virus del herpes, incluido el citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus del herpes humano (todos los subtipos), virus del herpes simple, virus de la varicela zóster, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (todos los subtipos), virus de Epstein-Barr, reovirus (todos los subtipos), filovirus, incluido el virus de Marburg y el virus del Ébola (todas las cepas), arenavirus, incluido el virus de la coriomeningitis linfocítica, virus de Lassa, virus de Junín y virus Machupo, arbovirus, incluido el virus del Nilo Occidental, virus del dengue (todos los serotipos), virus Zika, virus de la fiebre por garrapatas de Colorado, virus Sindbis, *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Bunyaviridae*, *Reoviridae*, *Rhabdoviridae*, *Orthomyxoviridae*, poxvirus, incluido el ortopoxvirus (virus de la viruela, virus de la viruela del mono, virus vaccinia, virus de la viruela vacuna), yatapoxvirus (virus tanapox, virus del tumor del mono de Yaba), parapoxvirus, molluscipoxvirus, fiebre amarilla, hantavirus, incluido Hantaan, Seúl, Dobrava, Sin Nombre, Puumala y Saaremaa similar a Dobrava, virus paragripal humano y virus de la gripe (todos los tipos), virus de la gripe H1N1 y de la gripe porcina, virus respiratorio sincitial (todos los subgrupos), rotavirus, incluidos los rotavirus humanos A-E, rotavirus bovino, rotavirus del mono rhesus, poliomavirus, incluido el virus de simio 40, virus JC, virus BK, coltitivirus, virus eyach, calcivirus y *Parvoviridae*, incluidos dependovirus, parvovirus y eritrovirus.
- 60 Por consiguiente, esta invención proporciona una composición inmunogénica que comprende un antígeno o una composición antigenica y un compuesto de la invención. Se proporciona además una composición de vacuna que

comprende un antígeno o una composición antigénica y un compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención pueden usarse también en combinación con al menos otro agente terapéutico que puede ser útil en la prevención o el tratamiento de infecciones virales, por ejemplo, inmunoterapias (por ejemplo,

5 interferón u otras citocinas/quimiocinas, moduladores de receptores de citocinas/quimiocinas, agonistas o antagonistas de citocinas y agentes similares); y vacunas terapéuticas, agentes antifibróticos, agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides o AINE (agentes antiinflamatorios no esteroideos) y agentes similares.

10 Un compuesto que modula STING, particularmente un compuesto de la invención, puede administrarse en combinación con otros agentes antiinflamatorios, incluidos corticosteroides orales o tópicos, agentes anti-TNF, preparaciones de ácido 5-aminosalicílico y mesalamina, hidroxicloroquina, tiopurinas, metotrexato, ciclofosfamida, ciclosporina, inhibidores de calcineurina, ácido micofenólico, inhibidores de mTOR, inhibidores de JAK, inhibidores de Syk, agentes biológicos antiinflamatorios, incluidos productos biológicos anti-IL6, agentes anti-IL1, productos biológicos anti-IL17, anti-CD22, agentes antiintegrina, productos biológicos anti-IFNa, anti-CD20 o CD4 y otros 15 inhibidores de citocinas o productos biológicos para receptores de células T o células B o interleucinas.

Por ejemplo, en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico y trastornos lúpicos relacionados, un compuesto que modula STING, particularmente un compuesto de la invención, puede administrarse en combinación con al menos otro agente terapéutico, incluido un corticosteroide (tal como prednisolona (Delatsone[®], Orapred, Millipred, Omnipred,

20 Econopred, Flo-Pred), un agente inmunosupresor (tal como metotrexato (Rhuematrex[®], Trexall[®]), dexametasona (Decadron[®], Solurex[®]), micofenolato de mofetilo (Cellcept[®]), Tacrolimus[®], Sirolimus[®]), terapia de células B (belimumab (Benlysta[®]), inhibidor de células B (Atacicept[®], Apratuzumab[®] (anti-CD22), SBI-087 (anti-CD20), un anticuerpo anti-BAFF (LY2127399, A623), Velcade[®]), azatioprina (Azasan[®], Imuran[®]), triamcinolona (Clinacort[®], Kenalog-10[®]), hidroxicloroquina (Plaquenil[®]), talidomida (Immunoprin[®], Contergan[®]), terapia con inmunoglobulina (HyQiva[®], Flebogamma[®], Gamunex[®], Privigen[®], Gamagard[®]), terapia anti-interferón-alfa (Rontalizumab[®], Sifalimumab[®], AGS-009[®], IFN Kinoid), bloqueantes de TLR7 y TLR9 (IMO-3100), terapias anti-citocinas (anti-IL6 (CANTO-136), anti-interferón-gamma (AMG811), terapia inmunomoduladora (Lupuzor[™], Abatacept, Orencia[®], AMG557, Laquinimod, Paquinimod, Leflunomida, anti-ICOS (Medi-570), anticuerpo anti-ligando de CD40 (CDP7657)) y/o un inhibidor de la agregación plaquetaria (aspirina).

25 30 En el tratamiento de vasculitis y enfermedades con inflamación de vasos sanguíneos de tamaño pequeño o mediano, puede administrarse un compuesto que modula STING, particularmente un compuesto de la invención, en combinación con agentes alquilantes (ciclofosfamida, Cytoxan[®]), anticuerpo antirreumático anti-CD20 (Rituxan[®], Rituximab[®]) e inhibidores anti-TNF_a (Etanercept[®]).

35 En el tratamiento de la psoriasis, puede administrarse un compuesto que modula STING, particularmente un compuesto de la invención, en combinación con ixekizumab, tildrakizumab (MK-3222) o secukinumab (AIN457).

40 En una realización de esta invención, el al menos otro agente terapéutico se selecciona de un corticosteroide inhalado, un agonista beta de acción prolongada, una combinación de un corticosteroide inhalado y un agonista beta de acción prolongada, un agonista beta de acción corta, un modificador de leucotrienos, un anti-IgE, un broncodilatador de metilxantina, un inhibidor de mastocitos y un antagonista muscarínico de acción prolongada. Por ejemplo, en el tratamiento del asma, puede administrarse un compuesto que inhibe STING, particularmente un compuesto de la invención, en combinación con un corticosteroide inhalado (ICS) como propionato de fluticasona (Flovent[®]), dipropionato de beclometasona (QVAR[®]), budesonida (Pulmicort), acetónido de trimcinolona (Azmacor[®]), flunisolida (Aerobid[®]), fluorato de mometasona (Asmanex[®] Twisthaler[®]) o ciclesonida (Alvesco[®]), un agonista beta de acción prolongada ((LABA) tal como fumarato de formoterol (Foradil[®]), xinafoato de salmeterol (Serevent[®])), una combinación de ICS y LABA (como furoato de fluticasona y vilanterol (Breo Ellipta[®])), inhalación de formoterol/budesonida (Symbicort[®]), dipropionato de beclometasona/formoterol (Inhuvair[®]) y propionato de fluticasona/salmeterol (Advair[®]), un 45 agonista beta de acción corta ((SABA) tal como sulfato de albuterol (ProAir[®], Proventil HFA[®], Ventolin HFA[®], AccuNeb[®] disolución para inhalación), tartrato de levalbuterol (Xopenex[®] HFA), bromuro de ipratropio/albuterol (Combivent[®] Respimat[®]), bromuro de ipratropio (Atrovent[®] HFA), un modificador de leucotrienos (tal como montelukast sódico (Singulair[®]), zafirlukast (Accolate[®]) o zileutón (Zyflo[®]), y anti-IgE (tal como omalizumab (Xolair[®])), un broncodilatador de metilxantina (tal como teofilina (Accurbron[®], Aerolate[®], Aquaphyllin[®], Asbron[®], Bronkodyl[®], Duraphyl[®], Elixicon[®], Elixomin[®], Elixophyllin[®], Labid[®], Lanophyllin[®], Quibron-T[®], Slo-Bid[®], Slo-Phyllin[®], Somophyllin[®], Sustaire[®], Synophyllate[®], T-Phyll[®], Theo-24[®], Theo-Dur[®], Theobid[®], Theochron[®], Theoclear[®], Theolair[®], Theolixir[®], Theophyl[®], Theovent[®], Uni-dur[®], Uniphyll[®]), un inhibidor de mastocitos (tal como cromulín sódico (Nasalcrom[®]) y nedocromil sódico (Tilade[®])), un antagonista muscarínico de acción prolongada ((LAMA) tal como furoato de mometasona/fumarato de formoterol dihidrato (Dulera[®])).

50 60 Otros agentes que pueden ser adecuados para su uso en terapia de combinación en el tratamiento del asma incluyen un inhibidor de proteína tirosina cinasa (masitinib), antagonista del receptor de CTRH2/D-prostanoide (AMG 853), indacaterol (Arcapta[®]/Neohaler[®]), un aerosol para la inhalación de epinefrina (E004), furoato de fluticasona/propionato de fluticasona, polvo para inhalación de vinanterol/furoato de fluticasona (Relovair[™]), propionato de

fluticasona/fumarato de formoterol deshidratado (Flutiform®), reslizumab, inhalación de polvo seco de salbutamol, bromuro de tiotropio (Spiriva®HandiHaler®), formoterol/budesonida (Symbicort®SMART®), furoato de fluticasona (Veramyst®), VR506 de Vectura, lebrikizumab (RG3637), una combinación de inhibidor de fosfodiesterasa (PDE)-3 y (PDE)-4 (RPL554).

5 En una realización de esta invención, el al menos otro agente terapéutico se selecciona de un agonista beta de acción prolongada, un antagonista muscarínico o anticolinérgico inhalado de acción prolongada, un inhibidor de fosfodiesterasa, una combinación de un corticosteroide inhalado y agonista beta de acción prolongada, un agonista beta de acción corta y un corticosteroide inhalado. Por ejemplo, en el tratamiento de la EPOC, puede administrarse
10 un compuesto que modula STING, particularmente un compuesto de la invención, en combinación con un LABA (tal como xinafato de salmeterol (Serevent), umeclidinio/vilanterol (Anuro Ellipta®), umeclidinio (Incruse Ellipta®), tartrato de formoterol (Brovana®), polvo para inhalación de fumarato de formoterol (Foradil®), maleato de indacterol (Arcapta® Neohaler®), o propionato de fluticasona/fumarato de formoterol deshidratado (Flutiform®)), un anticolinérgico inhalado de acción prolongada (o antagonista muscarínico, tal como bromuro de tiotropio (Spiriva®) y bromuro de aclidinio (Tudorza® Pressair®), un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE-r) (tal como roflumilast, Daliresp®), una combinación de ICS/LABA (tal como furoato de fluticasona y vilanterol (Breo Ellipta®), propionato de fluticasona/salmeterol (Advair®), budesonida/formoterol (Symbicort®), mometasona/formoterol (Dulera®), bromuro de ipratropio/sulfato de albuterol (Duoneb®), Atrovent®), albuterol/ipratropio (Combivent Respimat®), un SABA (tal como bromuro de ipratropio (Atrovent®) y sulfato de albuterol (ProAir®, Proventil®)) y un ICS (tal como budesonida (Pulmicort®) y propionato de fluticasona (Flovent®), dipropionato de beclometasona (QVAR®)).
15
20

Otros agentes que pueden ser adecuados para su uso en terapia de combinación en el tratamiento de la EPOC incluyen SCH527123 (un antagonista de CXCR2), bromuro de glicopirronio ((NVA237) Seebri® Breezhaler®), bromuro de glicopirronio y maleato de indacaterol ((QVA149) Ultibro® Breezhaler®), glicopirrolato y fumarato de formoterol (PT003), maleato de indacaterol (QVA149), olodaterol (Striverdi® Respimat®), tiotropio (Spiriva®)/olandaterol (Striverdi® Respimat®) e inhalación de aclidinio/formoterol.
25

En una realización de esta invención, el al menos otro agente terapéutico se selecciona de un corticosteroide oral, globulina antitimocitos, talidomida, cloramficilo, un bloqueante de canales de calcio, un emoliente tópico, un inhibidor 30 de la ECA, un inhibidor de la recaptación de serotonina, un inhibidor del receptor de endotelina-1, un agente antifibrótico, un inhibidor de la bomba de protones o imatinib, ARG201 y tocerizumab. Por ejemplo, en el tratamiento de la esclerodermia sistémica, puede administrarse un compuesto que modula STING, particularmente un compuesto de la invención, en combinación con un corticosteroide oral (tal como prednisolona (Delatsone®), Orapred, Millipred, Omnipred, Econopred, Flo-Pred), un agente inmunosupresor (tal como metotrexato (Rhuematrex®, Trexall®), 35 ciclosporina (Sandimmune®), globulina antitimocitos (Atgam®), micofenolato de mofetilo (CellCept®), ciclofosfamida (Cytoxan®), FK506 (tacrolimus), talidomida (Thalomid®), cloramficilo (Leukeran®), azatioprina (Imuran®, Azasan®)), un bloqueante de canales de calcio (tal como nifedipina (Procardia®, Adalat®) o nicardipina (Cardene®), un emoliente tópico (pomada de nitroglicerina), un inhibidor de la ECA (tal como lisinopril (Zestril®, Prinivil®), diltiazem (Cardizem®, Cardizem SR®, Cardizem CD®, Cardia®, Dilacor®, Tiazac®)), un inhibidor de la recaptación de serotonina (tal como 40 fluoxetina (Prozac®)), un inhibidor del receptor de endotelina-1 (tal como bosentán (Tracleer®) o epoprostenol (Flolan®, Veletri®, Prostacyclin®)), un agente antifibrótico (tal como colchicinas (Colcrys®), ácido para-aminobenzoico (PABA), dimetilsulfóxido (DMSO) y D-penicilamina (Cuprimine®, Depen®), interferón alfa e interferón gamma (INF-g)), un inhibidor de la bomba de protones (tal como omeprazol (Prilosec®), metoclopramida (Reglan®), lansoprazol (Prevacid®), esomeprazol (Nexium®), pantoprazol (Protonix®), rabeprazol (Aciphex®)) o imatinib (Gleevec®) ARG201 45 (arGenit Pharmaceuticals), belimumab (Benlysta®), tocerizumab (Actemra®).

En el tratamiento del síndrome de Sjögren, puede administrarse un compuesto que modula STING, particularmente un compuesto de la invención, en combinación con agentes antirreumáticos (hidroxichloroquina y Plaquenil®, Ridaura®, Kineret®), agonistas colinérgicos (Salagen®, Evoxac®), un inhibidor de JAK (Xelijanz®) y tratamientos anti-TNFα (Remicade®, Humira®, Enbrel®, Cimzia®, Simponi®).
50

En una realización de esta invención, el al menos otro agente terapéutico es un factor de crecimiento neurotrófico ciliar o un agente de transferencia de genes. Por ejemplo, en el tratamiento de la retinitis pigmentosa, puede administrarse un compuesto que modula STING, particularmente un compuesto de la invención, en combinación con un factor de crecimiento neurotrófico ciliar (NT-501-CNTF) o un agente de transferencia de genes, UshStat®.
55

En una realización de esta invención, el al menos otro agente terapéutico se selecciona de una vacuna contra la gripe inactivada trivalente (IIV3), una vacuna contra la gripe inactivada tetravalente (IIV4), una vacuna contra la gripe recombinante trivalente, una vacuna contra la gripe viva atenuada tetravalente, un agente antiviral o vacuna contra la gripe inactivada. Por ejemplo, en el tratamiento de la gripe, puede administrarse un compuesto que modula STING, particularmente un compuesto de la invención, en combinación con una vacuna contra la gripe inactivada trivalente (IIV3) (tal como Afluria®, Fluarix®, Flucelvax®, FluLaval®, Fluvirin®, Fluzone®), una vacuna contra la gripe inactivada tetravalente (IIV4) (tal como Fluarix® tetravalente, Flulaval® tetravalente, Fluzone® tetravalente), una vacuna contra la influenza recombinante trivalente (tal como FluBlok®), una vacuna contra la gripe atenuada viva tetravalente (tal como 60

FluMist® tetravalente), un agente antiviral (tal como oseltamivir (Tamiflu®), zanamivir (Relenza®), rimantadina (Flumadine®) o amantadina (Symmetrel®)) o Fluad®, Fludase, FluNhance®, Preflucel o VaxiGrip®

- En el tratamiento de una infección por estafilococos, puede administrarse un compuesto que modula STING, particularmente un compuesto de la invención, en combinación con un antibiótico (tal como una cefalosporina β -lactámica (Duricef®, Kefzol®, Ancef®, Biocef®, etc.), naftilina (Unipen®), una sulfonamida (sulfametoxazol y trimetoprima (Bacrim®, Septra®), sulfasalazina (azulfidina®), acetilsulfisoxazol (Gantrisin®), etc.) o vancomicina (Vancocin®)).
- En una realización de esta invención, el al menos otro agente terapéutico se selecciona de un inmunomodulador tópico o inhibidor de calcineurina, un corticosteroide tópico, un corticosteroide oral, un interferón gamma, un antihistamínico o un antibiótico. Por ejemplo, en el tratamiento de la dermatitis atópica, puede administrarse un compuesto que modula STING, particularmente un compuesto de la invención, en combinación con un inmunomodulador tópico o un inhibidor de la calcineurina (tal como pimecrolimus (Elidel®) o pomada de tacrolimus (Protopic®)), un corticosteroide tópico (tal como hidrocortizona (Synacort®, Westcort®), betametasona (Diprolene®), flurandrenolida (Cordan®), fluticasona (Cutivate®), triamcinolona (Kenalog®), fluocinonida (Lidex®) y clobetasol (Temovate®)), un corticosteroide oral (tal como hidrocortisona (Cortef®), metilprednisolona (Medrol®) o prednisolona (Pediapred®, Prelone®)), un inmunosupresor (tal como ciclosporina (Neoral®) o interferón gamma (Alferon N®, Infergen®, Intron A, Roferon-A®)), un antihistamínico (para el prurito tal como Atarax®, Vistaril®, Benadryl®), un antibiótico (tal como los derivados de la penicilina flucloxacilina (Floxapen®) o dicloxacilina (Dynapen®), eritromicina (Eryc®, T-Stat®, Erythra-Derm®, etc.)), un agente inmunosupresor no esteroideo (tal como azatioprina (Imuran®, Azasan®), metotrexato (Rhuematrex®, Trexall®), ciclosporina (Sandimmune®) o micofenolato de mofetilo (CellCept®)).
- Los compuestos de la invención también pueden formularse con vacunas como adyuvantes para modular su actividad. Tales composiciones pueden contener anticuerpo(s) o fragmento(s) de anticuerpo o un componente antigeníco que incluye, pero no se limita a, proteína, ADN, bacterias vivas o muertas y/o virus o partículas similares a virus, junto con uno o más componentes con actividad adyuvante incluidos, pero sin limitarse a, sales de aluminio, emulsiones de aceite y agua, proteínas de choque térmico, preparaciones de lípido A y derivados, glicolípidos, otros agonistas de TLR tales como ADN CpG o agentes similares, citocinas tales como GM-CSF o IL-12 o agentes similares.
- En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un adyuvante de vacuna que comprende un compuesto de la invención. Se proporciona además una composición de vacuna que comprende un compuesto de la invención y un antígeno o composición de antígeno.
- Una "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende significar la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente que necesita tal tratamiento, es suficiente para tratar o prevenir de manera eficaz, tal como se define en el presente documento. Por tanto, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención es una cantidad de un agente de la invención que, cuando se administra a un ser humano que lo necesita, es suficiente para modular la actividad de STING de tal manera que una afección patológica que está mediada por esa actividad se reduce, se alivia o se previene. La cantidad de un compuesto dado que corresponderá a tal cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular (por ejemplo, la potencia (μCl_{50}), eficacia (CE_{50}) y la semivida biológica del compuesto particular), la afección patológica y su gravedad, la identidad (por ejemplo, edad, tamaño y peso) del paciente que necesita tratamiento, pero que, no obstante, puede determinarse de manera rutinaria por un experto en la técnica. Asimismo, la duración del tratamiento y el período de tiempo de administración (período de tiempo entre las dosificaciones y el momento de las dosificaciones, por ejemplo, antes/con/después de las comidas) del compuesto variará según la identidad del mamífero que necesita tratamiento (por ejemplo, peso), el compuesto particular y sus propiedades (por ejemplo, propiedades farmacocinéticas), la enfermedad o el trastorno y su gravedad y la composición específica y el método que está usándose, pero no obstante puede determinarse por un experto en la técnica.
- "Tratar" o "tratamiento" pretende significar al menos la mitigación de una enfermedad o trastorno en un paciente. Los métodos de tratamiento para la mitigación de una enfermedad o trastorno incluyen el uso de los compuestos de esta invención de cualquier manera convencionalmente aceptable, por ejemplo para el retraso, la terapia o la cura de una enfermedad o trastorno mediado por STING, tal como se describió anteriormente en el presente documento. En una realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" en referencia al cáncer se refiere a aliviar el cáncer, eliminar o reducir uno o más síntomas del cáncer, ralentizar o eliminar la progresión del cáncer y retrasar la reaparición de la afección en un paciente o sujeto previamente aquejado o diagnosticado.
- "Prevenir", "que previene" o "prevención" se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir la probabilidad de aparición o para retrasar la aparición de una enfermedad o manifestación biológica de la misma. La terapia profiláctica es apropiada, por ejemplo, cuando se considera que un sujeto corre un alto riesgo de desarrollar cáncer, tal como cuando un sujeto tiene un fuerte historial familiar de cáncer o cuando un sujeto ha estado expuesto a un carcinógeno.

- Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía de administración adecuada, incluida tanto administración sistémica como administración tópica. La administración sistémica incluye administración oral, administración parenteral, administración transdérmica, administración rectal y administración por inhalación. La administración parenteral se refiere a vías de administración distintas de la enteral, transdérmica o por inhalación, y normalmente es por inyección o infusión. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intramuscular y subcutánea. La inhalación se refiere a la administración a los pulmones del paciente, ya sea que se inhale por la boca o por las fosas nasales. La administración tópica incluye la aplicación a la piel.
- Además de las vías de administración descritas anteriormente adecuadas para el tratamiento de la oncología, las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración mediante inyección intratumoral o peritumoral. Se espera que la inyección intratumoral o peritumoral de un compuesto de la presente invención directamente dentro de o adyacente a un solo tumor sólido provoque una respuesta inmunitaria que pueda atacar y destruir células cancerosas en todo el cuerpo, reduciendo sustancialmente y en algunos casos eliminando permanentemente el tumor del sujeto enfermo. La activación del sistema inmunitario de esta manera para destruir tumores en un sitio remoto se conoce comúnmente como efecto abscopal y se ha demostrado en animales con múltiples modalidades terapéuticas (van der Jeught, *et al.*, Oncotarget, 2015, 6(3), 1359-1381). Una ventaja adicional de la administración local, intratumoral o peritumoral es la capacidad de lograr una eficacia equivalente a dosis mucho más bajas, minimizando o eliminando así los acontecimientos adversos que pueden observarse con dosis sistémicas mucho más altas (Marabelle, A., *et al.*, Clinical Cancer Research, 2014, 20(7), págs. 1747-1756).
- Los compuestos de la invención pueden administrarse una vez o según un régimen de dosificación en el que se administran varias dosis a intervalos de tiempo variables durante un período de tiempo dado. Por ejemplo, las dosis pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día. Las dosis pueden administrarse hasta que se logre el efecto terapéutico deseado o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosificación adecuados para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como la absorción, distribución y semivida, que puede determinarlas el experto en la técnica. Además, los regímenes de dosificación adecuados, incluida la duración de la administración de tales regímenes, para un compuesto de la invención, dependen de la enfermedad o el trastorno que está tratándose, la gravedad de la enfermedad o el trastorno que está tratándose, la edad y el estado físico del paciente que está tratándose, el historial médico del paciente que va a tratarse, la naturaleza de la terapia concurrente, el efecto terapéutico deseado y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia del experto en la técnica. Los expertos en la técnica comprenderán además que los regímenes de dosificación adecuados pueden requerir un ajuste dada la respuesta de un paciente individual al régimen de dosificación o a lo largo del tiempo a medida que cambian las necesidades del paciente individual. Las dosis diarias totales oscilan entre 1 mg y 2000 mg, preferiblemente, las dosis diarias totales oscilan entre 1 mg y 250 mg.
- Para su uso en terapia, los compuestos de la invención se formularán normalmente, pero no necesariamente, en una composición farmacéutica antes de su administración a un paciente. Por consiguiente, la invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en una forma granel en la que puede extraerse una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y luego administrarse al paciente, tal como con polvos, jarabes y disoluciones para inyección. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en forma de dosificación unitaria. Para la aplicación oral, por ejemplo, pueden administrarse uno o más comprimidos o cápsulas. Una dosis de la composición farmacéutica contiene al menos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención. Cuando se preparan en forma de dosificación unitaria, las composiciones farmacéuticas pueden contener de desde 1 mg hasta 1000 mg de un compuesto de esta invención.
- Como se proporciona en el presente documento, pueden administrarse formas de dosificación unitaria (composiciones farmacéuticas) que contienen desde 1 mg hasta 1000 mg de un compuesto de la invención una, dos, tres o cuatro veces al día, preferiblemente una, dos o tres veces al día, y más preferiblemente, una o dos veces al día, para efectuar el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por STING.
- Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen normalmente un compuesto de la invención. Sin embargo, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen más de un compuesto de la invención. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales (por ejemplo, compuestos farmacéuticamente activos).
- Tal como se usa en el presente documento, "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable implicado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente debe ser compatible con los demás componentes de la composición farmacéutica cuando se mezclen de manera que se eviten interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto

de la invención cuando se administra a un paciente e interacciones que darían como resultado composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables. Además, por supuesto, cada excipiente debe tener una pureza suficientemente alta como para que sea farmacéuticamente aceptable.

- 5 Los compuestos de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables se formularán normalmente en una forma de dosificación adaptada para su administración al paciente por la vía de administración deseada. Las formas de dosificación convencionales incluyen aquellas adaptadas para (1) administración oral tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, disoluciones, emulsiones, bolsitas y sellos; (2) administración parenteral tales como disoluciones, suspensiones y
10 polvos para reconstitución estériles; (3) administración transdérmica tales como parches transdérmicos; (4) administración rectal tales como supositorios; (5) inhalación tales como aerosoles y disoluciones; y (6) administración tópica tales como cremas, pomadas, lociones, disoluciones, pastas, aerosoles, espumas y geles.

- 15 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma de dosificación particular elegida. Además, pueden elegirse excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una función particular que puedan cumplir en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar el
20 transporte o acarreo del compuesto o compuestos de la invención una vez administrados al paciente desde un órgano o parte del cuerpo a otro órgano o parte del cuerpo. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para mejorar el cumplimiento del paciente.

- 25 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes enmascaradores el sabor, agentes colorantes, agentes antiaglomerantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos y agentes tamponantes. El experto en la técnica apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden cumplir más de una función y pueden cumplir funciones alternativas dependiendo de cuánto excipiente esté presente en la formulación y qué otros componentes estén presentes en la formulación.

- 35 Los expertos en la técnica poseen el conocimiento y la habilidad en la técnica que les permite seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades apropiadas para su uso en la invención. Además, hay una serie de recursos disponibles para el experto en la técnica que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles en la selección de excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)

- 40 40 Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan utilizando técnicas y métodos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos de los métodos comúnmente usados en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

- 45 45 En un aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida tal como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y un diluyente o carga. Los diluyentes y cargas adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, ácido algínico, tragacanto, goma guar, povidona y celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen crospovidona, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa, ácido algínico y carboximetilcelulosa sódica. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco. Por ejemplo, pueden prepararse comprimidos usando métodos convencionales y se formulan tal como sigue: Compuesto, 5 mg; celulosa microcristalina, 100 mg; lactosa, 100 mg; glicolato sódico de almidón, 30 mg; estearato de magnesio, 2 mg; peso total 237 mg. Pueden prepararse cápsulas usando métodos convencionales y se formulan tal como sigue: Compuesto, 15 mg; almidón seco, 178 mg; estearato de magnesio, 2 mg; peso total 195 mg.

- 60 60 Se entenderá que los compuestos de esta invención pueden formularse también con vacunas como adyuvantes para modular su actividad. Tales composiciones pueden contener anticuerpo (anticuerpos) o fragmento(s) de anticuerpo o un componente antigénico que incluye, pero no se limitan a, proteína, ADN, bacterias vivas o muertas y/o virus completos, inactivados o divididos o partículas similares a virus, proteínas recombinantes o fragmentos antigenicos de

las mismas, opcionalmente junto con uno o más componentes con actividad adyuvante que incluyen, pero no se limitan a, sales de aluminio, emulsiones de aceite y agua, proteínas de choque térmico, saponinas, preparaciones de lípido A y derivados, glicolípidos, liposomas, agonistas de TLR tales como ADN CpG o agentes similares, citocinas tales como GM-CSF o IL-12, o agentes similares.

- 5 Ciertos compuestos de la invención pueden ser inmunomoduladores potentes y, en consecuencia, debe tenerse cuidado en su manipulación.

Ejemplos

- 10 Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención, sino más bien proporcionar orientación al experto en la técnica para preparar y usar los compuestos, las composiciones y los métodos de la presente invención. Aunque se describen realizaciones particulares de la presente invención, el experto en la técnica apreciará que pueden hacerse diversos cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y
15 alcance de la invención.

Se entenderá que ciertos compuestos de la invención pueden ser inmunomoduladores potentes y, en consecuencia, debe tenerse cuidado en su manipulación.

- 20 Las reacciones descritas en el presente documento son aplicables para producir compuestos de la invención que tienen una variedad de diferentes grupos sustituyentes (por ejemplo, R¹, R², etc.), tal como se define en el presente documento. El experto en la técnica apreciará que, de un sustituyente particular no es compatible con los métodos de síntesis descritos en el presente documento, el sustituyente puede protegerse con un grupo protector adecuado que establece en las condiciones de reacción. Los expertos en la técnica conocen bien grupos protectores adecuados y los
25 métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando tales grupos protectores adecuados; ejemplos de los cuales pueden encontrarse en T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (4^a edición, J. Wiley and Sons, 2006). A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

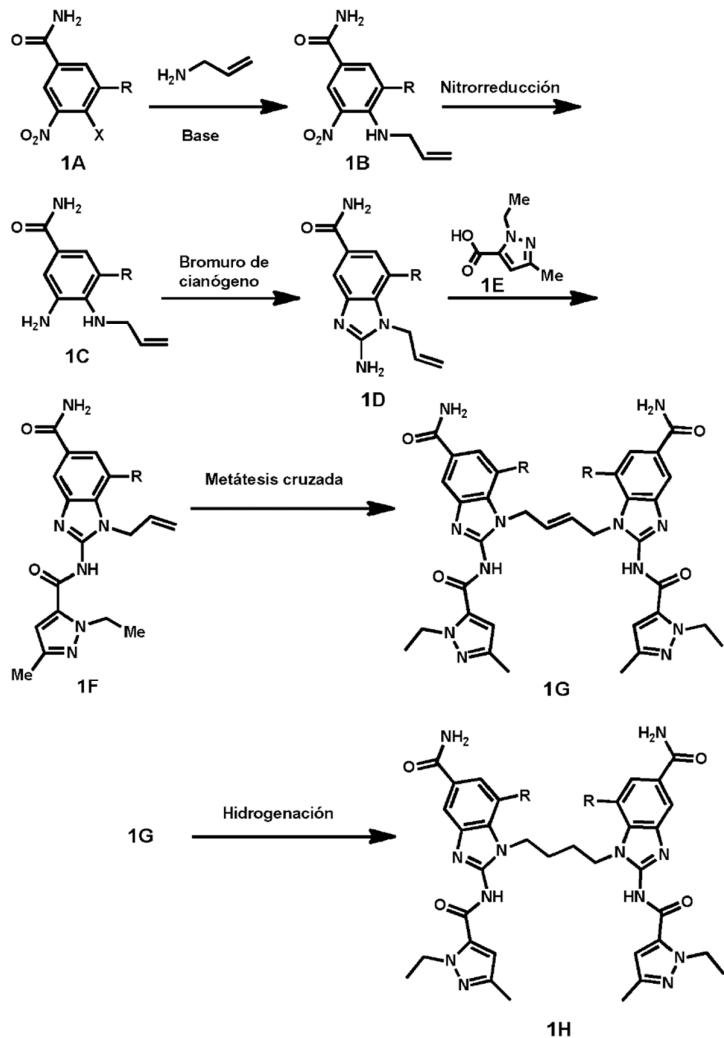
- 30 Ciertos compuestos intermedios descritos en el presente documento forman un aspecto aún adicional de la invención.

Métodos de síntesis generales

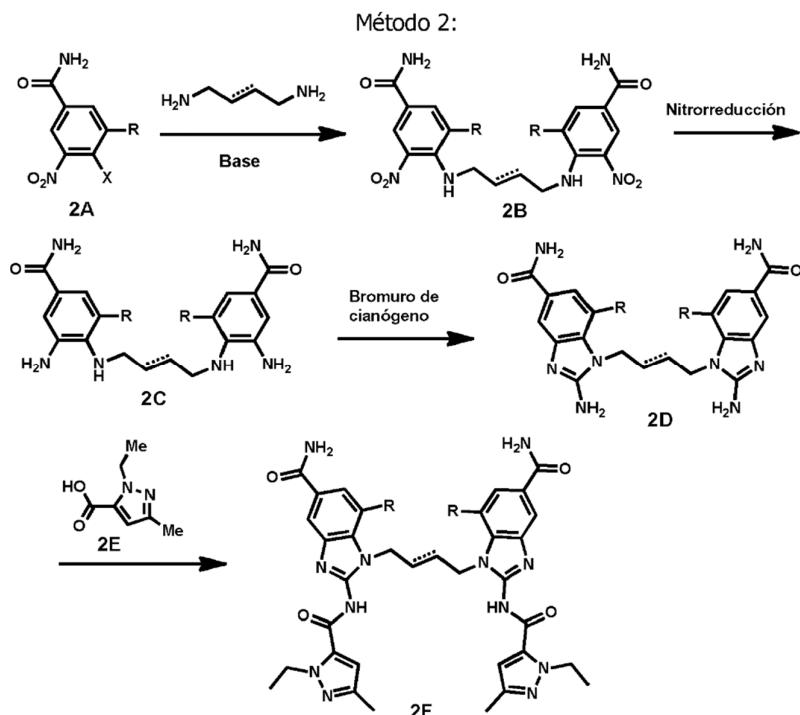
- 35 Los compuestos de esta invención pueden prepararse usando procedimientos de síntesis ilustrados en los esquemas de reacción a continuación, que pueden adaptarse fácilmente para preparar otros compuestos de la invención aprovechando el conocimiento de un químico orgánico experto. Las síntesis proporcionadas en estos esquemas son aplicables para producir compuestos de la invención que tienen una variedad de diferentes grupos R empleando precursores apropiados, que están adecuadamente protegidos si es necesario, para lograr una compatibilidad con las reacciones explicadas resumidamente en el presente documento. La desprotección posterior, cuando sea necesario,
40 proporciona compuestos de la naturaleza generalmente dada a conocer. Aunque los esquemas se muestran solo con compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I), son ilustrativos de procesos que pueden usarse para preparar los compuestos de la invención. También pueden estar presentes compuestos intermedios (compuestos usados en la preparación de los compuestos de la invención) como sales.

- 45 Método 1: Una nitro-halobenzamida apropiada (1A) puede tratarse con una amina (alilamina usada como ejemplo) en condiciones de acoplamiento mediado por metal o base para proporcionar la anilina (1B). La reducción posterior del grupo nitro por medio de condiciones apropiadas proporcionará la dianilina (1C). La reacción con bromuro de cianógeno proporciona el aminobencimidazol (1D). El acoplamiento peptídico entre el aminobencimidazol y el ácido de pirazol (1E) genera el monómero de amidobencimidazol (1F). La reacción de metátesis cruzada entre dos moléculas de (1F) proporciona el dímero insaturado (1G), que puede hidrogenarse para proporcionar el dímero saturado 1H.
50

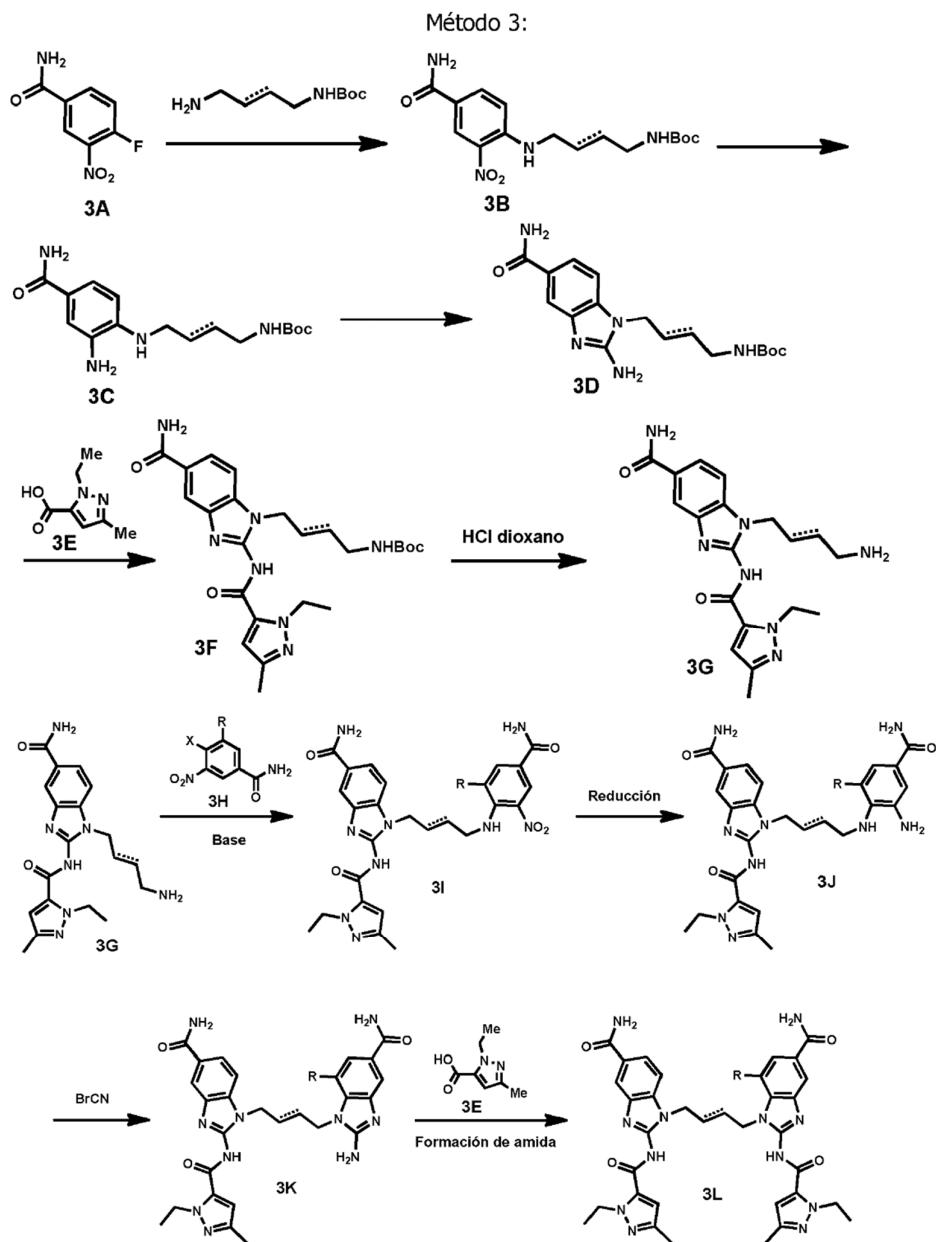
Método 1:



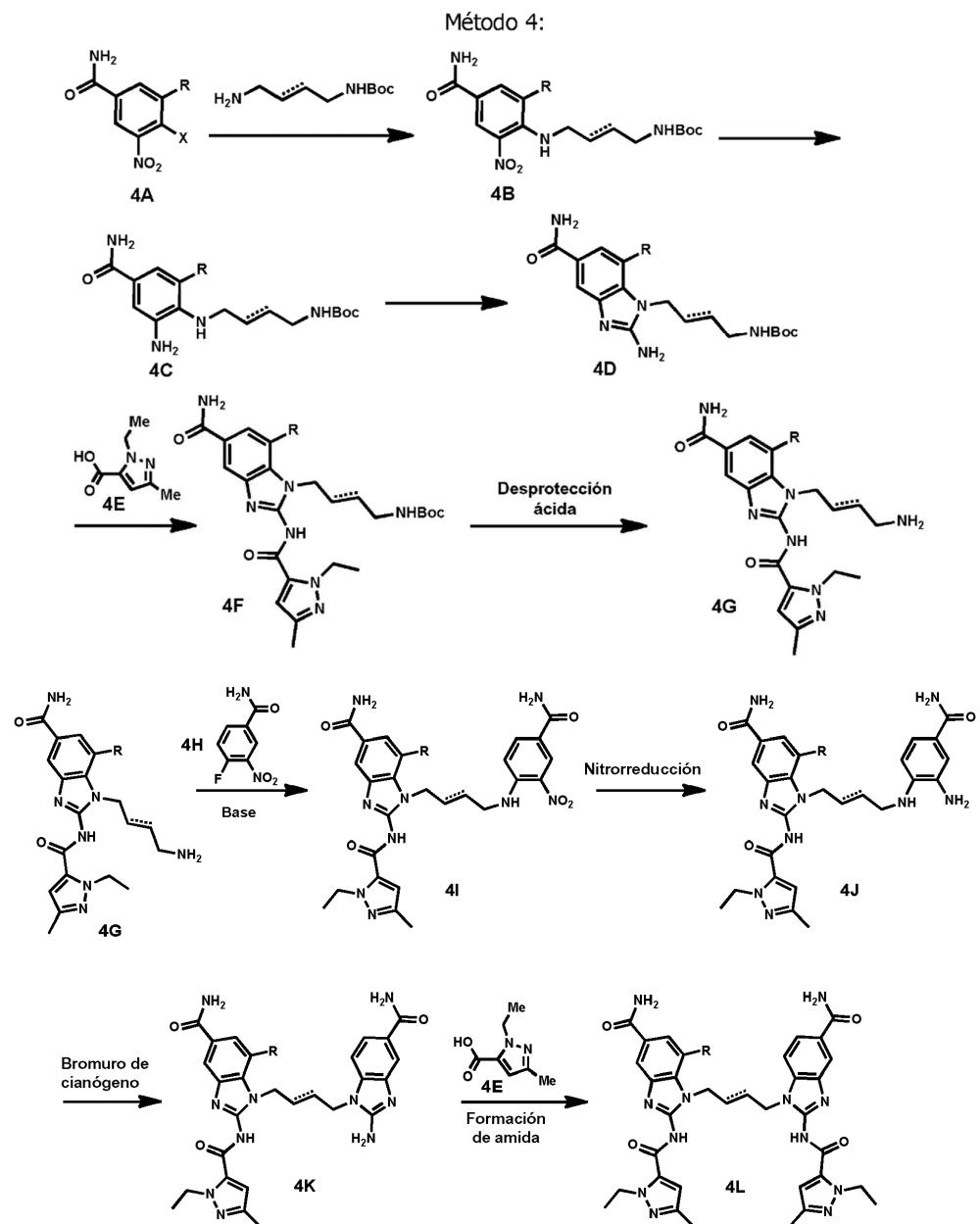
Método 2: Dos moléculas de una nitro-halobenzamida apropiada (2A) pueden tratarse con una diamina en condiciones de acoplamiento mediado por metal o base para proporcionar la anilina bisacoplada (2B). La bis-reducción posterior de los grupos nitro por medio de condiciones apropiadas puede proporcionar la dianilina (2C). La reacción con bromuro de cianógeno proporciona el dímero de aminobencimidazol (2D). El acoplamiento peptídico entre la bisamina (2D) y dos moléculas de ácido de pirazol (2E) genera el dímero de amidobencimidazol (2F).



Método 3: La fluoronitrobenzamida (3A) se trata con una diamina monoprotegida en condiciones de acoplamiento mediado por metal o base para proporcionar la anilina (3B). La reducción posterior del grupo nitro por medio de 5 condiciones apropiadas puede proporcionar la dianilina (3C). La reacción con bromuro de cianógeno proporciona el aminobencimidazol (3D). El acoplamiento peptídico entre la amina (3D) y el ácido de pirazol (3E) genera el amidobencimidazol (3I), que puede desprotegerse en condiciones apropiadas para el grupo protector de amina para proporcionar la amina (3G). La amina (3G) puede acoplarse con una halonitrobenzamida apropiada (3H) para proporcionar (3J); la reducción del grupo nitro puede proporcionar la dianilina (3J). El tratamiento de (3J) con bromuro 10 de cianógeno genera aminobencimidazol (3K), que puede tratarse con ácido de pirazol (3E) en condiciones de acoplamiento de amida para proporcionar el dímero asimétrico (3L).

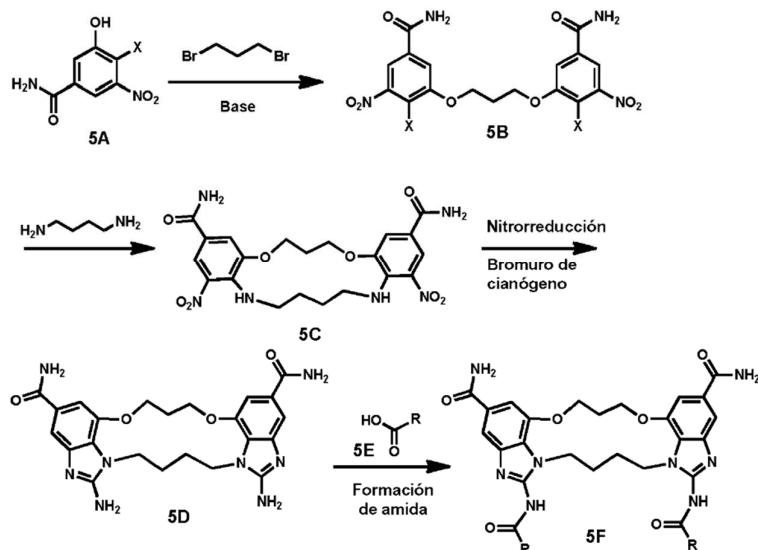


Método 4: Una nitro-halobenzamida apropiada (4A) se trata con una diamina monoprotegida en condiciones de acoplamiento mediado por metal o base para proporcionar la alilanilina (4B). La reducción posterior del grupo nitrógeno por medio de condiciones apropiadas proporcionará la dianilina (4C). La reacción con bromuro de cianógeno proporciona el aminobencimidazol (4D). El acoplamiento peptídico entre la amina (4D) y el ácido de pirazol (4E) genera el amidobencimidazol (4F), que puede desprotegerse en condiciones apropiadas para el grupo protector de amina para proporcionar la amina (4G). La amina (4G) puede acoplarse con fluoronitrobenzamida (4H) para proporcionar (4I), y luego la reducción del grupo nitrógeno proporcionará la dianilina (4J). El tratamiento de (4J) con bromuro de cianógeno genera aminobencimidazol (4K), que puede tratarse con ácido de pirazol (4E) en condiciones de acoplamiento de amida para proporcionar el dímero asimétrico (4L).



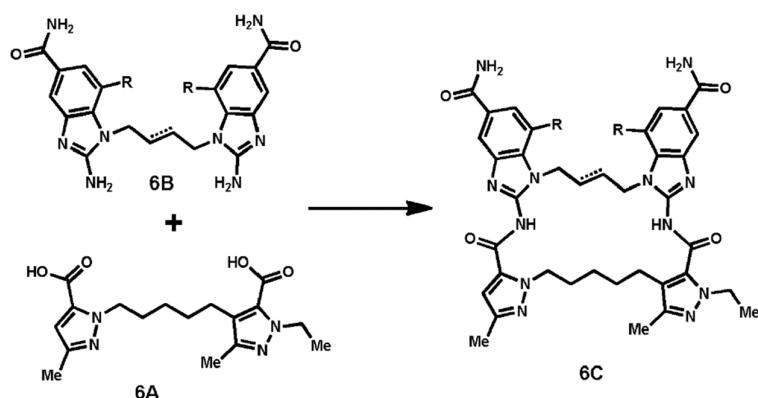
- 5 Método 5: Dos moléculas de un fenol apropiado (5A) se hacen reaccionar con un bis-electrófilo tal como dibromopropano para proporcionar un dímero unido a éter (5B). El dímero (5B) se hace reaccionar entonces con una diamina adecuada para proporcionar el macrociclo (5C). La reducción de los grupos nitro, seguido por el tratamiento con bromuro de cianógeno, proporciona el bisaminobencimidazol (5D). El acoplamiento de amida con un ácido apropiado (5E) proporciona el macrociclo de bisamidobencimidazol (5F).

Método 5:



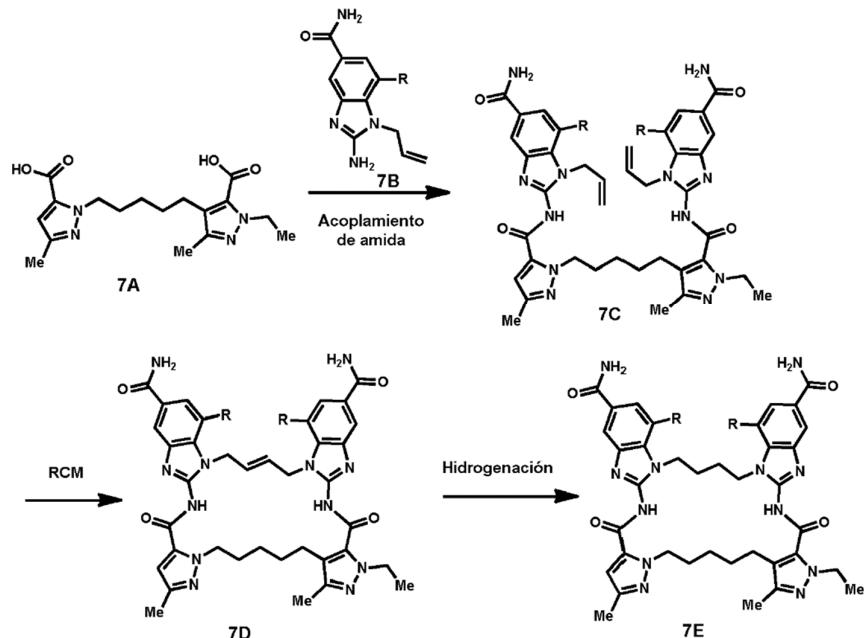
Método 6: El ácido de bispirazol 6A (método 8) se hace reaccionar con el dímero de aminobencimidazol (6B) en condiciones de acoplamiento de amida para proporcionar el macrociclo de amidobencimidazol (6C), en el que cada R puede ser igual o diferente.

Método 6:

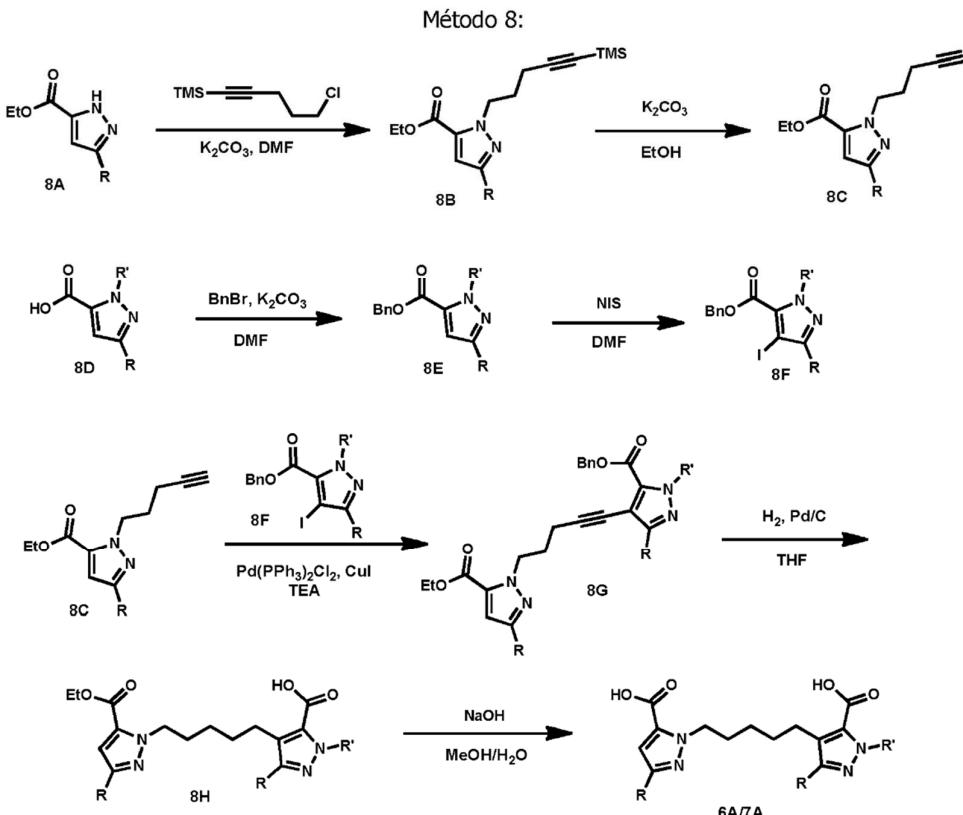


Método 7: El ácido de bispirazol 7A (método 8) se hace reaccionar con dos moléculas de aminobencimidazol (7B) en condiciones de acoplamiento de amida para proporcionar el dímero unido a pirazol (7C). La reacción de metátesis de cierre de anillo proporcionará el macrociclo insaturado (7D), que puede hidrogenarse para proporcionar el macrociclo de amidobencimidazol saturado (7E).

Método 7:

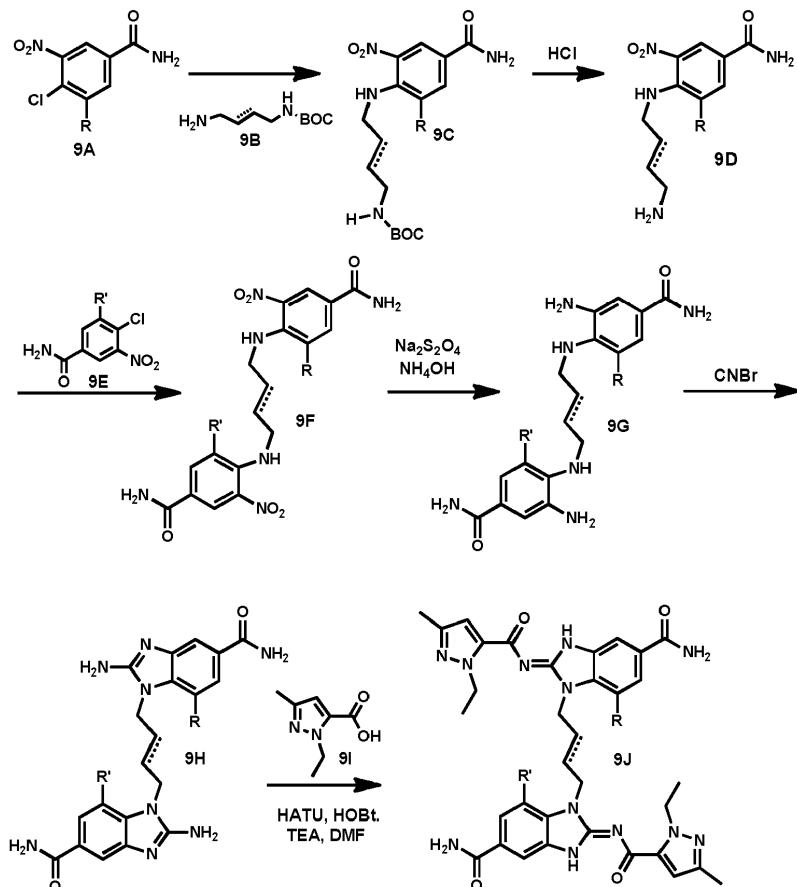


Método 8: Puede formarse un (pent-4-in-1-il)-1*H*-pirazol-carboxilato sustituido (8C) mediante N-alquilación de un 1*H*-pirazol-carboxilato sustituido (8A) con (5-cloropent-1-in-1-il)trimetilsilano seguido por desililación. Puede formarse un 4-yodo-1*H*-pirazol-carboxilato (8F) mediante esterificación del correspondiente ácido 1*H*-pirazol-carboxílico (8D), seguido por yodación usando 1-yodopirrolidin-2,5-diona. El acoplamiento catalizado por paladio del (pent-4-in-1-il)-1*H*-pirazol-carboxilato sustituido (8C) con el 4-yodo-1*H*-pirazol-carboxilato (8F) forma un bispirazol unido a alquinilo (8G). La hidrogenación del bispirazol unido a alquinilo, seguido por hidrólisis, proporcionó el ácido de bispirazol usado en los métodos 6 y 7 (6A/7A), anteriormente.



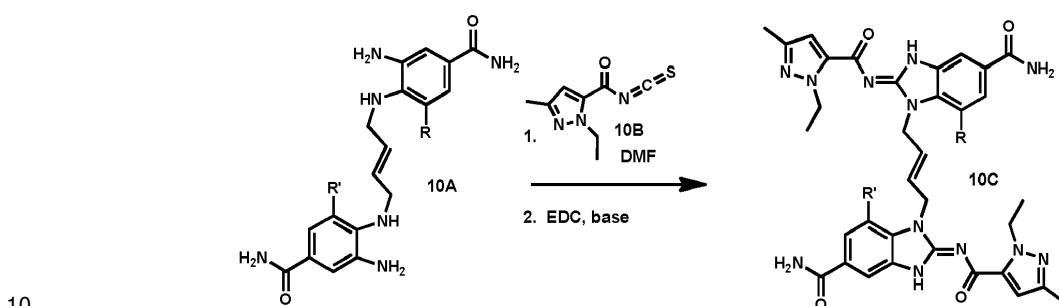
Método 9: Una nitro-halobenzamida apropiada (9A) puede tratarse con una diamina monoprotegida (tal como 9B) en condiciones de acoplamiento mediado por metal o base para proporcionar la anilina acoplada (9C). La desprotección 5 posterior de la amina primaria proporcionará la amina 9D. Una segunda nitro-halobenzamida (9E) puede hacerse reaccionar con la amina 9D en condiciones de acoplamiento mediado por metal o base para proporcionar una benzamida bis-nitro dimérica (9F). La doble reducción de los grupos nitro por medio de condiciones apropiadas puede proporcionar la dianilina (9G). La reacción con bromuro de cianógeno proporciona el dímero de aminobencimidazol 10 (9H). El acoplamiento peptídico entre la bisamina 9H y dos moléculas de ácido de pirazol (9I) genera el dímero de amidobencimidazol (9J).

Método 9



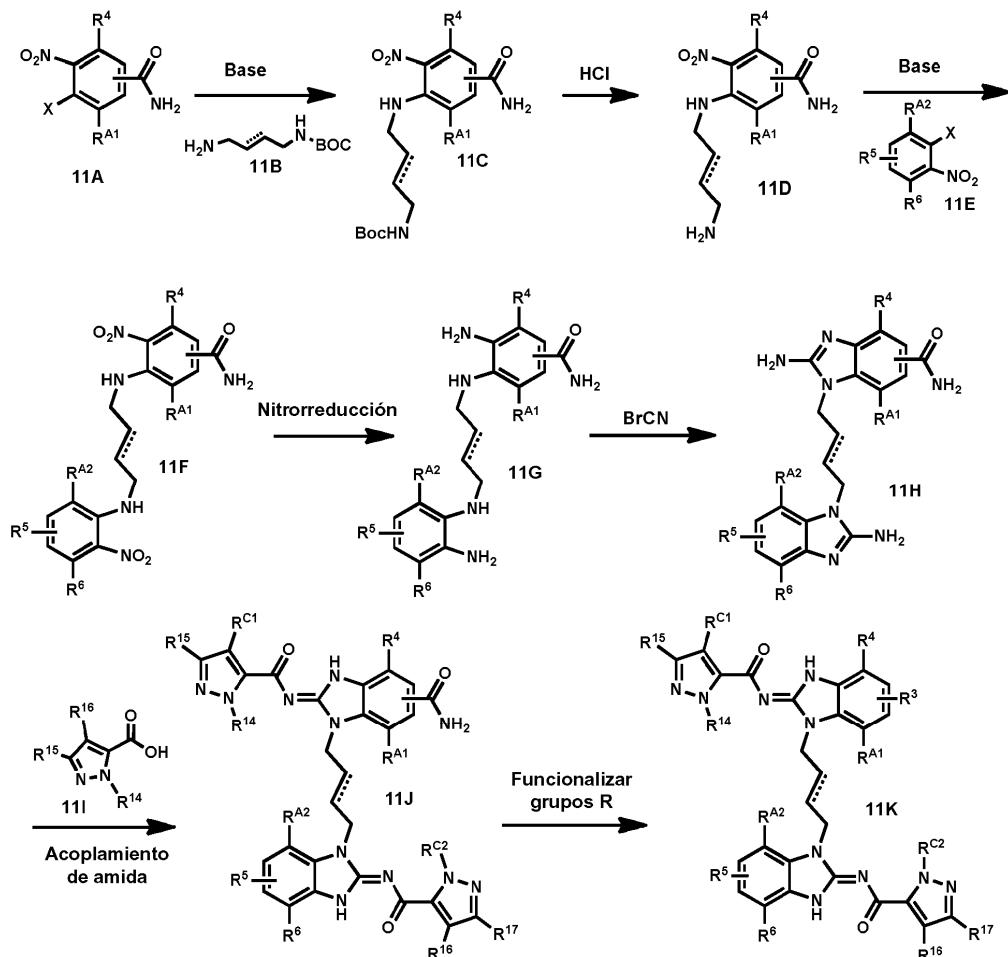
Método 10: Una tetraanilina (10A, preparada mediante el método 9 u otro método general) puede tratarse con isotiocianato (10B) hasta la finalización de la reacción. Tras la finalización de la etapa 1, se añaden EDC (u otro reactivo de acoplamiento adecuado) y trietilamina (u otra base adecuada) y se agita la reacción hasta la finalización para proporcionar el dímero de amidobencimidazol (10C).

Método 10



Método 11: Todas las variables son como se definen en la fórmula (I-N), (I-P) o la fórmula (I). Una halonitrobenzamida adecuadamente sustituida (11A) se hace reaccionar con una diamina monoprotegida tal como 11B para proporcionar la nitroanilina 11C. La desprotección del grupo protector de amina proporciona la amina 11D, que puede hacerse reaccionar con un compuesto de halo-nitrofenilo 11E para proporcionar bis-nitro 11F. La reducción de ambos grupos nitro proporcionará una bis-anilina 11G que se trata con bromuro de cianógeno para proporcionar el bisaminobencimidazol 11H. El acoplamiento de amida con un ácido de pirazol tal como 11I proporcionará un dímero de amidobencimidazol sustituido 11J. Cuando están presentes grupos funcionales adecuados en 11J, será posible la funcionalización adicional de estos grupos para proporcionar compuestos adicionales tales como 11K.

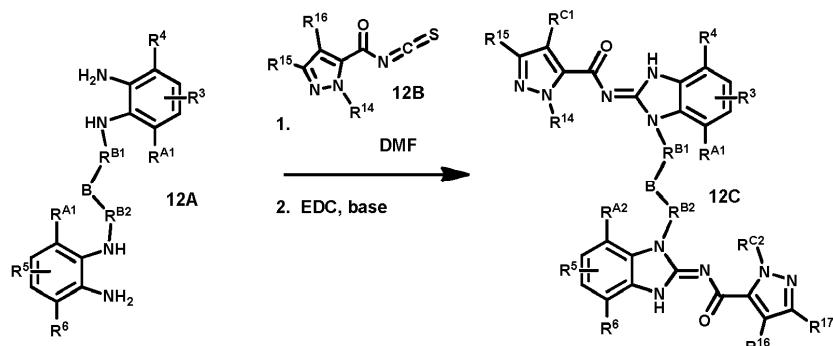
Método 11:



- 5 Método 12: En el método 12, $R^{C2}=R^{14}$, $R^{17}=R^{15}$ y $R^{16}=R^{C1}$, todas las demás variables son tal como se definen en la fórmula (I-N), la fórmula (I-P) o la fórmula (I). Una tetraanilina (12A, preparada mediante el método 11, 16 u otro método general) puede tratarse con un isotiocianato tal como 12B hasta la finalización de la reacción. Tras la finalización de la etapa 1, se añaden EDC (u otro reactivo de acoplamiento adecuado) y trietilamina (u otra base adecuada) y se agita la reacción hasta la finalización para proporcionar el dímero de amidobencimidazol (12C).

10

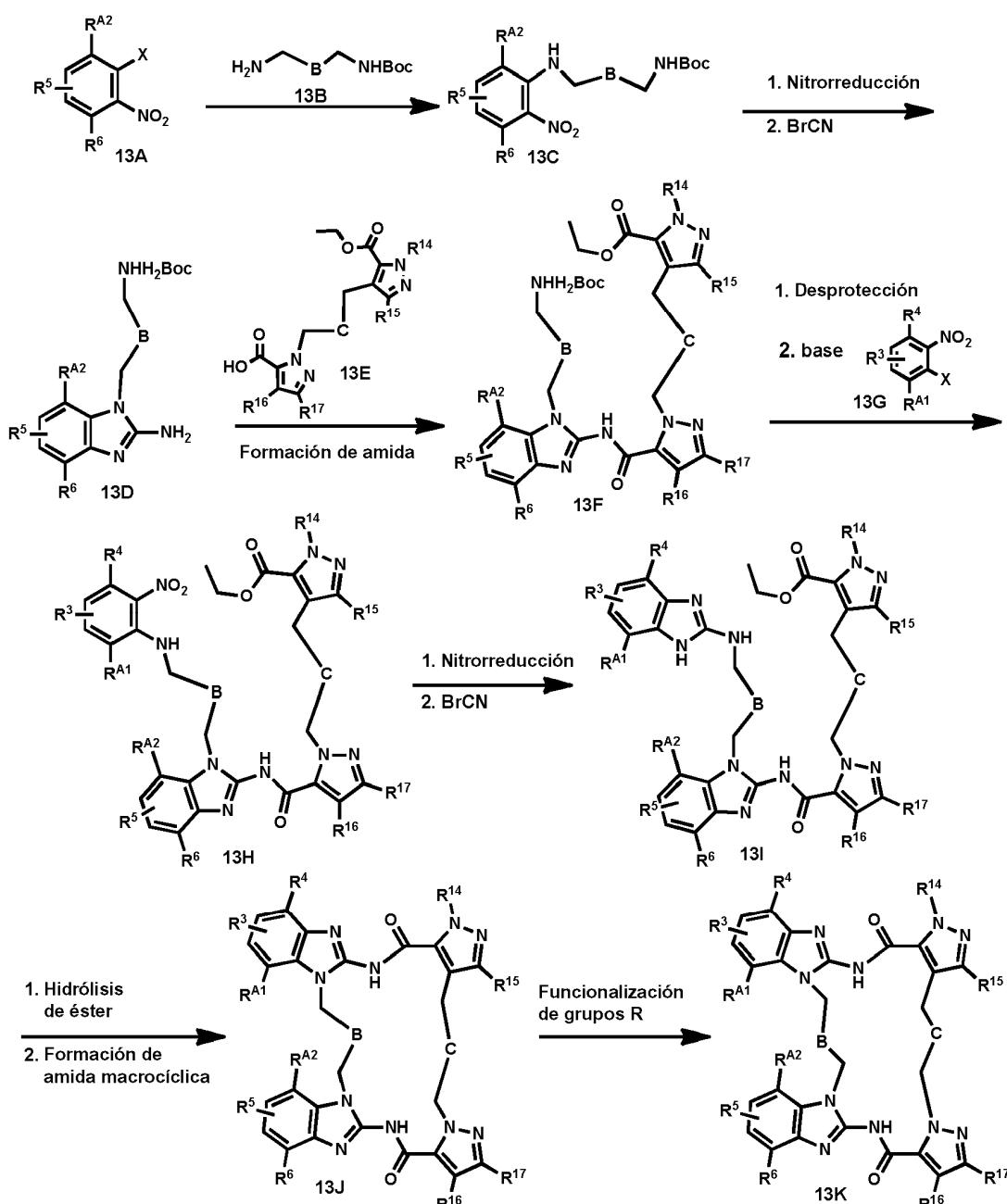
Método 12



- 15 Método 13: En el método 13, todas las variables son como se definen en la fórmula (I-N), la fórmula (I-P) o la fórmula (I). Pueden prepararse compuestos macrocíclicos con sustituciones por medio de este método. Un compuesto de

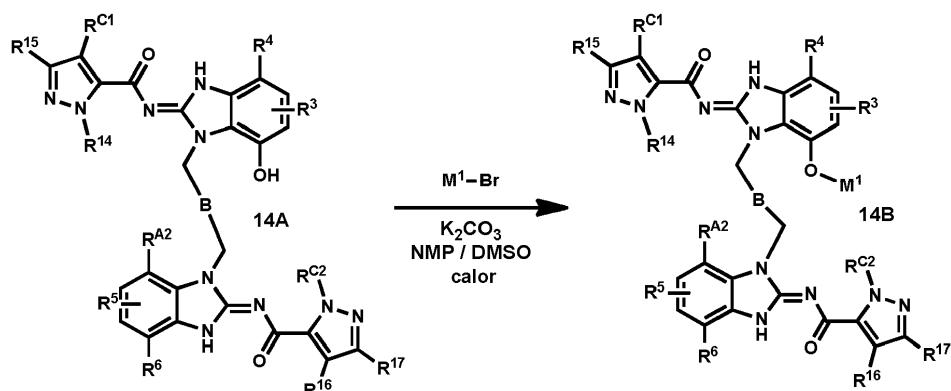
halonitrofenilo sustituido (13A) se trata con una diamina adecuada (13B) que contiene un grupo ligador (B) entre los dos grupos amina para proporcionar la amina 13C. La reducción del grupo nitro seguido por el tratamiento con bromuro de cianógeno puede proporcionar el aminobencimidazol 13D. El acoplamiento de amida entre 13D y un bispirazol de ácido mono-carboxílico (tal como 13E) que contiene un grupo ligador (C) entre los dos pirazoles proporcionará un amidobencimidazol (13F). La desprotección del grupo amina permite la adición a un segundo halo-nitro-fenilo sustituido (13G) para proporcionar el nitro-éster 13H. La reducción del grupo nitro de 13H seguido por el tratamiento con bromuro de cianógeno proporcionará el aminobencimidazol 13I. La hidrólisis del éster de pirazol permite entonces la formación de una amida macrocíclica para proporcionar el amidobencimidazol macrocíclico 13J. Cuando están presentes grupos funcionales adecuados en 13J, será posible la funcionalización adicional de estos grupos para proporcionar compuestos adicionales tales como 13K.

Método 13



Método 14: -O-M¹ se define como (alquil C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido tal como se define para R^{A1} cuando q es 0 en la fórmula (I), la fórmula (I-N) o la fórmula (I-P). Todas las demás variables son tal como se definen en la fórmula (I-N), la fórmula (I-P) o la fórmula (I). Un amidobencimidazol dimérico que contiene un fenol, tal como 14A, preparado por medio de uno de los métodos de síntesis generales descritos en el presente documento, puede alquilarse en el fenol a través del uso de un agente alquilante adecuado tal como un bromuro de alquilo y una base tal como carbonato de potasio. Cuando están presentes grupos funcionales adecuados en 14B, será posible la funcionalización adicional de estos grupos para proporcionar compuestos adicionales.

Método 14



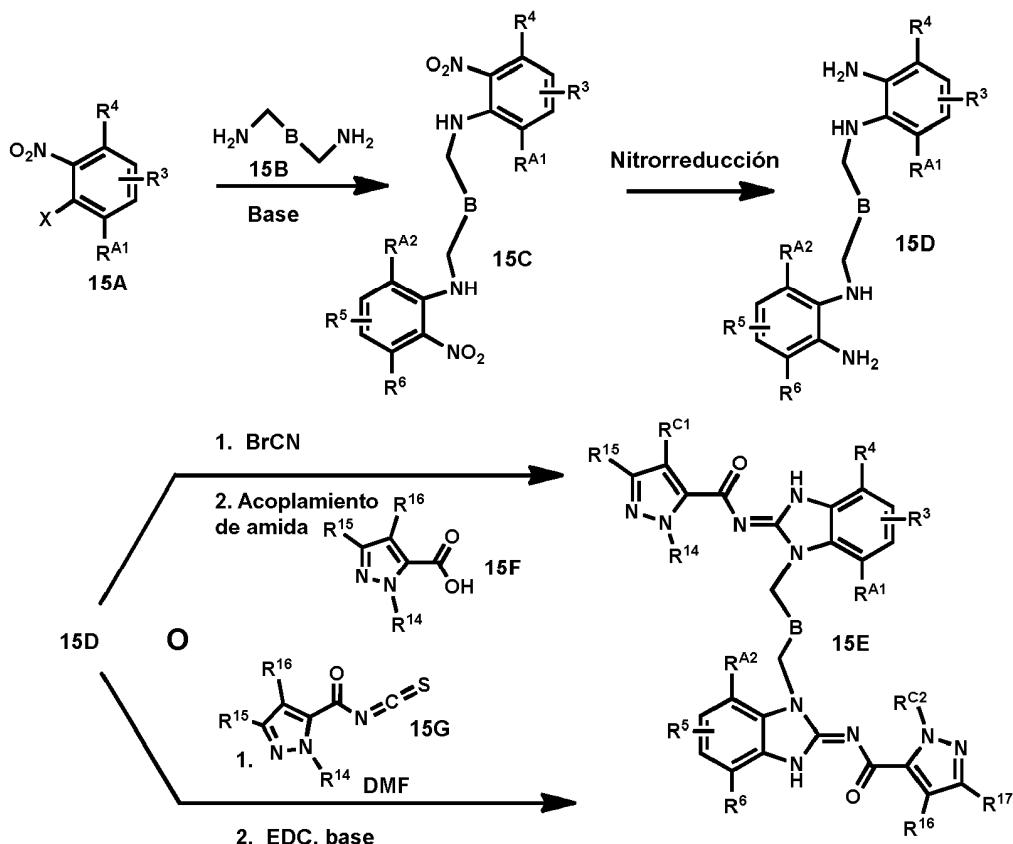
10

Método 15: Todas las variables son tal como se definen en la fórmula (I-N), la fórmula (I-P) o la fórmula (I). Un compuesto de halo-nitrofenilo adecuadamente sustituido (15A) se hace reaccionar con una diamina que contiene un grupo ligador (B) tal como 15B para proporcionar el dímero de bis-nitro 15C. La reducción de ambos grupos nitro proporcionará una tetraanilina 15D que puede convertirse en un dímero de amidobencimidazol (15E) por medio de uno de dos métodos: 1) Tratamiento con bromuro de cianógeno para proporcionar un bisaminobencimidazol seguido por acoplamiento de amida con un ácido de pirazol tal como 15F; o 2) tratamiento con isotiocianato (15G) hasta la finalización de la reacción, luego adición de EDC (u otro reactivo de acoplamiento adecuado) y trietilamina (u otra base adecuada) y se agita la reacción hasta la finalización. Cuando están presentes grupos funcionales adecuados en 15E, será posible la funcionalización adicional de estos grupos para proporcionar compuestos adicionales.

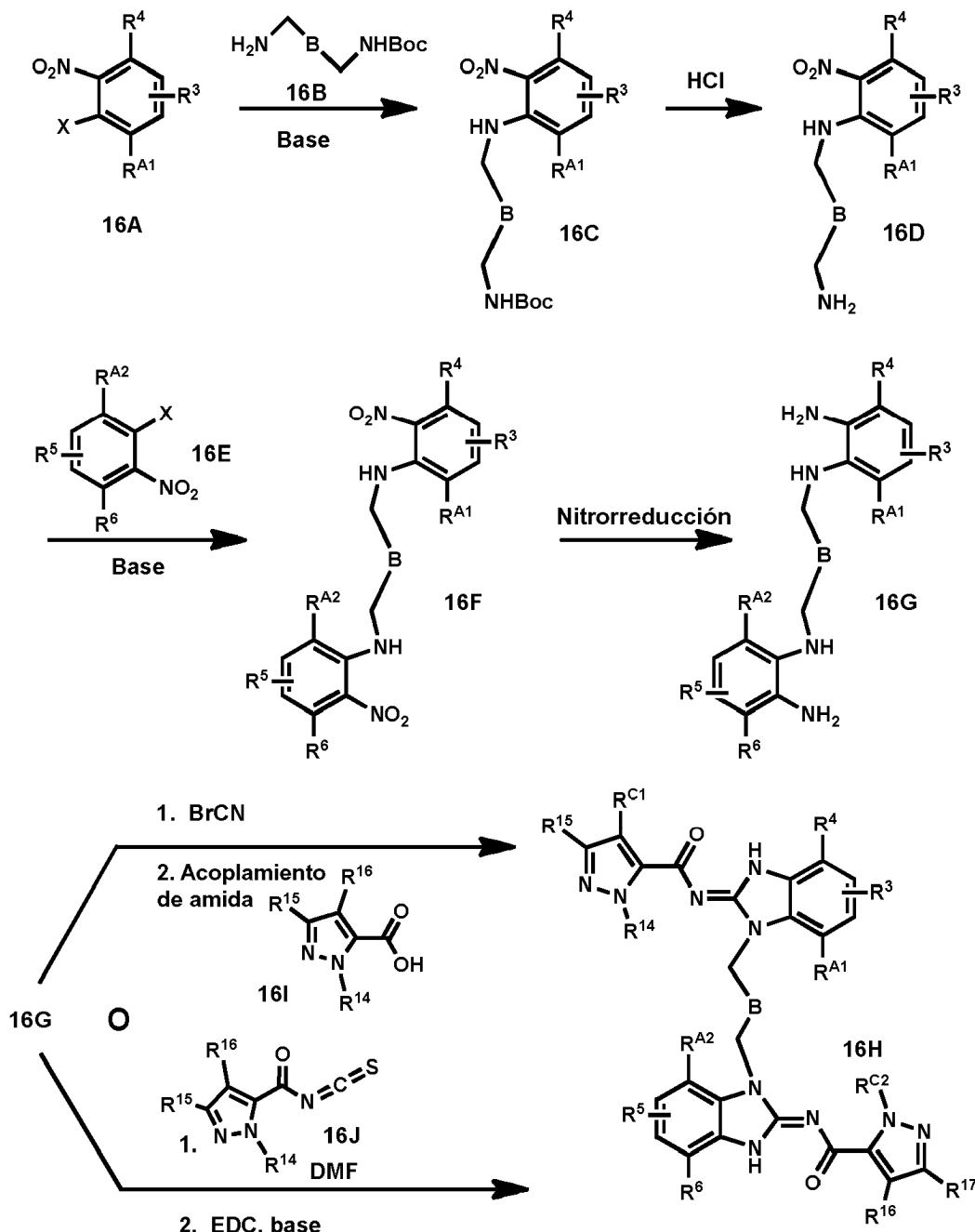
15

20

Método 15

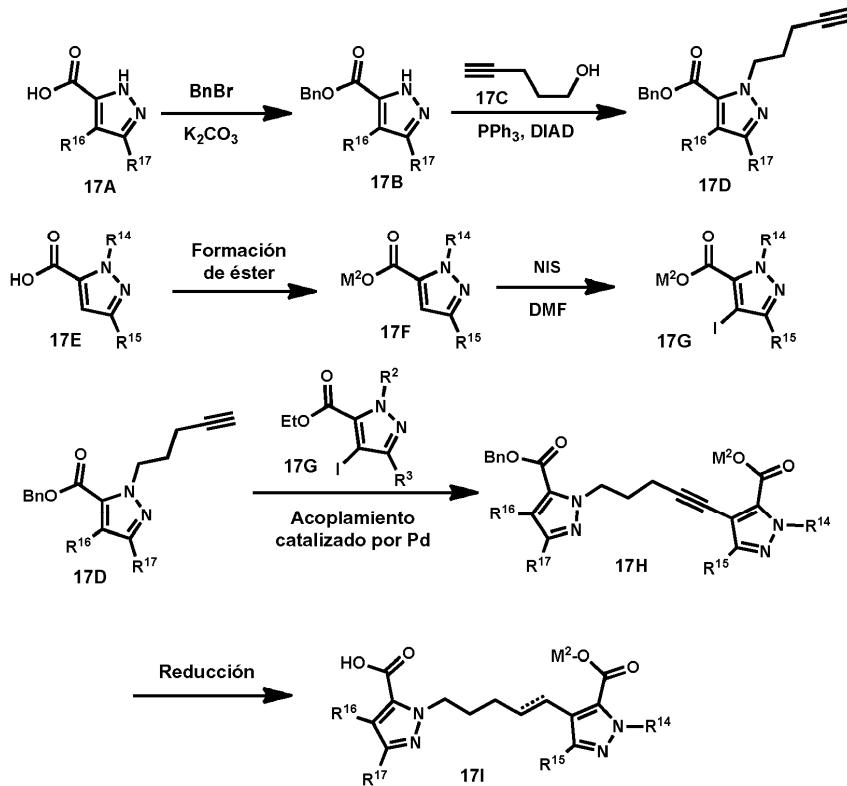


Método 16: Todas las variables son tal como se definen en la fórmula (I-N), la fórmula (I-P) o la fórmula (I). Un compuesto de halo-nitrofenilo adecuadamente sustituido (16A) se hace reaccionar con una diamina monoprotegida (16B) para proporcionar la nitro-anilina 16C. La desprotección del grupo protector de amina proporciona la amina 16D, que puede hacerse reaccionar con un compuesto de halo-nitrofenilo 16E para proporcionar el dímero de bis-nitro 16F. La reducción de ambos grupos nitro proporcionará una tetraanilina 16G que puede convertirse en un dímero de amidobencimidazol (16H) por medio de uno de dos métodos: 1) tratamiento con bromuro de cianógeno para proporcionar un bisaminobencimidazol seguido por acoplamiento de amida con un ácido de pirazol tal como 161; o 2) tratamiento con isotiocianato (16J) hasta la finalización de la reacción, luego adición de EDC (u otro reactivo de acoplamiento adecuado) y trietilamina (u otra base adecuada) y se agita la reacción hasta la finalización. Cuando están presentes grupos funcionales adecuados en 16H, será posible la funcionalización adicional de estos grupos para proporcionar compuestos adicionales.



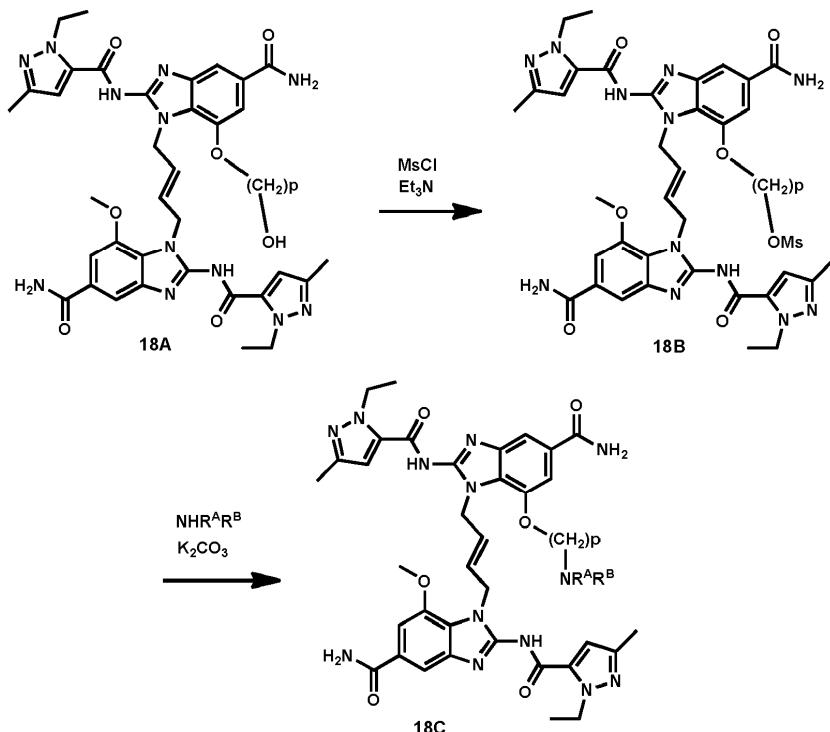
Método 17: M² es alquilo C₁-C₆ o COOM² puede ser cualquier éster que sea inactivo frente a la hidrogenólisis del éster bencílico. Todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I-N), la fórmula (I-P) o la fórmula (I). Un éster de pirazol sustituido tal como (pent-4-in-1-il)-1*H*-pirazol-carboxilato (17D) puede formarse mediante esterificación de un 1*H*-pirazol-carboxilato sustituido (17A) para proporcionar el éster 17B seguido por N-alkilación en condiciones de Mitsunobu. Puede formarse un éster de 4-yodo-pirazol (17G) mediante esterificación del correspondiente ácido pirazol-carboxílico (17E), seguido por yodación usando 1-yodopirrolidin-2,5-diona (NIS). El acoplamiento catalizado por paladio de un pirazol alquilado tal como 17D con el 4-yodo-pirazol-éster (17G) forma un bispirazol unido (17H). La reducción y la hidrogenólisis del bispirazol unido proporcionará un monoácido de bispirazol (17I).

Método 17



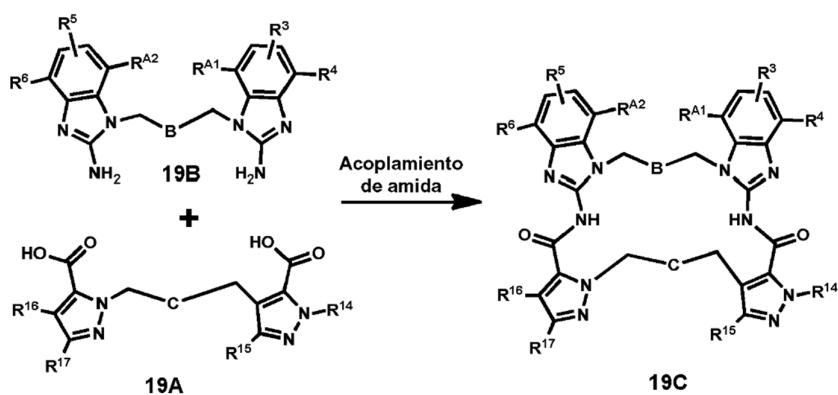
Método 18: Todas las variables son tal como se definen en la fórmula (A). Puede tratarse (E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-
5 etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxi-propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-metil-
1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (18A) con cloruro de metanosulfonilo y
trietilamina. Tras la finalización de la etapa 1, el mesillato resultante (18B) se trata con una amina (NHR^AR^B) y K₂CO₃
y la reacción se calienta a 50-80 °C hasta la finalización para proporcionar los compuestos deseados (18C).

Método 18



Método 19: Todas las variables son tal como se definen en la fórmula (I-N), la fórmula (I-P) o la fórmula (I). Un bis-aminobencimidazol adecuadamente sustituido (19B) que contiene un grupo ligador (B), preparado por medio de uno de los métodos descritos en el presente documento, se hace reaccionar con un bispírazol (19A) que incorpora un grupo ligador (C) y reactivos de acoplamiento de amida para proporcionar un bisamidobencimidazol macrocíclico.

Método 19

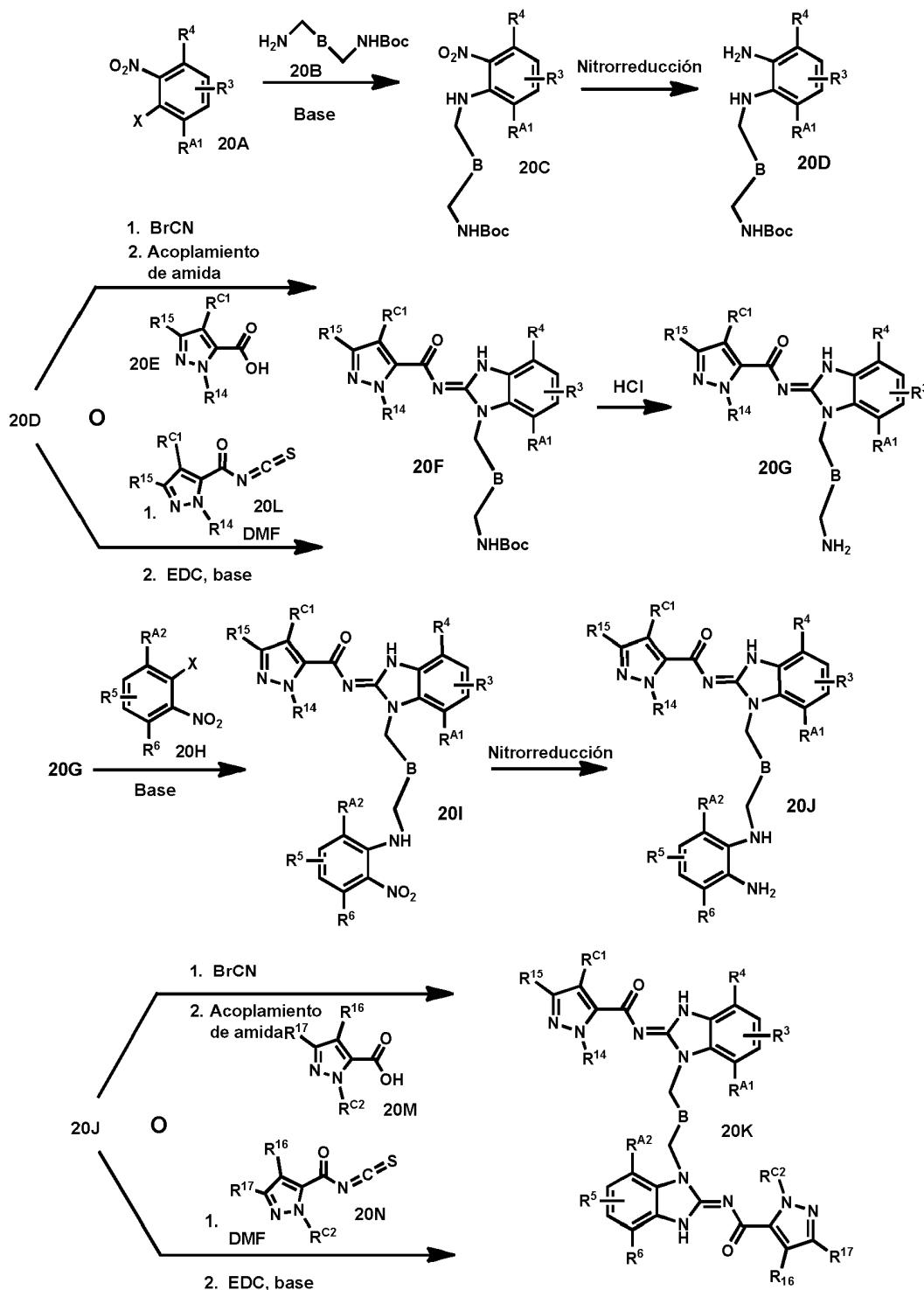


- 10 Método 20: Todas las variables son tal como se definen en la fórmula (I-N), la fórmula (I-P) o la fórmula (I). Un compuesto de halo-nitrofenilo adecuadamente sustituido (20A) se hace reaccionar con una diamina monoprotegida que contiene un grupo ligador (B) tal como 20B para proporcionar la nitro-anilina 20C. La reducción del grupo nitrógeno en condiciones apropiadas proporcionará la dianilina 20D, que puede convertirse en un amidobencimidazol 20F por medio de uno de dos métodos: 1) tratamiento con bromuro de cianógeno seguido por acoplamiento de amida con un ácido de pirazol tal como 20E; o 2) tratamiento con isotiocianato (20L) hasta la finalización de la reacción, luego adición de EDC (u otro reactivo de acoplamiento adecuado) y trietilamina (u otra base adecuada) y se agita la reacción hasta la finalización. La desprotección del grupo protector de amina proporciona la amina 20G, que puede hacerse reaccionar con un compuesto de halo-nitrofenilo 20H para proporcionar la nitroanilina dimérica 20I. La reducción del grupo nitrógeno proporcionará la bis-anilina 20J que puede convertirse en un dímero de amidobencimidazol (20K) por medio de uno de dos métodos: 1) tratamiento con bromuro de cianógeno para proporcionar un bisaminobencimidazol seguido por acoplamiento de amida con un ácido de pirazol tal como 20M; o 2) tratamiento con isotiocianato (20N) hasta la finalización de la reacción, luego adición de EDC (u otro reactivo de acoplamiento adecuado) y trietilamina (u otra base adecuada).

adecuada) y se agita la reacción hasta la finalización. Cuando están presentes grupos funcionales adecuados en 20K, será posible la funcionalización adicional de estos grupos para proporcionar compuestos adicionales.

Método 20:

5

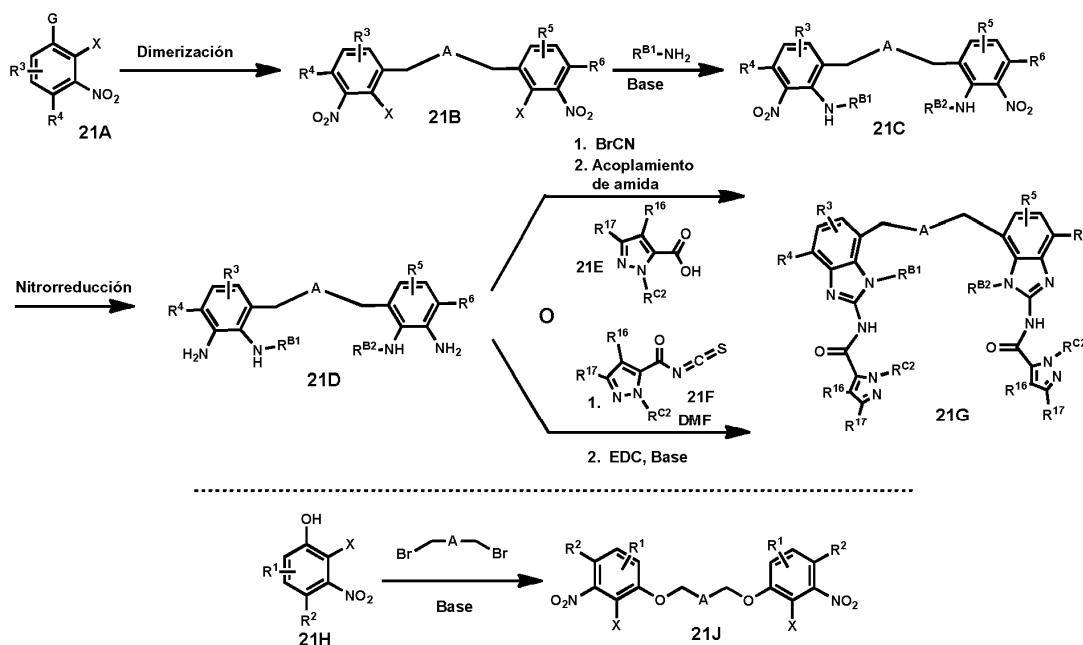


Método 21: Todas las variables son tal como se definen en la fórmula (I-N), la fórmula (I-P) o la fórmula (I). Dos moléculas de un nitro-halo-fenilo funcionalizado apropiado (21A) se dimerizan para proporcionar el dímero de bis-nitro

- 21B que contiene un grupo ligador (A). Entonces, se hace reaccionar 21B con una amina o diamina para proporcionar la dianilina 21C. La reducción de los grupos nitro proporciona la tetraanilina 21D que puede convertirse en un dímero de amidobencimidazol (21G) por medio de uno de dos métodos: 1) Tratamiento con bromuro de cianógeno para proporcionar un bisaminobencimidazol seguido por acoplamiento de amida con un ácido de pirazol tal como 21E; o 2) 5 tratamiento con isocianato (21F) hasta la finalización de la reacción, luego adición de EDC (u otro reactivo de acoplamiento adecuado) y trietilamina (u otra base adecuada) y se agita la reacción hasta la finalización. Cuando están presentes grupos funcionales adecuados en 21G, será posible la funcionalización adicional de estos grupos para proporcionar compuestos adicionales. Un ejemplo general de una dimerización sería la reacción de un nitro-fenol adecuado (21H) con un bis-haluro y una base para proporcionar el dímero de bisfenol 21J.

10

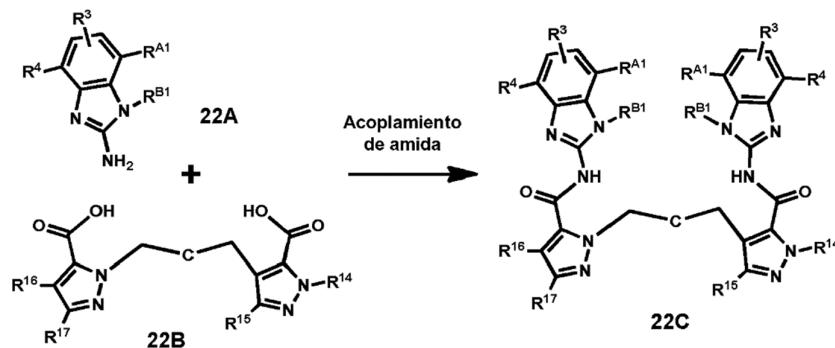
Método 21



- Método 22: Todas las variables son tal como se definen en la fórmula (I-N), la fórmula (I-P) o la fórmula (I). Un 15 aminobencimidazol adecuadamente sustituido (22A), preparado por medio de uno de los métodos descrito en el presente documento, se hacer reaccionar con un bispirazol (22B) que incorpora un grupo ligador (C) y reactivos de acoplamiento de amida para proporcionar un bisamidobencimidazol dimérico. Cuando están presentes grupos funcionales adecuados en 22C, será posible la funcionalización adicional de estos grupos para proporcionar compuestos adicionales.

20

Método 22

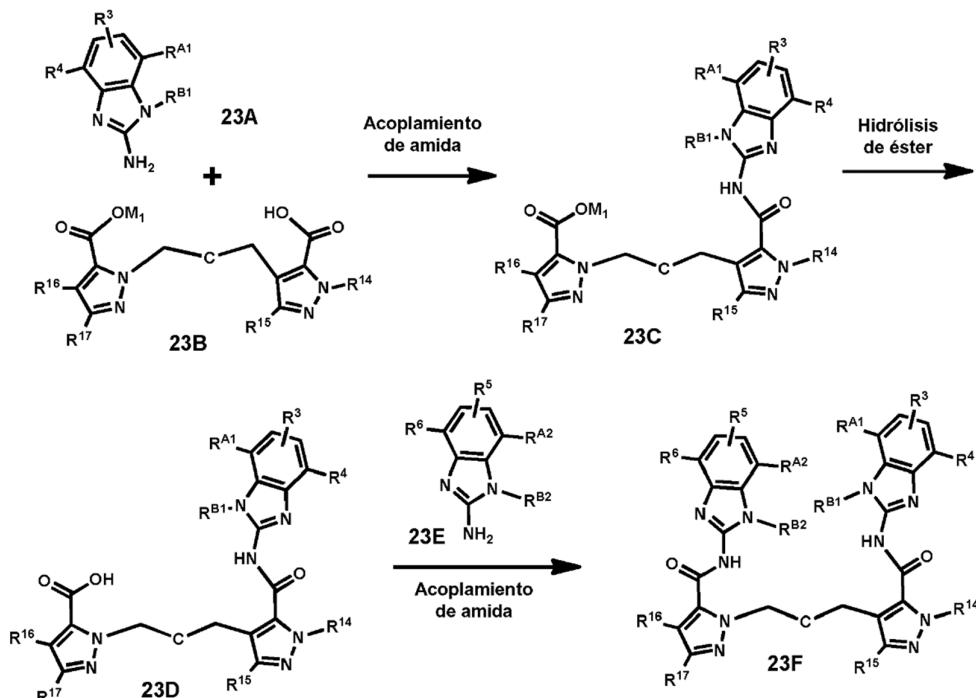


- Método 23: Todas las variables son tal como se definen en la fórmula (I-N), la fórmula (I-P) o la fórmula (I). Un 25 aminobencimidazol adecuadamente sustituido (23A), preparado por medio de uno de los métodos descritos en el presente documento, se hacer reaccionar con un bispirazol de ácido mono-carboxílico (23B) que incorpora un grupo ligador (C), y reactivos de acoplamiento de amida para proporcionar un éster de amidobencimidazol tal como 23C. La

hidrólisis del éster de pirazol proporcionará el ácido 23D, que puede acoplarse con un segundo aminobencimidazol (23E) para proporcionar un bisamidobencimidazol dimérico (23F). Cuando están presentes grupos funcionales adecuados en 23F, será posible la funcionalización adicional de estos grupos para proporcionar compuestos adicionales.

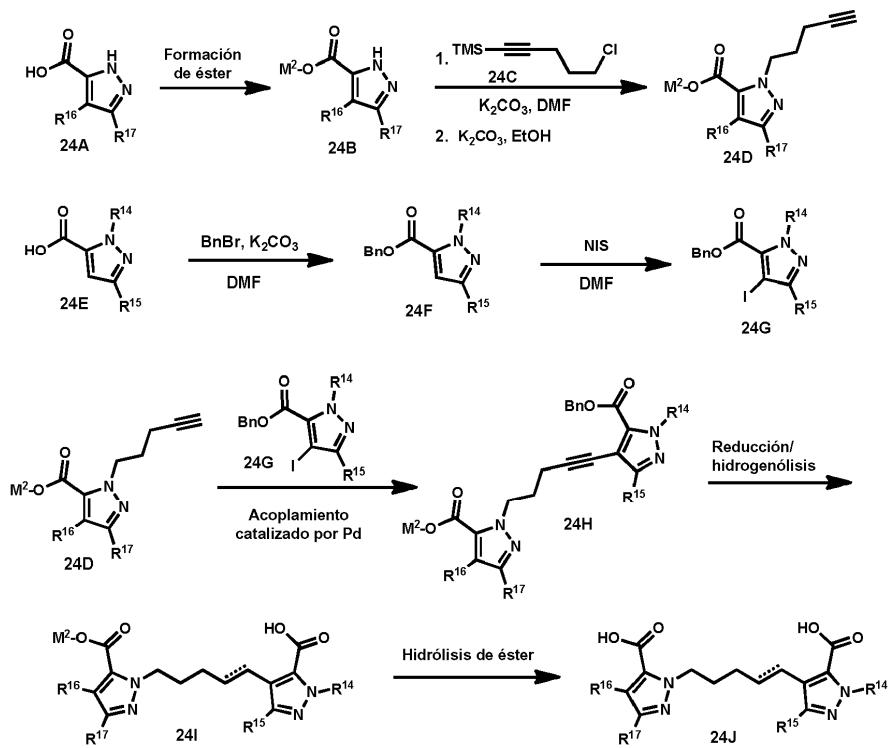
5

Método 23



- 10 Método 24: M² es alquilo C₁-C₆ o COOM² puede ser cualquier éster que sea inactivo frente a la hidrogenólisis del éster bencílico. Todas las demás variables son como se definen en la fórmula (I-N), la fórmula (I-P) o la fórmula (I). Puede formarse un éster de pirazol sustituido tal como (pent-4-on-1-il)-1*H*-pirazol-carboxilato (24D) mediante esterificación de un 1*H*-pirazol-carboxilato sustituido (24A) para proporcionar el éster 24B seguido por N-alquilación en condiciones adecuadas tales como un haluro de alquilo y una base. En el caso de usar con (5-cloropent-1-in-1-il)trimetilsilano, una desilicación posterior proporcionará el éster de pirazol 24D. Puede formarse un éster de 4-yodo-pirazol (24G) mediante esterificación del correspondiente ácido pirazol-carboxílico (24E), seguido por yodación usando 1-yodopirrolidin-2,5-diona (NIS). El acoplamiento catalizado por paladio de un pirazol alquilado tal como 24D con el 4-yodo-pirazol-éster (24G) forma un bispirazol unido (24H). La reducción y la hidrogenólisis del bispirazol unido proporcionará un monoácido de bispirazol (24I), que puede hidrolizarse adicionalmente para proporcionar un diácido de bispirazol 24J.
- 15 20

Método 24:



Se apreciará que, en cualquiera de las vías descritas anteriormente, el orden preciso de las etapas de síntesis mediante las cuales se introducen los diversos grupos y restos en la molécula, puede variarse. Estará dentro de la habilidad del experto en la técnica garantizar que los grupos o restos introducidos en una fase del proceso no se verán afectados por transformaciones y reacciones posteriores, y seleccionar el orden de las etapas de síntesis en consecuencia.

Los nombres de los compuestos intermedios y finales descritos en el presente documento se generaron usando los programas de nomenclatura de software ChemDraw Pro 12.0.2.1076 Plug-In inside de Perkin Elmer E-Notebook o MarvinSketch 5.11.4_b82 (Chemaxon).

Los expertos en la técnica apreciarán que, en ciertos casos, estos programas pueden nombrar un compuesto representado estructuralmente como un tautómero o isómero de ese compuesto. Ha de entenderse que cualquier referencia a un compuesto nombrado o un compuesto representado estructuralmente pretende abarcar todos los tautómeros o isómeros de tales compuestos y cualquier mezcla de tautómeros y/o isómeros de los mismos.

Las definiciones para las condiciones de análisis de CLEM se enumeran a continuación y se aplican a todos los compuestos.

20

Método de CLEM	Método de CLEM A		
Longitud de onda	214 nm y 254 nm		
Instrumento	Agilent 1200-6110		
Columna	Halo C18 4,6 × 50 um		
Caudal	1,8 ml/min		
Método de gradiente			
	Tiempo (min)	ACN (FA al 0,05 %)	H ₂ O (FA al 0,05 %)
	0	5	95
	1	95	5
	2	95	5
	2,5	5	95

ES 2 921 855 T3

Método de CLEM	Método de CLEM B		
Longitud de onda	214 nm y 254 nm		
Instrumento	Shimadzu 2020		
Columna	Halo C18 4,6 × 50 um		
Caudal	1,5 ml/min		
Método de gradiente			
	Tiempo (min)	ACN (FA al 0,05 %)	H ₂ O (FA al 0,05 %)
	0	5	95
	1	95	5
	4	95	5
	4,5	5	95
	5	5	95

Método de CLEM: Método de CLEM C

Instrumentación

5

CL: Shimadzu 10Avp (controlador, bombas y detector UV)
 UV: Shimadzu 10AVp (214 nm)
 ELS: Sedere Sedex 75C (45C)
 EM: PE Sciex Single Quadrupole 150EX
 Polaridad (positiva); modo (perfil); tiempo de exploración (0,33 s); etapa (0,2 m/z) capilar V (5500); cono V (25-45)
o Waters ZQ Single Quadrupole
 Polaridad (positiva); modo (continuo); tiempo de exploración (0,25 s)
 capilar V (3500); cono V (25-35)

Injector automático: CTC Leap; bucle de 3 ul; volumen de inyección por defecto = 2 ul (por defecto)

Columna: Thermo Hipersil Gold (C18, 20x2,1 mm, diámetro de partícula de 1,9 u)

Calentador: Fenomenex 50-55 °C

Disolvente A: H₂O, TFA al 0,02 %

Disolvente B: MeCN, TFA al 0,02 %

Gradiente:	Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	Disol. B
	0,02	1,4	4,0
	1,90		95,0
	1,91		4,0
	2,00	parada	

Método de CLEM: Método de CLEM D

Instrumentación

10

CL: Waters Acquity Binary Solvent Manager, Column Manager 55C

Injector automático: Inyector automático CTC Leap PAL

UV: Waters Acquity PDA (210-360 nm)

ELS: Waters Acquity ELSD (50C) o Sedere Sedex 75C (45C)

EM: Waters Acquity SQD

Polaridad (positiva o negativa); modo (continuo); tiempo de exploración (0,15 s) capilar V (3500); cono V (25-35);

Columna: Thermo Hipersil Gold (C18, 20x2,1 mm, diámetro de partícula de 1,9 u)

Disolvente A: H₂O, TFA al 0,02 %

ES 2 921 855 T3

Disolvente B:	MeCN, TFA al 0,02 %		
Gradiente:	Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	Disol. B
	0,02	1,6	2,0
	1,90		95,0
	1,91	parada	4,0

Método de CLEM: Método de CLEM E

Instrumentación

5

LC:	Waters Acquity I-Class Binary Solvent Manager, Column Manager 55C		
Inyector automático:	Inyector automático CTC Leap PAL 3		
UV:	Waters Acquity PDA (210-360 nm)		
ELS:	Waters Acquity ELSD (50C) o Sedere Sedex 85C (45C)		
EM:	Detector de masa Waters Acquity QDa Polaridad (positiva o negativa); modo (continuo); tiempo de exploración (10Hz) capilar kV (0,8); cono V (12);		
Columna:	Thermo Hipersil Gold (C18, 20x2,1 mm, diámetro de partícula de 1,9 u)		
Disolvente A:	H ₂ O, TFA al 0,02 %		
Disolvente B:	MeCN, TFA al 0,02 %		
Gradiente:	Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	Disol. B, %
	0,02	1,6	0,5
	1,90		de 90 a 95
	1,91	parada	0,5

Método de CLEM: Método de CLEM F

Instrumentación

10

CL:	Waters Acquity Binary Solvent Manager, Column Manager 55C		
Inyector automático:	Inyector automático CTC Leap PAL		
UV:	Waters Acquity PDA (210-360 nm)		
ELS:	Waters Acquity ELSD (50C) o Sedere Sedex 75C (45C)		
EM:	Waters Acquity SQD Polaridad (positiva o negativa); modo (continuo); tiempo de exploración (0,15 s) capilar V (3500); cono V (25-35);		
Columna:	Waters BEH (C18, 30x2,1 mm, diámetro de partícula de 1,7 u)		
Disolvente A:	H ₂ O, TFA al 0,02 %		
Disolvente B:	MeCN, TFA al 0,02 %		
Gradiente:	Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	Disol. B
	0,02	1,5	1,0
	4,90		85,0
	4,91		1,0
	5,00	parada	1,0

Método de CLEM: Método de CLEM G

El análisis de UPLC se realizó en una columna Acquity UPLC CSH C18 (50 mm × 2,1 mm de d.i., diámetro de empaquetamiento de 1,7 µm) a 40 grados centígrados.
15

Los disolventes empleados fueron:

A = disolución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en agua.

ES 2 921 855 T3

B = disolución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

5

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

La detección UV fue una señal sumada desde la longitud de onda de 210 nm hasta 350 nm.

Volumen de inyección: 0,5 ul

10 Condiciones de EM

EM: Waters ZQ

Modo de ionización: Electropulverización positiva y negativa de exploración alternativa

Método de CLEM: Método de CLEM H

15 El análisis de UPLC se realizó en una columna Acquity UPLC CSH C18 (50 mm × 2,1 mm de d.i., diámetro de empaquetamiento de 1,7 µm) a 40 grados centígrados.

Los disolventes empleados fueron:

20 A = Bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH 10 con disolución de amoniaco.

B = Acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

25

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	1	97	3
0,05	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

La detección UV fue una señal sumada desde la longitud de onda de 210 nm hasta 350 nm.

Volumen de inyección: 0,3 ul

30 Condiciones de EM

EM: Waters ZQ

Modo de ionización : Electropulverización positiva y negativa de exploración alternativa

Método de CLEM: Método de CLEM I

35 El análisis de UPLC se realizó en una columna Acquity UPLC CSH C18 (50 mm × 2,1 mm de d.i., diámetro de empaquetamiento de 1,7 µm) a 40 grados centígrados.

Los disolventes empleados fueron:

40 A = Bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH 10 con disolución de hidróxido de amonio al 25 %.

ES 2 921 855 T3

B = Acetonitrilo

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	1	97	3
0,05	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

5

La detección UV fue una señal sumada desde la longitud de onda de 210 nm hasta 350 nm.

Volumen de inyección: 0,5 ul

Condiciones de EM

10

EM: Detector de masa Waters Acquity SQD o QDa
Modo de ionización : Exploración alternativa positiva y negativa

Método de CLEM: Método de CLEM J

15 El análisis de UPLC se realizó en una columna Acquity UPLC CSH C18 (50 mm × 2,1 mm de d.i., diámetro de empaquetamiento de 1,7 µm) a 40 grados centígrados.

Los disolventes empleados fueron:

A = disolución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en agua.

20

B = disolución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

25

La detección UV fue una señal sumada desde la longitud de onda de 210 nm hasta 350 nm.

Volumen de inyección: 0,5 ul

Condiciones de EM

30

EM: Detector de masa Waters Acquity SQD o QDa
Modo de ionización : Exploración alternativa positiva y negativa

Método de CLEM: Método de CLEM K

35 El análisis de UPLC se realizó en una columna Acquity UPLC CSH C18 (50 mm × 2,1 mm de d.i., diámetro de empaquetamiento de 1,7 µm) a 40 grados centígrados.

Los disolventes empleados fueron:

A = disolución al 0,1 % v/v de TFA en agua.

40

B = disolución al 0,1 % v/v de TFA en acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

- 5 La detección UV fue una señal sumada desde la longitud de onda de 210 nm hasta 350 nm.

Volumen de inyección: 0,5 ul

Condiciones de EM

EM: Detector de masa Waters Acquity SQD o QDa

Modo de ionización: Electropulverización positiva y negativa de exploración alternativa

10

Método de CLEM: Método de CLEM L

Instrumentación

CL: Waters Acquity I-Class Binary Solvent Manager, I-Class Column Manager 55C

Injector automático: Inyector automático CTC PAL 3

UV: Waters Acquity PDA (210-360 nm)

ELS: Sedere Sedex 85C (45C)

EM: Detector de masa Waters Acquity QDa

Polaridad (positiva o negativa); modo (continuo); tiempo de exploración (10Hz) capilar kV (0,8); cono V (12);

Columna: Thermo Hipersil Gold (C18, 20x2,1 mm, diámetro de partícula de 1,9 u)

Disolvente A: H₂O, TFA al 0,02 %

Disolvente B: MeCN, TFA al 0,02 %

Gradiente:	Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	Disol. B %
	0,02	1,6	0,5
	1,90		95
	1,91		0,5
	2,00	parada	

15

Método de CLEM: Método de CLEM M

El análisis de CLEM se realizó en una columna Waters Sunfire C18 (50 mm × 3,0 mm de d.i., diámetro de empaquetamiento de 5 µm) a temperatura ambiental en una HPLC Agilent 1200 con un Model 6140 Quad MS. Los disolventes empleados fueron: A = disolución al 0,1 % v/v de TFA en agua. B = disolución al 0,1 % v/v de TFA en acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

Tiempo	Flujo	% de A	% de B
0	1 ml	90	10
2,5	1 ml	0	100
4,2	1 ml	0	100

25

La longitud de onda de la detección UV (ancho de banda 8): 220 nm y 254 nm. Volumen de inyección: 1 ul

Condiciones de EM

EM: Agilent 6140 Quad MS
 Modo de ionización: Positiva

Método de CLEM: Método de CLEM N

5

El análisis de CLEM se realizó en una Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18 (150 mm × 4,6 mm de d.i., diámetro de empaquetamiento de 5 µm) a temperatura ambiental en una HPLC Agilent 1200 con un Model 6140 Quad MS.

Los disolventes empleados fueron: A = disolución al 0,1 % v/v de TFA en agua. B = disolución al 0,1 % v/v de TFA en acetonitrilo.
10

El gradiente empleado fue:

Tiempo	Flujo	% de A	% de B
0	1 ml	90	10
12	1 ml	0	100
13	1 ml	0	100

15 La longitud de onda de la detección UV (ancho de banda 8): 220 nm y 254 nm.

Volumen de inyección: 1 ul

Condiciones de EM

20

EM: Agilent 6140 Quad MS

Modo de ionización: Positiva

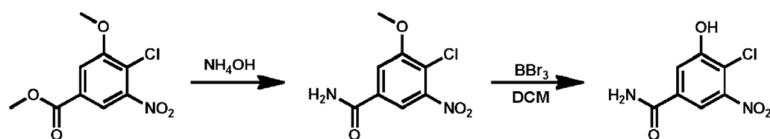
25 Las siguientes abreviaturas pueden usarse en esta memoria descriptiva:

Abreviatura	Significado
AcOH	ácido acético
ac.	acuoso
BBr ₃	tribromuro de boro
BOC, tBOC	terc-butoxicarbonilo
salmuera	cloruro de sodio acuoso saturado
BuOH	butanol
CDCl ₃	cloroformo deuterado
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
CH ₂ Cl ₂ o DCM	cloruro de metileno o diclorometano
CH ₃ CN o MeCN	acetonitrilo
CH ₃ NH ₂	metilamina
d	día
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DCE	1,2-dicloroetano
DIEA o DIPEA	diisopropiletilamina
DMA	dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	1-etyl-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

equiv	equivalentes
Et	etilo
Et ₃ N o TEA	trietilamina
Et ₂ O	dietil éter
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
FCC	cromatografía en columna ultrarrápida
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HCl	ácido clorhídrico
HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HOBT	hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
ICl	monocloruro de yodo
IPA	alcohol isopropílico
<i>i</i> -Pr ₂ NEt	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
KHMDS	bis(trimetilsilil)amida de potasio
KOt-Bu	<i>terc</i> -butóxido de potasio
KOH	hidróxido de potasio
LCMS	cromatografía de líquidos-espectroscopía de masas
LiAlH ₄	hidruro de aluminio y litio
LiHDMS	hexametildisilazida de litio
LiOH	hidróxido de litio
Me	metilo
MeOH o CH ₃ OH	metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
min	minuto(s)
EM	espectro de masas
μw	microondas
NaBH ₄	borohidruro de sodio
Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
N ₂ H ₂	hidrazina
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
NiC ₂ -6H ₂ O	cloruro de níquel (II) hexahidratado
NMP	<i>N</i> -metyl-2-pirrolidona
RMN	resonancia magnética nuclear
Pd/C	paladio sobre carbono
Ph	fenilo
POCl ₃	cloruro de fosforilo

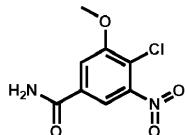
PSI	libra-fuerza por pulgada cuadrada
RB	fondo redondo
rm o mecla rxn	mezcla de reacción
ta/TA	temperatura ambiente
sat.	saturado
sm	material de partida
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMEDA	tetrametiletilendiamina
TMSI	yoduro de trimetilsilicio
TMSN ₃	trimetilsililazida
T3P	2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-tríoxido
<i>t_r</i> o Rf o Rt	tiempo de retención
TsOH	ácido <i>p</i> -toluenosulfónico

Producto intermedio 1



Etapa 1: 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzamida

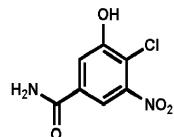
5



Se agitó 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (1000 mg, 4,07 mmol) en NH₄OH (10 ml, 77 mmol) a TA durante 24 h. Entonces se aumentó la temperatura de reacción hasta 50 °C durante 2 h. Se añadieron 2 ml adicionales (~ 3,7 eq.) de NH₄OH al recipiente. Después de 2 h adicionales de agitación a 50 °C (4 h en total), se enfrió la reacción hasta TA. Se filtró el sólido y se enjuagó con agua fría. Se secó el sólido a vacío doméstico y se liofilizó para dar 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzamida (710 mg, 2,99 mmol, rendimiento del 73 %) como un sólido tostado. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,31 (s. a., 1 H), 8,06 (d, *J*=1,77 Hz, 1 H), 7,88 (d, *J*=1,77 Hz, 1 H), 7,81 (s. a., 1 H), 4,02 (s, 3 H). CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,71 min, [M+H]⁺ = 230,9.

15

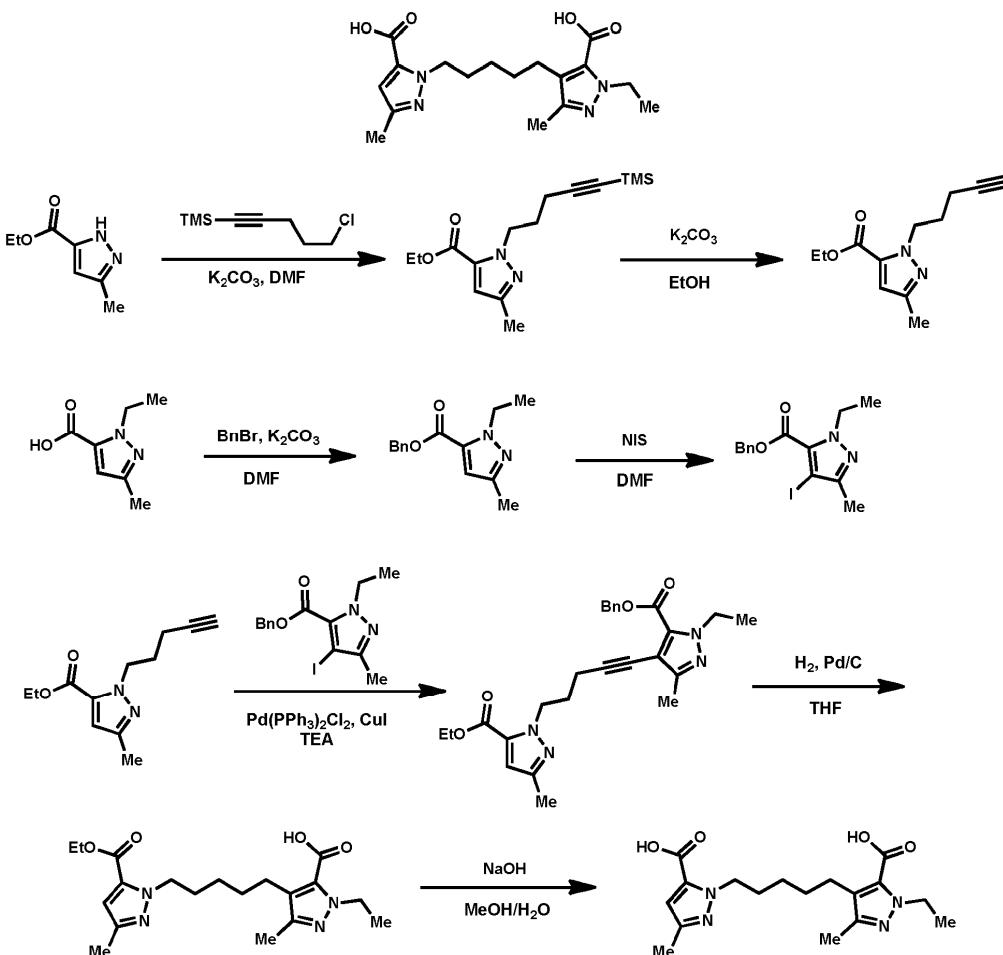
Etapa 2: 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzamida



20 Se suspendió 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzamida (1 g, 4,34 mmol) en DCM seco (15 ml) y se agitó a ta. A la reacción se le añadió BBr₃ (17,4 ml, 1 M en DCM) gota a gota. Se formó rápidamente una suspensión que se agitó durante la noche a ta bajo nitrógeno. Se vertió la reacción en agua con hielo (300 ml) y se agitó vigorosamente durante 30 min. Se filtró la suspensión resultante y se secaron los sólidos para proporcionar el compuesto del título (610 mg, 2,82 mmol, rendimiento del 65 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,53 (s. a., 1 H), 8,17 (s. a., 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,66 (s. a., 1 H). CL-EM (Método de CLEM D) Rt = 0,60 min, [M+H]⁺ = 217.

Producto intermedio 2

Ácido 4-(5-(5-carboxi-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico



5

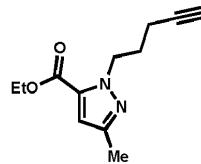
Etapa 1:**3-Metil-1-(5-(trimetilsilil)pent-4-in-1-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo**

10

Una mezcla de 3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (22 g, 143 mmol), (5-cloropent-1-in-1-il)trimetilsilano (24,94 g, 143 mmol), K_2CO_3 (39,4 g, 285 mmol) y DMF (4 ml) se agitó a 60 °C durante la noche bajo una atmósfera de gas nitrógeno. Entonces se disolvió la mezcla en DCM y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para proporcionar 3-metil-1-(5-(trimetilsilil)pent-4-in-1-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (12,5 g, 42,7 mmol, rendimiento del 30 %) como un aceite incoloro. CLEM (Método de CLEM A): Rt = 2,43 min, $[M+H]^+ = 293$.

15

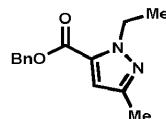
Etapa 2:**3-Metil-1-(pent-4-in-1-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo**



Una mezcla de 3-metil-1-(5-(trimetilsilil)pent-4-in-1-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (37,7 g, 129 mmol), K₂CO₃ (44,5 g, 322 mmol) y EtOH (800 ml) se agitó a t a durante la noche. Entonces se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-metil-1-(pent-4-in-1-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (20 g, 91 mmol, rendimiento del 70,4 %) como un aceite incoloro. CLEM (Método de CLEM A): Rt = 2,08 min, [M+H]⁺ = 221.

Etapa 3:

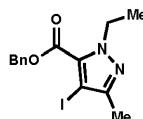
1-Etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de bencilo



Una mezcla de ácido 1-etyl-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (20 g, 130 mmol), (bromometil)benceno (22,2 g, 130 mmol), K₂CO₃ (26,9 g, 195 mmol) y DMF (200 ml) se agitó a 60 °C durante la noche. Entonces se disolvió la mezcla en DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para proporcionar 1-etyl-3-metil-pirazol-5-carboxilato de bencilo (31,4 g, 129 mmol, rendimiento del 99 %) como un aceite incoloro. CLEM (Método de CLEM A): Rt = 2,09 min, [M+H]⁺ = 245.

Etapa 4:

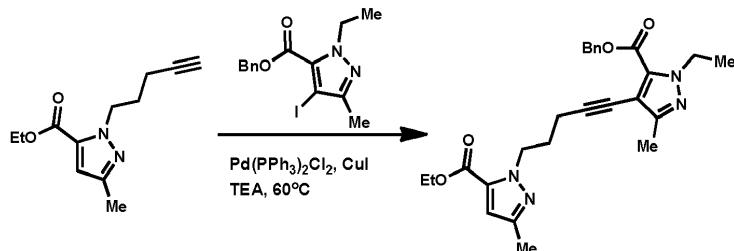
1-Etil-4-yodo-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de bencilo



Una mezcla de 1-etyl-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de bencilo (31,6 g, 129 mmol), 1-yodopirrolidin-2,5-diona (34,9 g, 155 mmol) y DMF (400 ml) se agitó a 90 °C durante 2 días. Entonces se permitió que la mezcla se enfriara hasta t a, se disolvió en DCM y se lavó con una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para proporcionar 1-etyl-4-yodo-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de bencilo (42,6 g, 115 mmol, rendimiento del 89 %). CLEM (Método de CLEM A): Rt = 2,31 min, [M+H]⁺ = 371.

Etapa 5:

4-(5-(Etoxicarbonil)-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)pent-1-in-1-il)-1-etyl-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de bencilo



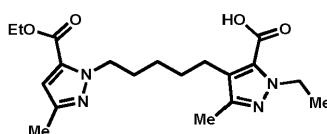
Una mezcla de 3-metil-1-(pent-4-in-1-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (10,0 g, 45,4 mmol), 1-etyl-4-yodo-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de bencilo (16,8 g, 45,4 mmol), yoduro de cobre (II) (0,864 g, 4,54 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)palladio (II) (0,319 g, 0,454 mmol) y Et₃N (200 ml) se agitó a 60 °C durante la noche bajo una atmósfera

de gas nitrógeno. Entonces se disolvió la mezcla en DCM y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 5:1) para proporcionar 4-(5-(5-(etoxicarbonil)-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)pent-1-in-1-il)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de bencilo (9,5 g, 20,5 mmol, rendimiento del 45,3 %) como un sólido amarillo. CLEM (Método de CLEM B): Rt = 2,66 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 463$.

Etapa 6:

Ácido 4-(5-(5-(etoxicarbonil)-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico

10



Una mezcla de 4-(5-(5-(etoxicarbonil)-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)pent-1-in-1-il)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de bencilo (19,0 g, 41,10 mmol), Pd/C al 10 % (0,22 g, 2,05 mmol) y THF (500 ml) se agitó a ta bajo una atmósfera de gas hidrógeno (4 atm) durante 2 días. Entonces se filtró la mezcla de reacción y se concentró a presión reducida. Se recristalizó el residuo obtenido en EtOAc/éter de petróleo (1:5, v/v) para proporcionar ácido 4-(5-(5-(etoxicarbonil)-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (10,5 g, 27,90 mmol, rendimiento del 67,9 %). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,63 (s, 1H), 4,57-4,48 (m, 4H), 4,38-4,32 (m, 2H), 2,74-2,62 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,59-1,54 (m, 2H), 1,45-1,37 (m, 8H). CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,59 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 377$.

Etapa 7:

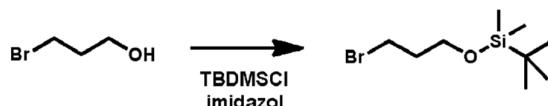
Ácido 4-(4-(7-(5-carboxi-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)heptil)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico



A una suspensión de ácido 4-(5-(5-(etoxicarbonil)-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (9,0 g, 23,9 mmol) en MeOH (120 ml) y agua (120 ml) agitada a ta se le añadió una disolución ac. de NaOH 2 M (60 ml, 119,5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 30 min. Entonces se acidificó la mezcla hasta pH 4 con la adición de una disolución de HCl 6 M tras lo cual precipitó un sólido de la mezcla de reacción. Se recogió el sólido mediante filtración y se secó a presión reducida para proporcionar ácido 4-(5-(5-carboxi-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (6,5 g, 18,7 mmol, rendimiento del 78,1 %) como un sólido blanco. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6,57 (s, 1H), 4,40-4,34 (m, 4H), 2,53 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,74-1,67 (m, 2H), 1,44-1,37 (m, 2H), 1,27-1,16 (m, 5H). CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,40 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 349$.

Producto intermedio 3

(3-Bromopropoxi)(terc-butil)dimetilsilano

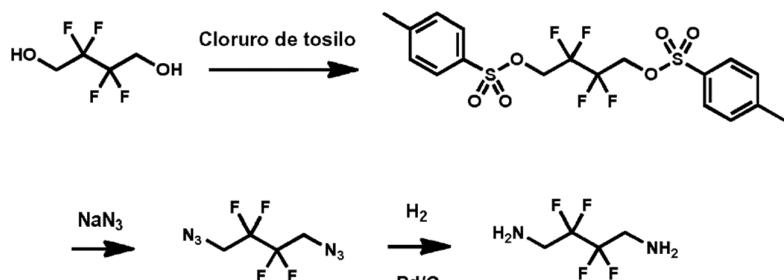
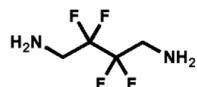


A 1*H*-imidazol (13,4 g, 197 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió 3-bromopropan-1-ol (13,7 g, 99 mmol) seguido lentamente por *terc*-butilclorodimetilsilano (17,8 g, 118 mmol) en DCM (20 ml). Después de 3 h a TA, se concentró la reacción hasta ~100 ml y se vertió en EtOAc (800 ml), se lavó con ácido cítrico ac. al 5 % (2×200 ml) y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (10,0 g, 39,5 mmol, rendimiento del 40 %). ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 3,78 (t, $J=5,70$ Hz, 2 H), 3,56 (t, $J=6,46$ Hz, 2 H), 2,07 (t, $J=5,83$ Hz, 2 H), 0,94 (s, 9 H), 0,11 (s, 6 H).

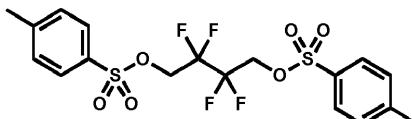
50

Producto intermedio 4

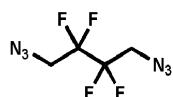
2,2,3,3-Tetrafluorobutano-1,4-diamina

**Etapa 1: bis(4-metilbencenosulfonato) de 2,2,3,3-tetrafluorobutano-1,4-diilo**

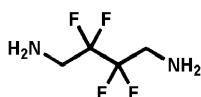
5



A 2,2,3,3-tetrafluorobutano-1,4-diol (10,0 g, 61,7 mmol) en piridina (150 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (29,4 g, 154 mmol) a lo largo de 5 min, y entonces se calentó la reacción hasta 55 °C. 10 Despues de 1 día, se extinguío la reacción con agua con hielo, y se recogió el sólido resultante mediante filtración, se disolvió en DCM (200 ml) y se lavó con H₂SO₄ ac. al 5 % (100 ml X 3). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir el compuesto del título (27,3 g, 58,0 mmol, rendimiento del 94 %) como un sólido blanco. CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,750 min, [M+H]⁺ = 470,9.

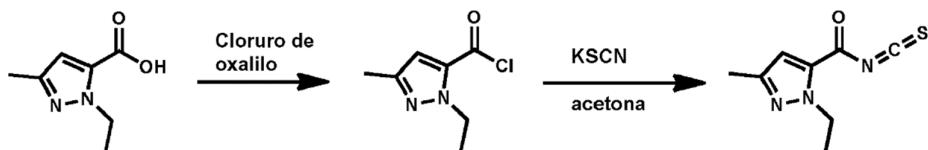
15 Etapa 2: 1,4-diazido-2,2,3,3-tetrafluorobutano

bis(4-Metilbencenosulfonato) de 2,2,3,3-tetrafluorobutano-1,4-diilo (10,0 g, 21,3 mmol) y azida de sodio (5,53 g, 20 85,0 mmol) en DMF (40 ml) se agitaron a 110 °C durante la noche. Se extinguío la reacción con NaClO(ac.) y se extrajo con DCM (5 ml X 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para producir el compuesto del título (3,5 g, 16,5 mmol, rendimiento del 78 %). CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,520 min, [M+H]⁺ = 213,1.

25 Etapa 3: 2,2,3,3-tetrafluorobutano-1,4-diamina

A una disolución de 1,4-diazido-2,2,3,3-tetrafluorobutano (36,0 g, 170 mmol) en MeOH (350 ml) se le añadió Pd al 30 10 % sobre carbono (18,1 g, 17,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 40 °C bajo hidrógeno (4 atm) durante 16 h. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite, se lavó con MeOH y se concentró el filtrado a vacío para producir el compuesto del título (22,0 g, 124 mmol, rendimiento del 73 %). ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 3,12 - 3,37 (m, 4 H), 1,43 (s. a., 4 H).

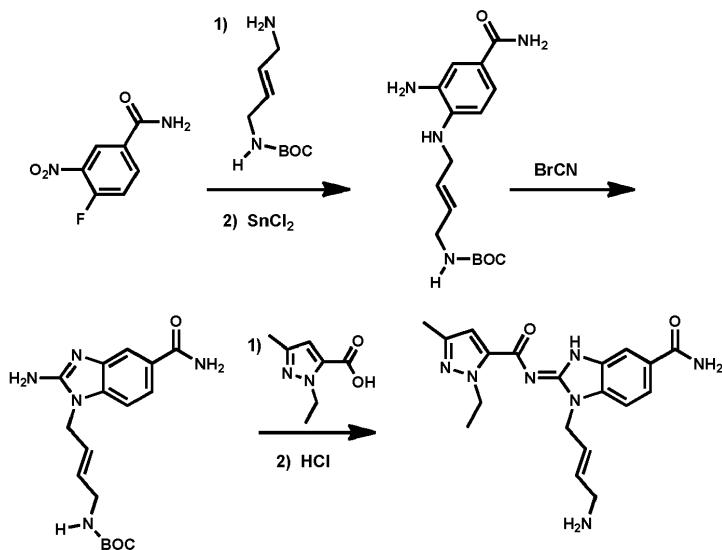
35 Producto intermedio 5**Isotiocianato de 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo**



- A un matraz de fondo redondo de 1 l se le añadió ácido 1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (25 g, 162 mmol) y DCM (500 ml). A esta disolución heterogénea se le añadió DMF (0,1 ml, 1,291 mmol) seguido por la adición lenta de cloruro de oxalilo (15,61 ml, 178 mmol). Durante la adición, se notó burbujeo. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, se eliminaron los compuestos volátiles a vacío y se evaporó conjuntamente el producto en bruto dos veces con diclorometano (100 ml cada una). Se supuso un rendimiento del 100 % y se usó el cloruro de (1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo en bruto (28,0 g, 162 mmol, rendimiento del 100 %)) directamente tal cual en la siguiente reacción.
- 5 A un matraz de fondo redondo de 1 l se le añadió KSCN (18,92 g, 195 mmol) y acetona (463 ml). Esta disolución homogénea transparente se enfrió hasta 0 °C. Después de 5 min de agitación a 0 °C, se añadió cloruro de 1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo (28 g, 162 mmol) como una disolución en acetona (25 ml). Una vez completada la adición, se permitió que la reacción se agitara a 0 °C. Después de 1 min, se añadió KSCN adicional (~2 g) y se agitó la reacción durante 20 min adicionales. En ese momento, se añadieron hexanos (200 ml) a la mezcla de reacción y se concentró la disolución heterogénea en bruto a vacío hasta un tercio del volumen. El proceso de adición de hexanos y concentración se repitió dos veces (300 ml de hexanos cada una). Después de la última concentración, se añadieron hexanos (200 ml) y se retiró el sólido mediante filtración, enjuagando con hexanos (100 ml). El concentrado de color amarillo transparente resultante se concentró y se purificó mediante cromatografía (columna de sílice Gold de 330 g; eluyendo con el 0-20 % de EtOAc/hexanos). El producto deseado eluye a ~7 % de EtOAc/hexanos. Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron produciendo isotiocianato de 1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo (27,5 g, 139 mmol, rendimiento del 86 %) como un líquido incoloro transparente. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 6,77 (s, 1 H), 4,54 (q, *J*=7,10 Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,44 (t, *J*=7,22 Hz, 3 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 1,16 min, [M+H]⁺ = 196,1. El producto de acilisotiocianato se degrada con el tiempo, y por eso se preparó una disolución en 1,4-dioxano ~0,4 M y se congeló para evitar/ralentizar la descomposición. Esta disolución se descongeló y se usó directamente en reacciones posteriores.
- 10 A un matraz de fondo redondo de 1 l seco se le añadió KSCN (18,92 g, 195 mmol) y acetona (463 ml). Esta disolución homogénea transparente se enfrió hasta 0 °C. Después de 5 min de agitación a 0 °C, se añadió cloruro de 1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo (28 g, 162 mmol) como una disolución en acetona (25 ml). Una vez completada la adición, se permitió que la reacción se agitara a 0 °C. Después de 1 min, se añadió KSCN adicional (~2 g) y se agitó la reacción durante 20 min adicionales. En ese momento, se añadieron hexanos (200 ml) a la mezcla de reacción y se concentró la disolución heterogénea en bruto a vacío hasta un tercio del volumen. El proceso de adición de hexanos y concentración se repitió dos veces (300 ml de hexanos cada una). Después de la última concentración, se añadieron hexanos (200 ml) y se retiró el sólido mediante filtración, enjuagando con hexanos (100 ml). El concentrado de color amarillo transparente resultante se concentró y se purificó mediante cromatografía (columna de sílice Gold de 330 g; eluyendo con el 0-20 % de EtOAc/hexanos). El producto deseado eluye a ~7 % de EtOAc/hexanos. Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron produciendo isotiocianato de 1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo (27,5 g, 139 mmol, rendimiento del 86 %) como un líquido incoloro transparente. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 6,77 (s, 1 H), 4,54 (q, *J*=7,10 Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,44 (t, *J*=7,22 Hz, 3 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 1,16 min, [M+H]⁺ = 196,1. El producto de acilisotiocianato se degrada con el tiempo, y por eso se preparó una disolución en 1,4-dioxano ~0,4 M y se congeló para evitar/ralentizar la descomposición. Esta disolución se descongeló y se usó directamente en reacciones posteriores.
- 15 A un matraz de fondo redondo de 1 l seco se le añadió KSCN (18,92 g, 195 mmol) y acetona (463 ml). Esta disolución homogénea transparente se enfrió hasta 0 °C. Después de 5 min de agitación a 0 °C, se añadió cloruro de 1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo (28 g, 162 mmol) como una disolución en acetona (25 ml). Una vez completada la adición, se permitió que la reacción se agitara a 0 °C. Después de 1 min, se añadió KSCN adicional (~2 g) y se agitó la reacción durante 20 min adicionales. En ese momento, se añadieron hexanos (200 ml) a la mezcla de reacción y se concentró la disolución heterogénea en bruto a vacío hasta un tercio del volumen. El proceso de adición de hexanos y concentración se repitió dos veces (300 ml de hexanos cada una). Después de la última concentración, se añadieron hexanos (200 ml) y se retiró el sólido mediante filtración, enjuagando con hexanos (100 ml). El concentrado de color amarillo transparente resultante se concentró y se purificó mediante cromatografía (columna de sílice Gold de 330 g; eluyendo con el 0-20 % de EtOAc/hexanos). El producto deseado eluye a ~7 % de EtOAc/hexanos. Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron produciendo isotiocianato de 1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo (27,5 g, 139 mmol, rendimiento del 86 %) como un líquido incoloro transparente. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 6,77 (s, 1 H), 4,54 (q, *J*=7,10 Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,44 (t, *J*=7,22 Hz, 3 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 1,16 min, [M+H]⁺ = 196,1. El producto de acilisotiocianato se degrada con el tiempo, y por eso se preparó una disolución en 1,4-dioxano ~0,4 M y se congeló para evitar/ralentizar la descomposición. Esta disolución se descongeló y se usó directamente en reacciones posteriores.
- 20 A un matraz de fondo redondo de 1 l seco se le añadió KSCN (18,92 g, 195 mmol) y acetona (463 ml). Esta disolución homogénea transparente se enfrió hasta 0 °C. Después de 5 min de agitación a 0 °C, se añadió cloruro de 1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo (28 g, 162 mmol) como una disolución en acetona (25 ml). Una vez completada la adición, se permitió que la reacción se agitara a 0 °C. Después de 1 min, se añadió KSCN adicional (~2 g) y se agitó la reacción durante 20 min adicionales. En ese momento, se añadieron hexanos (200 ml) a la mezcla de reacción y se concentró la disolución heterogénea en bruto a vacío hasta un tercio del volumen. El proceso de adición de hexanos y concentración se repitió dos veces (300 ml de hexanos cada una). Después de la última concentración, se añadieron hexanos (200 ml) y se retiró el sólido mediante filtración, enjuagando con hexanos (100 ml). El concentrado de color amarillo transparente resultante se concentró y se purificó mediante cromatografía (columna de sílice Gold de 330 g; eluyendo con el 0-20 % de EtOAc/hexanos). El producto deseado eluye a ~7 % de EtOAc/hexanos. Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron produciendo isotiocianato de 1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo (27,5 g, 139 mmol, rendimiento del 86 %) como un líquido incoloro transparente. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 6,77 (s, 1 H), 4,54 (q, *J*=7,10 Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,44 (t, *J*=7,22 Hz, 3 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 1,16 min, [M+H]⁺ = 196,1. El producto de acilisotiocianato se degrada con el tiempo, y por eso se preparó una disolución en 1,4-dioxano ~0,4 M y se congeló para evitar/ralentizar la descomposición. Esta disolución se descongeló y se usó directamente en reacciones posteriores.
- 25 A un matraz de fondo redondo de 1 l seco se le añadió KSCN (18,92 g, 195 mmol) y acetona (463 ml). Esta disolución homogénea transparente se enfrió hasta 0 °C. Después de 5 min de agitación a 0 °C, se añadió cloruro de 1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo (28 g, 162 mmol) como una disolución en acetona (25 ml). Una vez completada la adición, se permitió que la reacción se agitara a 0 °C. Después de 1 min, se añadió KSCN adicional (~2 g) y se agitó la reacción durante 20 min adicionales. En ese momento, se añadieron hexanos (200 ml) a la mezcla de reacción y se concentró la disolución heterogénea en bruto a vacío hasta un tercio del volumen. El proceso de adición de hexanos y concentración se repitió dos veces (300 ml de hexanos cada una). Después de la última concentración, se añadieron hexanos (200 ml) y se retiró el sólido mediante filtración, enjuagando con hexanos (100 ml). El concentrado de color amarillo transparente resultante se concentró y se purificó mediante cromatografía (columna de sílice Gold de 330 g; eluyendo con el 0-20 % de EtOAc/hexanos). El producto deseado eluye a ~7 % de EtOAc/hexanos. Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron produciendo isotiocianato de 1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo (27,5 g, 139 mmol, rendimiento del 86 %) como un líquido incoloro transparente. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 6,77 (s, 1 H), 4,54 (q, *J*=7,10 Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,44 (t, *J*=7,22 Hz, 3 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 1,16 min, [M+H]⁺ = 196,1. El producto de acilisotiocianato se degrada con el tiempo, y por eso se preparó una disolución en 1,4-dioxano ~0,4 M y se congeló para evitar/ralentizar la descomposición. Esta disolución se descongeló y se usó directamente en reacciones posteriores.

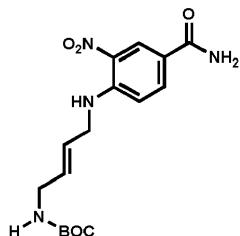
Producto intermedio 6

30 Clorhidrato de (*E*)-1-(4-aminobut-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



Etapa 1: (*E*)-(4-((4-carbamoi-2-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo

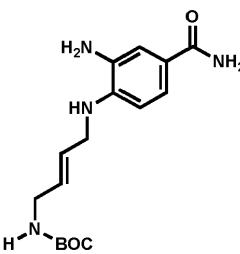
35



Una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzamida (10,0 g, 54,3 mmol), (E)-(4-aminobut-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo (10,62 g, 57,0 mmol) y K₂CO₃ (15,01 g, 109 mmol) en DMSO (200 ml) se agitó a TA durante la noche. Se vertió la reacción en agua (2000 ml) y se agitó durante 30 min. Se recogió el sólido resultante mediante filtración para producir el compuesto del título (18,3 g, 52,2 mmol, rendimiento del 96 %). CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,38 min, [2M+H]⁺ = 700,5.

Etapa 2: (E)-(4-((2-amino-4-carbamoylphenyl)amino)but-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo

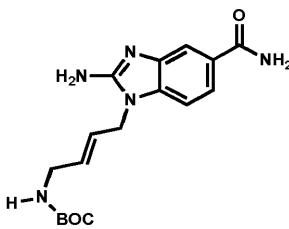
10



A (E)-(4-((4-carbamoyl-2-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo (18,3 g, 52,2 mmol) en DMF (300 ml) se le añadió cloruro estanoso dihidratado (58,9 g, 261 mmol). Después de agitar a TA durante la noche, se añadió la reacción a NaHCO₃ ac. sat. (2000 ml), gota a gota, y se extrajo con EtOAc (5 X 500 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título (16,5 g, 51,5 mmol, rendimiento del 99 %) como un aceite amarillo. CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,275 min, [M-BOC+H]⁺ = 221,1.

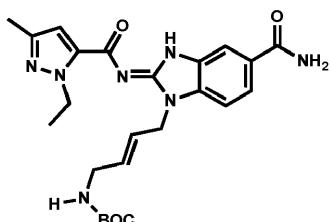
Etapa 3: (E)-(4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo

20

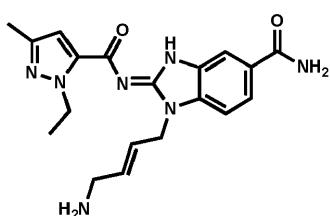


Una mezcla de (E)-(4-((2-amino-4-carbamoylphenyl)amino)but-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo (16,5 g, 51,5 mmol) y bromuro de cianógeno (8,18 g, 77 mmol) en THF (200 ml) se calentó hasta reflujo durante la noche. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con NaHCO₃ ac. sat. (500 ml) y se extrajo con EtOAc (5 X 300 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo sobre gel de sílice, eluyendo con DCM en MeOH de 50:1 a 20:1 (+NH₄OH al 3 %) para producir el compuesto del título (13,7 g, 39,7 mmol, rendimiento del 77 %) como un sólido blanquecino. CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,150 min, [M+H]⁺ = 346,1.

Etapa 4: (E)-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo



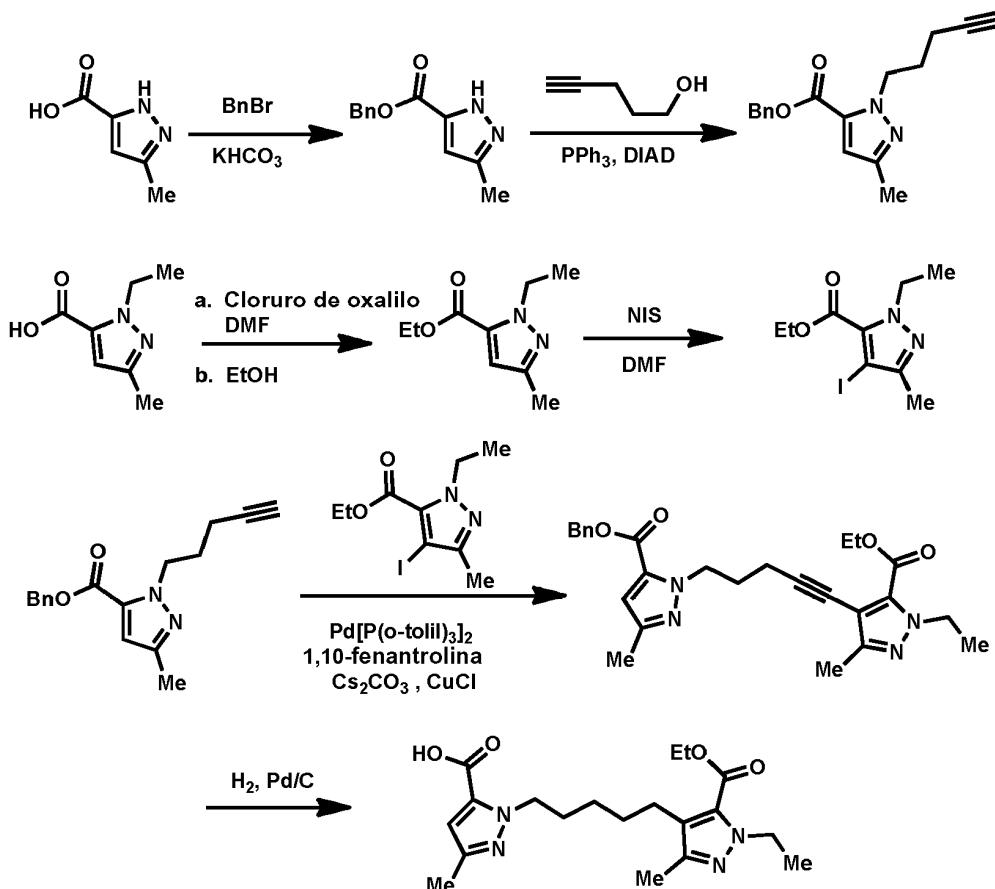
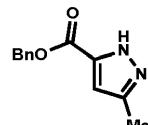
- 5 A ácido 1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (9,17 g, 59,5 mmol) en DCM (500 ml) a 0 °C se le añadió EDC (20,53 g, 107 mmol) y HOBT (18,22 g, 119 mmol). Después de 15 min, se añadió una mezcla de (*E*)-(4-(2-amino-5-carbamoi-
10 1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (13,7 g, 39,7 mmol) en DMF (50 ml), seguido por TEA (27,6 ml, 198 mmol). Se calentó la reacción hasta TA, se agitó durante la noche y se concentró. Se diluyó el residuo con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 300 ml), y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo sobre gel de sílice, eluyendo con DCM:MeOH de 50:1 a 20:1 para dar el producto en bruto, que se lavó con DCM (300 ml) y se recogió mediante filtración para producir el compuesto del título (14,0 g, 29,1 mmol, rendimiento del 73 %) como un sólido blanquecino.
15 **Etapa 5: clorhidrato de (*E*)-1-(4-aminobut-2-en-1-il)-2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida**



- 20 A una suspensión de (*E*)-(4-(5-carbamoi-2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (3,00 g, 6,23 mmol) en dioxano (60 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (15,6 ml, 62,3 mmol), seguido por MeOH (15 ml) para disolver parte del sólido restante. Después de 30 min a TA, la mezcla de reacción se volvió turbia y se permitió que se agitara durante aproximadamente 3 días. Se recogió el sólido resultante mediante filtración y se lavó con DCM para producir el compuesto del título (2,0 g, 4,8 mmol, rendimiento del 77 %)
25 como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,97 - 8,09 (s. a., 1 H), 7,82 (d, *J*=8,11 Hz, 1 H), 7,50 (d, *J*=8,11 Hz, 1 H), 7,38 (s. a., 1 H), 6,70 (s, 1 H), 5,97 - 6,08 (m, 1 H), 5,68 - 5,80 (m, 1 H), 4,91 (d, *J*=4,31 Hz, 2 H), 4,60 (q, *J*=6,67 Hz, 2 H), 3,42 (s. a., 2 H), 2,18 (s, 3 H), 1,36 (t, *J*=6,97 Hz, 3 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,53 min, [M+H]⁺ = 382,2.

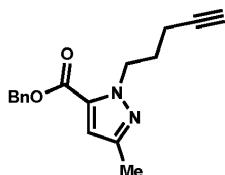
30 **Producto intermedio 7**

Ácido 1-(5-(etoxicarbonil)-1-etyl-3-metil-1H-pirazol-4-il)pentil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

**Etapa 1: 3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de bencilo**

5

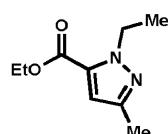
Una mezcla de ácido 3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (50 mg, 0,396 mmol) y KHCO₃ (47,6 mg, 0,476 mmol) en DMSO (2 ml) se agitó durante 30 min, y se añadió (bromometil)benceno (0,045 ml, 0,377 mmol). Se agitó la mezcla durante 4 h a TA, se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Se filtró la mezcla y se concentró, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (Combiflash, el 0-50 % de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (66 mg, 0,305 mmol, rendimiento del 77 %) como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,19 (s. a., 1 H) 7,34 - 7,48 (m, 5 H) 6,52 (s, 1 H) 5,29 (s, 2 H) 2,27 (s, 3 H). CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,86 min, [M+H]⁺ = 216,9.

15 Etapa 2: 3-metil-1-(pent-4-in-1-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de bencilo

20 Una mezcla de DIAD (25,9 ml, 133 mmol) y trifenilfosfina (34,9 g, 133 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (600 ml) se agitó durante 30 min a 0 °C, y entonces se añadió pent-4-en-1-ol (11,36 ml, 122 mmol). Se agitó la mezcla durante 30 min, y se añadió 3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de bencilo (24 g, 111 mmol). Se permitió que se calentara hasta

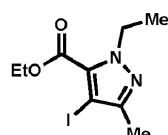
TA y se agitó durante la noche. Se diluyó la reacción con EtOAc (1000 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se trató el residuo oleoso con el 10 % de EtOAc en hexano (500 ml), y se formó un precipitado blanco. Se separó el precipitado por filtración y se lavó con el 10 % de EtOAc en hexano. Se concentraron los filtrados combinados, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (CombiFlash, el 5 0-15 % de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (27,5 g, 97 mmol, rendimiento del 88 %) como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,34 - 7,47 (m, 5 H) 6,68 (s, 1 H) 5,33 (s, 2 H) 4,63 (t, J=7,03 Hz, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 2,19 - 2,26 (m, 2 H) 2,09 (quin, J=7,09 Hz, 2 H) 1,97 (s. a., 1 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 1,21 min, [M+H]⁺ = 283,0.

10 **Etapa 3: 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo**



15 Se añadió cloruro de oxalilo (5,68 ml, 64,9 mmol) a una suspensión de ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (5 g, 32,4 mmol) en DCM (40 ml) a TA bajo N₂ y se añadieron dos gotas de DMF. Se agitó la mezcla durante 2 horas a TA, se concentró y se secó a vacío. Se añadió etanol (50 ml, 856 mmol), y se agitó la mezcla durante 1 hora a TA. Se concentró la reacción y se secó a vacío para dar un aceite amarillo claro que se llevó a EtOAc (100 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se secó el residuo resultante a vacío para dar el compuesto del título (5,5 g, 30,2 mmol, rendimiento del 93 %) como un aceite amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6,63 (s, 1 H) 4,56 (q, J=7,11 Hz, 2 H) 4,35 (q, J=7,11 Hz, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 1,44 (t, J=7,28 Hz, 3 H) 1,39 (t, J=7,28 Hz, 3 H). CLEM (Método de CLEM E): Rt = 0,81 min, [M+H]⁺ = 183,1.

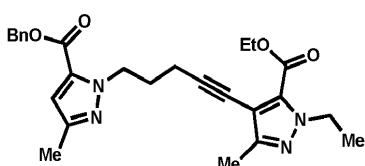
Etapa 4: 1-etil-4-yodo-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



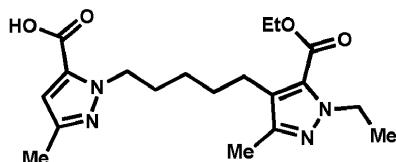
25

Una mezcla de 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (5,5 g, 30,2 mmol) y NIS (8,15 g, 36,2 mmol) en DMF (100 ml) se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 3 días bajo N₂. Se enfrió la reacción hasta TA, se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con Na₂S₂O₃ saturado, LiCl al 5 % y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (CombiFlash, el 0-7 % de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (9,1 g, 29,5 mmol, rendimiento del 98 %) como un aceite incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4,57 (q, J=7,03 Hz, 2 H) 4,43 (q, J=7,03 Hz, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 1,45 - 1,50 (m, 3 H) 1,39 - 1,45 (m, 3 H). CLEM (Método de CLEM D): Rt = 1,12 min, [M+H]⁺ = 308,9.

35 **Etapa 5: 4-(5-((benciloxi)carbonil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pent-1-in-1-il)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de 1-etilo**



40 Un matraz que se purgó previamente con nitrógeno se cargó con CS₂CO₃ (23,08 g, 70,8 mmol), 1,10-fenantrolina (1,915 g, 10,63 mmol), cloruro de cobre (I) (0,175 g, 1,771 mmol), 3-metil-1-(pent-4-in-1-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de bencílio (10 g, 35,4 mmol), 1-etil-4-yodo-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (13,10 g, 42,5 mmol), Pd[P(o-tolil)₃]₂ (0,760 g, 1,063 mmol) y tolueno desgasificado (100 ml). Se desgasificó la mezcla durante 15 min, se calentó hasta 100 °C y se agitó durante la noche (18 h) bajo N₂. Se enfrió la reacción hasta TA y se diluyó con EtOAc. Se separaron los sólidos inorgánicos por filtración y se lavaron con EtOAc. Se concentraron las fases orgánicas combinadas y se purificó el residuo por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 0-25 %) para proporcionar el compuesto del título (11,38 g, 24,60 mmol, rendimiento del 69,5 %) como un aceite incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,34 - 7,47 (m, 5 H) 6,68 (s, 1 H) 5,31 (s, 2 H) 4,67 (t, J=7,03 Hz, 2 H) 4,51 (q, J=7,19 Hz, 2 H) 4,39 (q, J=7,03 Hz, 2 H) 2,51 (t, J=7,28 Hz, 2 H) 2,31 (s, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 2,17 (t, J=7,15 Hz, 2 H) 1,40 (t, J=7,03 Hz, 6 H). CLEM (Método de CLEM D): Rt = 1,43 min, [M+H]⁺ = 463,3.

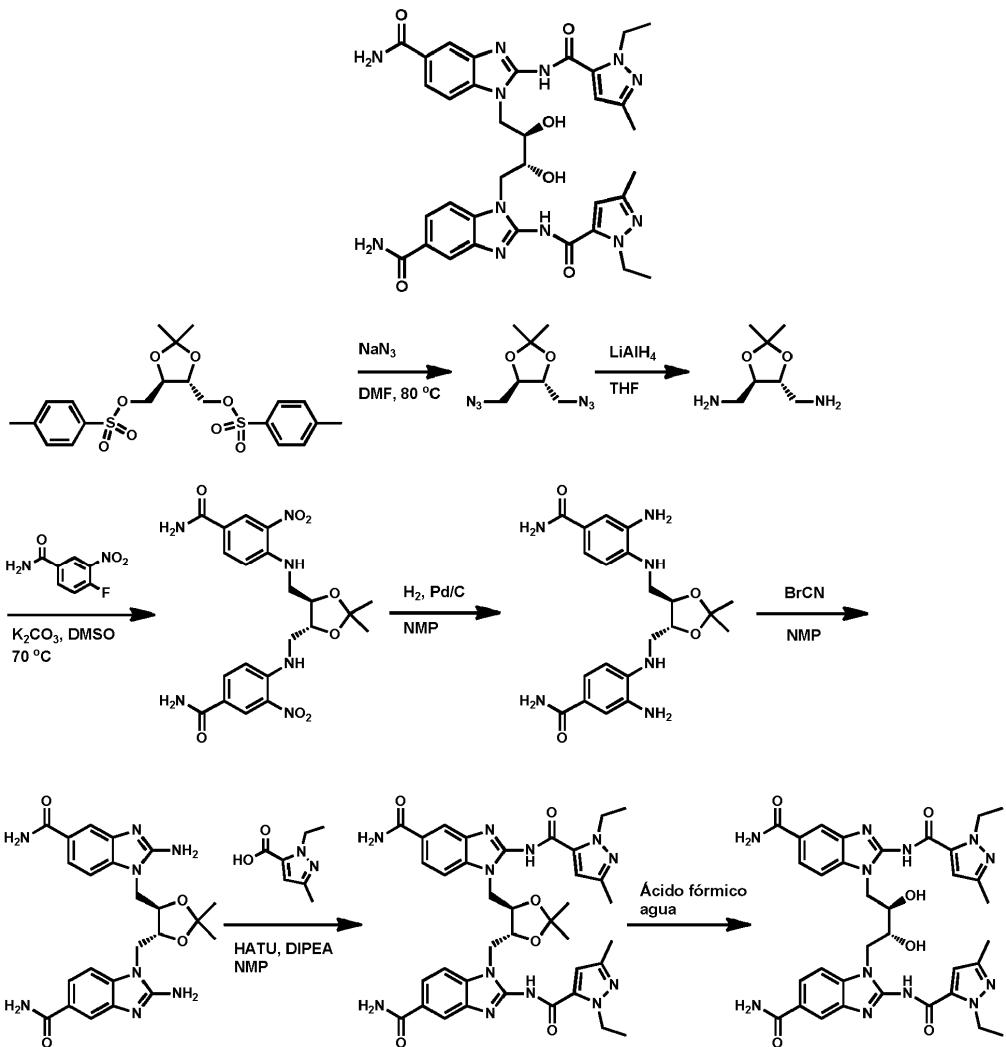
Etapa 6: ácido 1-(5-(5-(etoxicarbonil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)pentil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

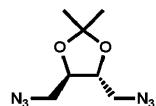
- 5 A un matraz cargado con 4-(5-((bencilioxí)carbonil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pent-1-in-1-il)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (11,3 g, 24,43 mmol) y Pd/C (2,60 g, 2,443 mmol) se le añadió etanol (200 ml). Se purgó el matraz con N₂, luego hidrógeno (por medio de un globo) y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de H₂ durante la noche (18 h). Se separó el catalizador por filtración y se concentró el filtrado a vacío para proporcionar el compuesto del título (8,89 g, 23,62 mmol, rendimiento del 97 %) como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,14 (s, a., 1 H) 6,57 (s, 1 H) 4,33 - 4,43 (m, 4 H) 4,28 (m, J=7,09 Hz, 2 H) 2,51 - 2,56 (m, 2 H) 2,16 (s, 3 H) 2,10 (s, 3 H) 1,72 (m, J=7,34 Hz, 2H) 1,41 (m, J=7,58 Hz, 2 H) 1,25 - 1,31 (m, 6 H) 1,16 - 1,24 (m, 2 H). CLEM (Método de CLEM D): Rt = 1,07 min, [M+H]⁺ = 377,2.
- 10

Ejemplo de referencia 1

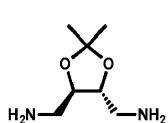
- 15 1,1'-(2R,3R)-2,3-Dihidroxibutano-1,4-diil)bis(2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), sal de ácido 2 trifluoroacético

20

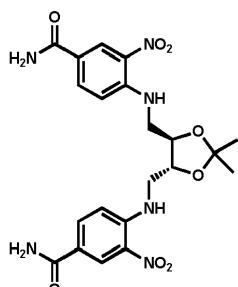


Etapa 1: (4R,5R)-4,5-bis(azidometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano

- 5 Una mezcla de bis(4-metilbencenosulfonato) de ((4R,5R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-diil)bis(metileno) (3,874 g, 8,23 mmol) y azida de sodio (1,338 g, 20,58 mmol) en DMF (20 ml) se calentó a 80 °C durante 15 h. Se concentró la reacción a vacío para eliminar la DMF y se disolvió el residuo en DCM/agua. Se transfirió la disolución bifásica a un embudo de decantación y se separaron las fases. Se lavó la fase de DCM dos veces con agua y una vez con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un líquido de color amarillo pálido (1,564 g; 7,37 mmol, rendimiento del 90 %). ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 4,10 (dd, *J*=2,78, 1,26 Hz, 2 H) 3,55 - 3,66 (m, 2 H) 3,32 - 3,44 (m, 2 H) 1,51 (s, 6 H). CLEM (Método de CLEM C): Rt.=0,89 min, [M+H]⁺ = 214,0.
- 10
- 15

Etapa 2: ((4R,5R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-diil)dimetanamina

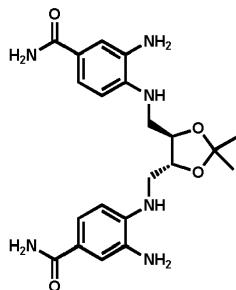
- A una disolución de (4R,5R)-4,5-bis(azidometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (1,561 g, 7,36 mmol) en THF seco (30 ml) a ta en un matraz de RB de 250 ml abierto se le añadió LiAlH₄ 2 M en THF (3,68 ml, 7,36 mmol) gota a gota a lo largo de 10 min. Entonces se diluyó la reacción con THF (30 ml) y se agitó la mezcla durante 30 min. Se extinguíó la reacción mediante la adición de 1,24 ml de una disolución acuosa saturada de Na₂SO₄ gota a gota a la reacción. Se agitó la reacción amarilla extinguida durante 10 min y entonces se permitió que se asentara. Se retiró el sólido resultante mediante filtración y se secó el filtrado sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (977 mg, 6,1 mmol, rendimiento del 83 %). ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,72 - 3,91 (m, 2 H) 2,71 - 3,11 (m, 4 H) 1,18 - 1,65 (m, 6 H). CLEM (Método de CLEM C): Rt.=0,11 min, [M+H]⁺ = 161,0.
- 20
- 25

Etapa 3: 4,4'-(((4R,5R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-diil)bis(metilen))bis(azanodiil))bis(3-nitrobenzamida)

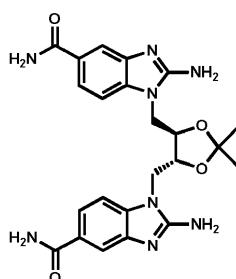
- 30 Una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzamida (2,233 g, 12,13 mmol), ((4R,5R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-diil)dimetanamina (0,9713 g, 6,06 mmol) y K₂CO₃ (1,843 g, 13,34 mmol) en DMSO (20 ml) se agitó a 70 °C durante 90 min. Se enfrió la reacción ligeramente y se diluyó con 200 ml de agua. La suspensión naranja resultante se agitó vigorosamente durante 60 min, se aisló mediante filtración, se secó el sólido filtrado en el embudo Buchner durante 20 min. Se transfirió el sólido ligeramente húmedo a un vaso de precipitados que contenía Et₂O y se trituró adicionalmente el sólido con una espátula con el fin de eliminar el agua en exceso del sólido. Se aisló el sólido resultante mediante filtración, se transfirió a un matraz de RB de 250 ml y se secó durante 3 días a 56 °C en un horno a vacío para dar el producto del título (2,31 g, 4,73 mmol, rendimiento del 78 %) como un polvo amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,66 (d, *J*=2,27 Hz, 2 H) 8,50 (t, *J*=5,56 Hz, 2 H) 7,98 - 8,10 (m, 4 H) 7,34 (s. a., 2 H) 7,19 (d, *J*=9,09 Hz, 2 H) 4,22 (s. a., 2 H) 3,64 - 3,86 (m, 4 H) 1,38 (s, 6 H). CLEM (Método de CLEM C): Rt =0,78 min, [M+H]⁺ = 489,2.
- 35
- 40

Etapa 4: 4,4'-(((4R,5R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-diil)bis(metilen))bis(azanodiil))bis(3-aminobenzamida)

45

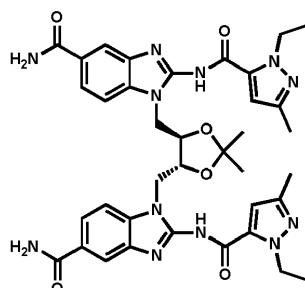


- Una mezcla de 4,4'-(((4R,5R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dioil)bis(methylen))bis(3-nitrobenzamide) (2,293 g, 4,69 mmol) y Pd/C húmedo al 10 % (230 mg) en NMP (25 ml) en un matraz de RB de 250 ml se evacuó y se colocó bajo un globo de hidrógeno durante 18 h a ta seguido por calentamiento a 80 °C durante 20 h. Entonces se enfrió la reacción y se filtró a través de Celite® mientras se lavaba con 4 ml de NMP. El filtrado que contenía el producto se usó directamente en la siguiente reacción como una disolución en NMP. CLEM (Método de CLEM C): Rt.=0,50 min, [M+H]⁺ = 429,2.
- 10 Etapa 5: 1,1'-(((4R,5R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dioil)bis(methylen))bis(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), 2 bromhidrato



- 15 Una disolución de 4,4'-(((4R,5R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dioil)bis(methylen))-bis(3-aminobenzamida) (1,0 g, 2,334 mmol) en NMP (16 ml) se trató con bromuro de cianógeno (0,618 g, 5,83 mmol) y se agitó la reacción homogénea a TA durante 3 h. Se añadió bromuro de cianógeno adicional (0,618 g) y se agitó la reacción durante 18 h a ta. Entonces se añadió bromuro de cianógeno adicional (1,236 g, 5,0 eq.) y se agitó la reacción a ta. Después de 5,5 h, se calentó la reacción a 72 °C durante 55 min, se enfrió y se diluyó con 160 ml de EtOAc. Se agitó la suspensión resultante durante 20 min y se aisló el sólido mediante filtración lavando con EtOAc. Se transfirió el sólido higroscópico verde oscuro resultante a un vial y se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 3 días para proporcionar el producto del título (1,35 g, 2,11 mmol, rendimiento del 90 %) como un sólido de color marrón oscuro. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,99 (s. a., 1 H) 8,87 (s. a., 3 H) 8,10 (s. a., 2 H) 7,85 - 7,91 (m, 4 H) 7,68 (d, *J*=9,09 Hz, 2 H) 7,49 (s. a., 2 H) 4,69 - 4,76 (m, 2 H) 4,55 - 4,63 (m, 2 H) 4,36 (s. a., 2 H) 1,25 (s, 6 H). CLEM (Método de CLEM C): Rt.=0,40 min, [M+H]⁺ = 479,2.

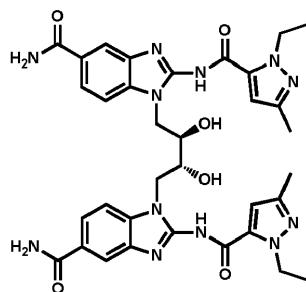
Etapa 6: 1,1'-(((4R,5R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dioil)bis(methylen))bis(2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), sal de ácido 2 trifluoroacético



- 30 Una mezcla de 1,1'-(((4R,5R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dioil)bis(methylen))bis(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), 2 bromhidrato (0,6647 g, 1,038 mmol), ácido 1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (0,32 g, 2,076 mmol), HATU (0,868 g, 2,284 mmol) y DIPEA (1,088 ml, 6,23 mmol) en NMP (4 ml) se calentó a 140 °C durante 30 min en un

reactor de microondas. Se purificó la reacción directamente por medio de HPLC de fase inversa (Gilson[®], el 13-43 % de MeCN/el 0,1 % de TFA en agua, gradiente de 15 min, columna Luna). Se combinaron las fracciones deseadas, se concentraron a vacío y se colocaron a alto vacío durante 15 h para proporcionar el producto del título (140,0 mg, 0,143 mmol, rendimiento del 13,7 %) como un sólido de color verde oscuro. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5 12,94 (s. a., 2 H) 7,98 (s, 4 H) 7,66 - 7,76 (m, 2 H) 7,47 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 7,38 (s. a., 2 H) 6,86 (s, 2 H) 4,75 (d, J=10,11 Hz, 2 H) 4,55 - 4,69 (m, 6 H) 4,40 (s. a., 2 H) 2,05 (s, 6 H) 1,37 (t, J=7,20 Hz, 6 H) 1,14 (s, 6 H). CLEM (Método de CLEM C): Rt.=0,84 min, [M+H]⁺ = 751,6.

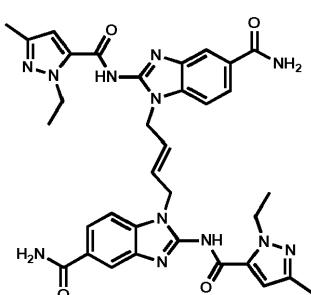
10 Etapa 7: 1,1'-(2R,3R)-2,3-dihidroxibutano-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), sal de ácido 2 trifluoroacético

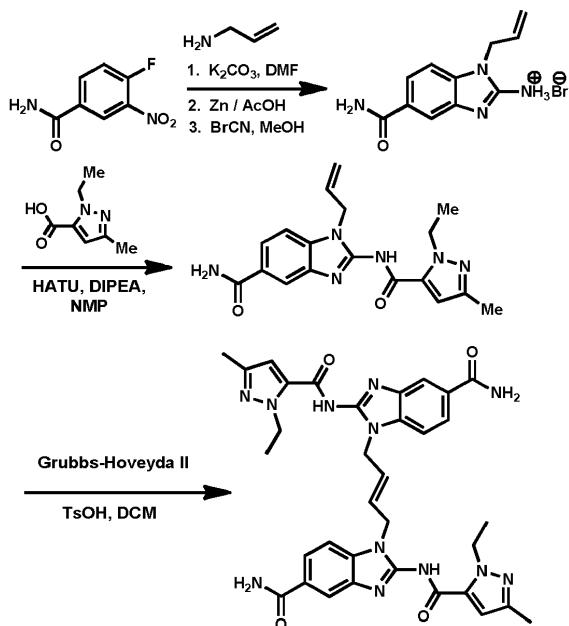
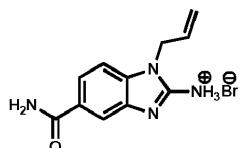


15 Se disolvió 1,1'(((4R,5R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-diil)bis(metilen))bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), sal de ácido 2 trifluoroacético (113,8 mg, 0,116 mmol) en ácido fórmico (3,0 ml) y agua (0,3 ml) y se agitó a TA durante 4 días. Se concentró la reacción a vacío a ta para dar un sólido verde. Se diluyó el sólido en bruto con 1,4 ml de DMSO y se purificó mediante HPLC (Gilson[®] Autoprep, columna Luna ácida, el 5-35 % de MeCN:el 0,1 % de TFA en agua, gradiente de 7 min). Se concentraron las fracciones deseadas a vacío y se colocaron a alto vacío durante 3 días para producir 1,1'-(2R,3R)-2,3-dihidroxibutano-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), sal de ácido 2 trifluoroacético (27 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 24,7 %) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,89 (s. a., 2 H) 8,00 (s, 4 H) 7,79 (d, J=8,34 Hz, 2 H) 7,55 (d, J=8,34 Hz, 2 H) 7,35 (s. a., 2 H) 6,59 (s, 2 H) 5,50 (s. a., 2H), 4,51 - 4,67 (m, 4 H) 4,27 - 4,47 (m, 4 H) 4,09 (s. a., 2 H) 2,09 (s, 6 H) 1,32 (t, J=7,07 Hz, 6 H). CLEM (Método de CLEM C): rt=0,67 min, [M+H]⁺ = 711,6.

25 Ejemplo de referencia 2

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



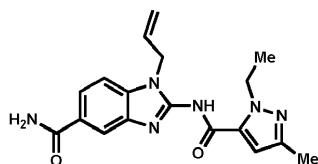
**Etapa 1: 1-alil-2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, bromhidrato**

A una disolución de 4-fluoro-3-nitrobenzamida (10,0 g, 54,3 mmol) en DMF (60 ml) se le añadió alilamina (36,6 ml, 489 mmol) gota a gota a ta y se agitó la mezcla durante 5 min. Después de este periodo, se añadió K_2CO_3 (15,01 g, 109 mmol) en una porción y se agitó la mezcla a TA durante 30 min. Entonces se eliminó la DMF a vacío, se suspendió el residuo en 500 ml de agua, se separó por filtración el precipitado naranja resultante, se lavó con agua y se secó a vacío.

Se disolvió el precipitado anterior en AcOH (600,0 ml), se colocó el matraz en un baño de agua a 20 °C y se añadió zinc (10,65 g, 163 mmol) cuidadosamente en pequeñas porciones. Se monitorizó la reacción mediante CLEM y se añadió zinc adicional (aproximadamente 3 eq.) en pequeñas porciones según se necesitara hasta que se completó la reducción. Tras la finalización de la reacción mediante CLEM, se separaron los sólidos por filtración y se concentró el filtrado a vacío. El residuo de evaporación se llevó a DCM (500 ml) y EtOH (150 ml) y se lavó con K_2CO_3 ac. al 15 % (100 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío.

- 15 Se disolvió el residuo de evaporación anterior en MeOH (200,0 ml), se añadió rápidamente bromuro de cianógeno 5,0 M en CH_3CN (11,95 ml, 59,7 mmol) en una porción, y se agitó la mezcla a TA durante 18 h. Después de este periodo, se concentró la mezcla de reacción a vacío, luego se disolvió de nuevo en MeOH (200,0 ml). Se añadió una mezcla de tolueno (100 ml) y CH_3CN (100 ml) y se concentró la mezcla resultante hasta sequedad a 40 °C (0-1 mbar) y se secó a vacío durante 16 h para proporcionar 1-alil-2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, bromhidrato (11,3 g, 38,0 mmol, rendimiento del 70,0 %) como un polvo de color púrpura oscuro. 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,83 (s, 2 H), 8,07 (s. a., 1 H), 7,88 (d, $J=1,00$ Hz, 1 H), 7,82 (dd, $J=8,41, 1,38$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J=8,53$ Hz, 1 H), 7,43 (s. a., 1 H), 5,87 - 6,02 (m, 1 H), 5,25 (dd, $J=10,42, 0,88$ Hz, 1 H), 5,17 (dd, $J=17,32, 1,00$ Hz, 1 H), 4,84 (d, $J=5,02$ Hz, 2 H); CLEM (Método de CLEM C): Rt = 0,38 min, $[M+H]^+ = 216,9$.
- 20 Se disolvió el residuo de evaporación anterior en MeOH (200,0 ml), se añadió rápidamente bromuro de cianógeno 5,0 M en CH_3CN (11,95 ml, 59,7 mmol) en una porción, y se agitó la mezcla a TA durante 18 h. Después de este periodo, se concentró la mezcla de reacción a vacío, luego se disolvió de nuevo en MeOH (200,0 ml). Se añadió una mezcla de tolueno (100 ml) y CH_3CN (100 ml) y se concentró la mezcla resultante hasta sequedad a 40 °C (0-1 mbar) y se secó a vacío durante 16 h para proporcionar 1-alil-2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, bromhidrato (11,3 g, 38,0 mmol, rendimiento del 70,0 %) como un polvo de color púrpura oscuro. 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,83 (s, 2 H), 8,07 (s. a., 1 H), 7,88 (d, $J=1,00$ Hz, 1 H), 7,82 (dd, $J=8,41, 1,38$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J=8,53$ Hz, 1 H), 7,43 (s. a., 1 H), 5,87 - 6,02 (m, 1 H), 5,25 (dd, $J=10,42, 0,88$ Hz, 1 H), 5,17 (dd, $J=17,32, 1,00$ Hz, 1 H), 4,84 (d, $J=5,02$ Hz, 2 H); CLEM (Método de CLEM C): Rt = 0,38 min, $[M+H]^+ = 216,9$.
- 25

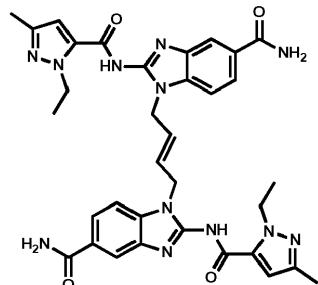
- 30 **Etapa 2: 1-alil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida**



Un matraz de RB de 100 ml se cargó con 1-alil-2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, bromhidrato (2,5 g, 8,41 mmol), HATU (3,52 g, 9,25 mmol), ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (1,427 g, 9,25 mmol) y NMP (25 ml). Después de 1 minuto de agitación a ta, se añadió DIPEA (7,33 ml, 42,1 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 40 h. Después de este periodo, se añadieron 2,0 ml de agua y se agitó la mezcla durante 30 min a ta. Se vertió entonces en 500 ml de agua enfriada con hielo y se agitó vigorosamente durante 1 h. Se separó por filtración el sólido de color púrpura oscuro, se añadió salmuera (100 ml) y se separó por filtración la siguiente cosecha de precipitado algo más claro. Se permitió que el filtrado de color rosa transparente resultante reposara a TA durante 4 dia, tras lo cual se desprendió el precipitado rosa más claro de la disolución. Se separó por filtración este precipitado final, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar 1-alil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (1,88 g, 5,33 mmol, rendimiento del 63,4 %) como un polvo de color rosa pálido. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,84 (s. a., 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,96 (s. a., 1 H), 7,78 (dd, $J=8,44, 1,59$ Hz, 1 H), 7,46 (d, $J=8,31$ Hz, 1 H), 7,32 (s. a., 1 H), 6,66 (s, 1 H), 5,94 - 6,05 (m, 1 H), 5,21 (dd, $J=10,27, 1,22$ Hz, 1 H), 5,15 (dd, $J=17,12, 1,22$ Hz, 1 H), 4,86 (d, $J=5,14$ Hz, 2 H), 4,61 (q, $J=6,93$ Hz, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 1,35 (t, $J=7,09$ Hz, 3 H) CLEM (Método de CLEM E): Rt = 0,75 min, [M+H] $^+$ = 353,2.

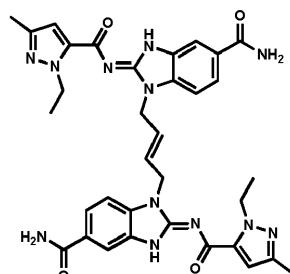
Etapa 3: (E)-1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida)

20

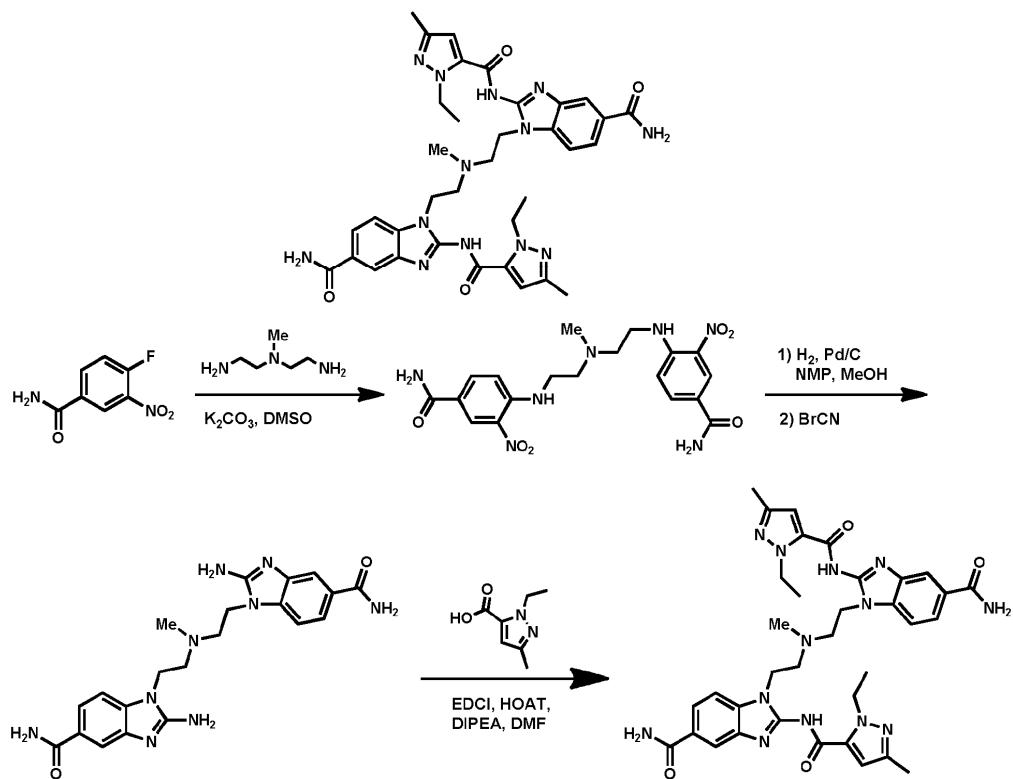


A una disolución de 1-alil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (70 mg, 0,199 mmol) en DCM (1,0 ml) y MeOH (1,0 ml) se le añadió gota a gota una disolución de ácido p-toluenesulfónico monohidratado (37,8 mg, 0,199 mmol) en MeOH (1,0 ml) y se concentró la disolución transparente resultante a vacío. Se agitó el residuo de evaporación vítreo con DCM (4,0 ml) hasta que se obtuvo una suspensión lechosa. Se añadió catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2^a generación (18,67 mg, 0,030 mmol) a un tubo sellado Biotage® de 5 ml bajo atm. de N₂. Entonces se añadió la suspensión lechosa anterior y se calentó la mezcla hasta 80 °C durante 4 h en un reactor de microondas. Después de este periodo, se añadieron 5,0 ml de MeOH, seguido por una disolución de KHMDS 1,0 M en THF (0,25 ml) en MeOH (1,0 ml). Se agitó la mezcla durante 5 min a ta, se concentró a vacío y se sometió a cromatografía en gel de sílice de fase normal (cartucho de gel de sílice de 25 g Biotage® Ultra SNAP; gradiente del 0-40 % de MeOH/DCM) para proporcionar un sólido blanco verdoso. Entonces se lavó el sólido con 0,2 ml de MeOH para eliminar el residuo de rutenio de color verde oscuro para proporcionar (E)-1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) (14 mg, 0,02 mmol, rendimiento del 19,8 %). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,82 (s. a., 2 H), 7,97 (s, 2 H), 7,94 (s. a., 2 H), 7,71 (dd, $J=8,34, 1,26$ Hz, 2 H), 7,44 (d, $J=8,34$ Hz, 2 H), 7,34 (s. a., 2 H), 6,55 (s, 2 H), 5,93 (s. a., 2 H), 4,83 (s. a., 4 H), 4,53 (q, $J=6,82$ Hz, 4 H), 2,12 (s, 6 H), 1,27 (t, $J=7,07$ Hz, 6 H); CLEM (Método de CLEM C): Rt = 0,79 min, [M+H] $^+$ = 677,5.

40 El compuesto preparado mediante el proceso anterior puede existir en una forma tautomérica o isomérica, por ejemplo, como (2E,2'E)-1,1'-((E) -but-2-eno-1,4-diil)bis(2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida)

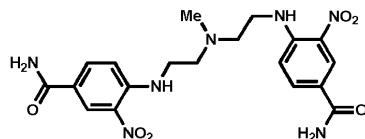
**Ejemplo de referencia 3**

5 1,1'-(*((Metilazanodiil)bis(etano-2,1-diil))bis(2-(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), sal de ácido trifluoroacético*

**Etapa 1:**

10

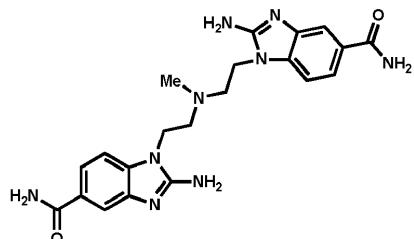
4,4'-(*((Metilazanodiil)bis(etano-2,1-diil))bis(azanodiil))bis(3-nitrobenzamida)*



15 Una mezcla de *N*¹-(2-aminoetil)-*N*¹-metiletano-1,2-diamina (0,318 g, 2,72 mmol), K₂CO₃ (1,501 g, 10,86 mmol) y 4-fluoro-3-nitrobenzamida (1 g, 5,43 mmol) en DMSO (20 ml) se agitó a t a durante la noche. Se añadió agua y se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se secó a presión reducida para proporcionar 4,4'-(*((metilazanodiil)bis(etano-2,1-diil))bis(azanodiil))bis(3-nitrobenzamida*) (800 mg, 1,62 mmol, rendimiento del 59,6 %) como un sólido amarillo. CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,01 min, [M+H]⁺ = 446.

20

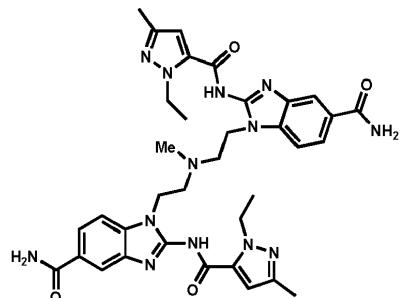
Etapa 2:

1,1'-(Metilazanodiil)bis(etano-2,1-diil)bis(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida)

- 5 Se agitaron 4,4'-(((metilazanodiil)bis(etano-2,1-diil))bis(azanodiil))bis(3-nitrobenzamida) (700 mg, 1,572 mmol) y Pd/C al 10 % (84 mg, 0,079 mmol) en NMP (20 ml) y MeOH (30 ml) bajo una atmósfera de gas hidrógeno a t a durante la noche. Se retiró el catalizador mediante filtración y se eliminó el MeOH a presión reducida. Entonces se añadió bromuro de cianógeno (416 mg, 3,93 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 4 h. Se añadió Et₂O y se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se secó a presión reducida para proporcionar 1,1'-((metilazanodiil)bis(etano-2,1-diil))bis(2-amino-benzo-1H-[d]imidazol-5-carboxamida) (500 mg, 1,03 mmol, rendimiento del 65,8 %) como un sólido rojo. CLEM (Método de CLEM A): Rt = 0,94 min, [M+H]⁺ = 435,8.
- 10

Etapa 3:

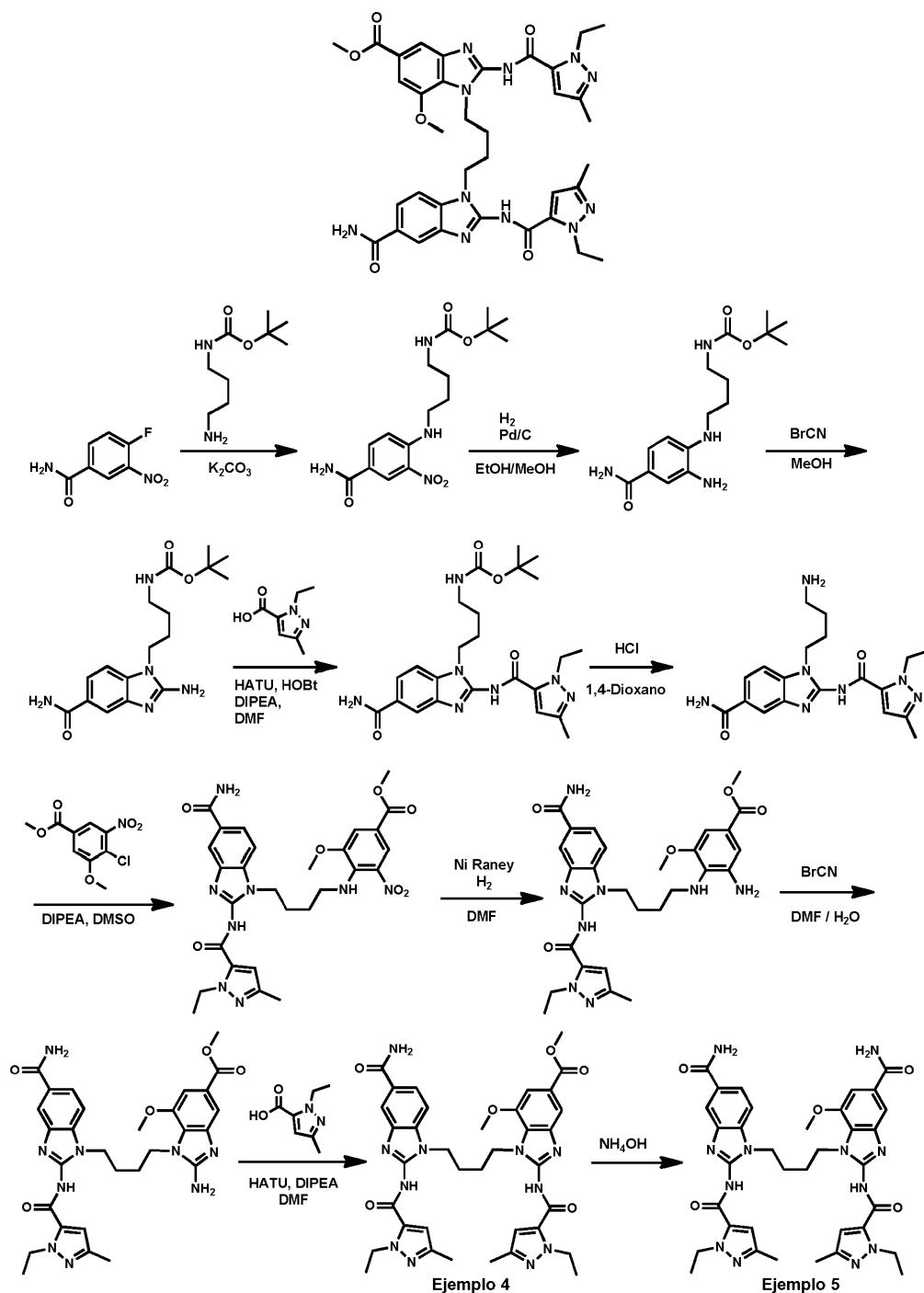
- 15 **1,1'-(Metilazanodiil)bis(etano-2,1-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), sal de ácido trifluoroacético**



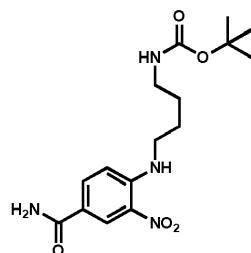
- 20 A una mezcla de 1,1'-(Metilazanodiil)bis(etano-2,1-diil)bis(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) (300 mg, 0,689 mmol), ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (212 mg, 1,378 mmol), HOAt (281 mg, 2,067 mmol) y clorhidrato de EDC (396 mg, 2,067 mmol) en DMF (25 ml) se le añadió DIPEA (267 mg, 2,067 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t a durante la noche. Se extinguíó la reacción con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3 × 50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC prep. (columna Gilson®, Gemini® C18, gradiente del 35-95 % de MeCN:H₂O, TFA al 0,1 %) para proporcionar 1,1'-(Metilazanodiil)bis(etano-2,1-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), sal de ácido trifluoroacético (130 mg, 0,18 mmol, rendimiento del 26 %) como un sólido gris. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,82 (s, 1H), 7,98 (s, 4H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (s, 2H), 7,37 (s, 2H), 6,59 (s, 2H), 4,56 (d, J = 6,7 Hz, 4H), 4,18 (s, 4H), 3,35 (s, 8H), 2,09 (s, 6H), 1,32 -1,25 (m, 6H). CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,14 min, [M+H]⁺ = 708.
- 25
- 30

Ejemplo de referencia 4

- 35 **1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo**

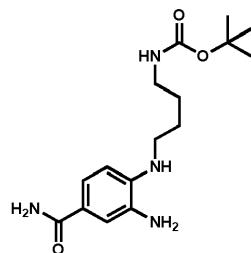


5 Etapa 1: (4-((4-carbamoyl-2-nitrofenil)amino)butil)carbamato de terc-butilo



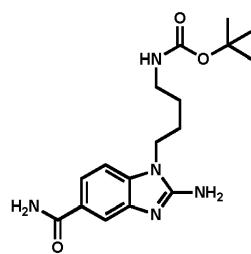
Se agitó una mezcla de (4-aminobutil)carbamato de *terc*-butilo (5,00 g, 26,6 mmol), 4-fluoro-3-nitrobenzamida (4,89 g, 26,6 mmol) y K₂CO₃ (4,04 g, 29,2 mmol) en DMSO (25 ml) a 70 °C durante 2 h. Se enfrió la reacción hasta ta y se diluyó lentamente con 125 ml de agua por medio de un embudo de adición. Se aisló el sólido resultante mediante filtración, se secó en un embudo Buchner y se colocó en un horno de vacío a 56 °C durante 3 días para dar el compuesto del título (9,2 g, 26,1 mmol, rendimiento del 98 %) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,67 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H) 8,40 (t, *J*=5,43 Hz, 1 H) 8,01 (d, *J*=6,82 Hz, 2 H) 7,30 (s. a., 1 H) 7,12 (d, *J*=9,09 Hz, 1 H) 6,87 (s. a., 1 H) 3,42 (q, *J*=6,57 Hz, 2 H) 2,91 - 3,01 (m, 2 H) 1,60 (d, *J*=6,57 Hz, 2 H) 1,43 - 1,54 (m, 2 H) 1,38 (s, 9 H). CLEM (Método de CLEM C): Rt.=0,86 min, [M+H]⁺ = 353.

Etapa 2: (4-((2-amino-4-carbamoilfenil)amino)butil)carbamato de *terc*-butilo



Se cargó un matraz de RB de 500 ml con (4-((4-carbamoil-2-nitrofenil)amino)butil)carbamato de *terc*-butilo (9,2 g, 26,1 mmol), Pd/C al 10 % (0,920 g, 8,64 mmol) (tipo húmedo Degussa), EtOH (100 ml) y MeOH (100 ml). Se evacuó el matraz y se colocó bajo un globo de hidrógeno con agitación. Se colocó un condensador encima del matraz y se colocó el globo de hidrógeno encima del condensador. Se agitó la mezcla a TA durante 20 h, luego se evacuó el matraz y se filtró la suspensión a través de un lecho de Celite® usando EtOH para ayudar en el enjuague. Se concentró el filtrado a vacío y se colocó a alto vacío para dar el compuesto del título (8,4 g, 26,1 mmol, rendimiento del 100 %) como un sólido negro. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,44 (s. a., 1 H) 7,04 - 7,15 (m, 2 H) 6,85 (t, *J*=5,43 Hz, 1 H) 6,74 (s. a., 1 H) 6,37 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 4,89 (t, *J*=5,18 Hz, 1 H) 4,60 (s. a., 2 H) 3,07 (q, *J*=6,48 Hz, 2 H) 2,97 (q, *J*=6,40 Hz, 2 H) 1,45 - 1,64 (m, 4 H) 1,39 (s, 9 H). CLEM (Método de CLEM C): Rt.=0,68 min, [M+H]⁺ = 323,1

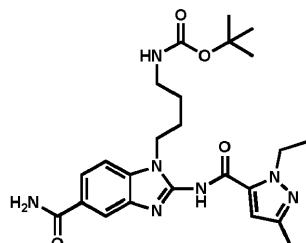
Etapa 3: (4-(2-amino-5-carbamoil-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo, bromhidrato



Se disolvió (4-((2-amino-4-carbamoilfenil)amino)butil)carbamato de *terc*-butilo (8,40 g, 26,1 mmol) en MeOH (110 ml) y se añadió una disolución de bromuro de cianógeno 5 M en CH₃CN (5,73 ml, 28,7 mmol) por medio de una jeringa. Se tapó la reacción oscura y se agitó durante 15 h a ta. Se concentró la reacción a vacío y se colocó a alto vacío para dar el compuesto del título (11,17 g, 26,1 mmol, rendimiento del 100 %) como un sólido oscuro. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,85 (s. a., 1 H) 8,74 (s. a., 2 H) 8,08 (s. a., 1 H) 7,80 - 7,90 (m, 2 H) 7,64 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,44 (s. a., 1 H) 6,89 (t, *J*=5,56 Hz, 1 H) 4,15 (t, *J*=7,20 Hz, 2 H) 2,96 (q, *J*=6,32 Hz, 2 H) 1,66 (d, *J*=7,07 Hz, 2 H) 1,42 - 1,50 (m, 2 H) 1,38 (s, 9 H). CLEM (Método de CLEM C): Rt.=0,62 min, [M+H]⁺ = 348,1

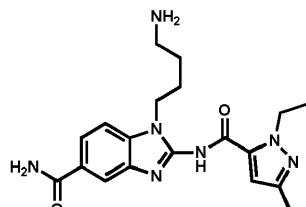
Etapa 4: (4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)butil)carbamato

de *terc*-butilo



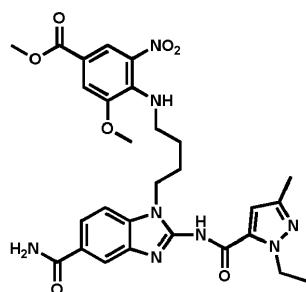
- 5 Una mezcla de (4-(2-amino-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butyl)carbamato de *terc*-butilo, bromhidrato (11,17 g, 26,1 mmol), ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (4,82 g, 31,3 mmol), HATU (11,90 g, 31,3 mmol), DIPEA (18,22 ml, 104 mmol) y HOBr (1,997 g, 13,04 mmol) en DMF (100 ml) se agitó a TA durante 21 h. Se diluyó la reacción con 300 ml de agua y 300 ml de EtOAc, se transfirió a un embudo de decantación y se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 × 150 ml). Se lavaron las fases de EtOAc combinadas con NH₄Cl saturado (2 × 200 ml), agua (1 × 200 ml) y salmuera (2 × 200 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró a vacío y se colocó a alto vacío. Se purificó el sólido por medio de cromatografía sobre gel de sílice (Isco® CombiFlash, el 0-20 % de MeOH:DCM, columna de 330 g, cargada en 50 ml de DCM). Se combinaron las fracciones deseadas, se concentraron a vacío y se colocaron a alto vacío para dar el compuesto del título como un sólido púrpura, (9,53 g, 19,71 mmol, rendimiento del 76 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,85 (s, 1 H) 8,01 (s. a., 2 H) 7,81 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,36 (s. a., 1 H) 6,80 - 6,86 (m, 1 H) 6,68 (s, 1 H) 4,64 (q, J=6,82 Hz, 2 H) 4,23 (t, J=6,44 Hz, 2 H) 2,98 (d, J=5,81 Hz, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 1,76 (d, J=6,57 Hz, 2 H) 1,40 - 1,48 (m, 2 H) 1,30 - 1,40 (m, 13 H). CLEM (Método de CLEM C): Rt.=0,89 min, [M+H]⁺ = 484,3.
- 10
- 15

Etapa 5: 1-(4-aminobutil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, 2 clorhidrato



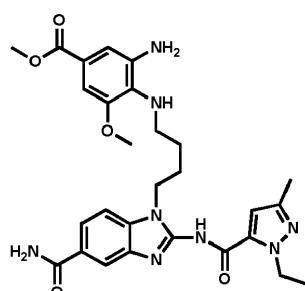
- 25 Un matraz de RB de 500 ml enfriado con hielo que contenía (4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butyl)carbamato de *terc*-butilo (9,53 g, 19,71 mmol) se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (42,0 ml, 168 mmol). Se retiró el baño de hielo y se agitó la suspensión púrpura a TA durante 2,5 h. Entonces se concentró la reacción a vacío, se colocó a alto vacío y se colocó el sólido resultante en un horno de vacío a 50 °C durante 15 h y se enfrió a alto vacío para proporcionar el compuesto del título impuro como un sólido gris que también contenía 1,4-dioxano (11,89 gramos, 19,7 mmol supuestos, rendimiento del 100 %). Se usó el material tal cual sin purificación adicional. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,91 (s. a., 1 H) 8,03 (d, J=1,26 Hz, 2 H) 7,77 - 7,87 (m, 4 H) 7,62 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,38 (s. a., 1 H) 6,70 (s, 1 H) 6-5 ppm (s. a., 1H), 4,63 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 4,28 (t, J=6,57 Hz, 2 H) 2,77 - 2,87 (m, 2 H) 2,20 (s, 3 H) 1,81 - 1,91 (m, 2 H) 1,52 - 1,60 (m, 2 H) 1,38 (t, J=7,07 Hz, 3 H). CLEM (Método de CLEM C): Rt.=0,60 min, [M+H]⁺ = 384,2.
- 30

Etapa 6: 4-((4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butyl)amino)-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo



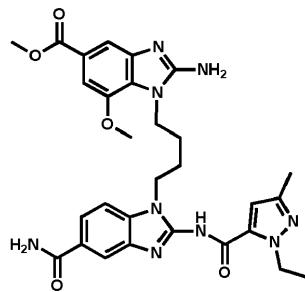
Un matraz de RB de 3 bocas de 250 ml equipado con un condensador, una barra de agitación grande y un termómetro interno se cargó con 1-(4-aminobutil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, 2 clorhidrato (9,38 g, 20,55 mmol) y 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (5,048 g, 20,55 mmol). Se añadió 5 DMSO (50 ml) seguido por DIPEA (17,95 ml, 103 mmol) y se calentó la suspensión oscura a 100 °C durante aproximadamente 24 h, se enfrió y se añadió gota a gota a 500 ml de agua agitada. Después de completarse la adición, se agitó la suspensión naranja resultante durante 20 min y se filtró. Se lavó la pasta roja anaranjada aislada con agua y hexanos, se secó en el embudo Buchner y luego en un horno de vacío a 56 °C durante 20 h. Entonces se trituró el sólido rojizo con Et₂O (60 ml) y se aisló mediante filtración. Se repitió la trituración y filtración. Se colocó el 10 sólido resultante en un horno de vacío a 56 °C durante 3 días para dar el compuesto del título (11,17 g, 18,85 mmol, rendimiento del 92 %) como un sólido rojizo. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,78 (s, a., 1 H) 8,12 (s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 7,93 (d, *J*=7,53 Hz, 2 H) 7,79 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,31 (s, a., 1 H) 6,60 (s, 1 H) 4,60 (d, *J*=7,03 Hz, 2 H) 4,23 (s, a., 2 H) 3,84 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 3,53 (d, *J*=5,77 Hz, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 1,82 (s, a., 2 H) 1,62 (s, a., 2 H) 1,35 (t, *J*=7,03 Hz, 3 H). CLEM (Método de CLEM D): Rt.=0,67 min, [M+H]⁺ = 711,6.

15 **Etapa 7: 3-amino-4-((4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)amino)-5-metoxibenzoato de metilo**



20 Se disolvió 4-((4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)amino)-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (5,0 g, 8,44 mmol) principalmente en DMF (50 ml) con agitación a TA en un matraz de RB de 250 ml. Se añadió níquel Raney (níquel Raney 2800 en agua, aprox. 10 ml de suspensión, Aldrich) y se añadió un condensador encima del matraz. Se colocó un adaptador de llave de paso de 3 vías con un globo de hidrógeno unido encima del condensador y se evacuó la configuración, se llenó con hidrógeno, se evacuó y finalmente se llenó con hidrógeno. Se calentó la reacción a 70 °C durante 7 h. Se añadieron 8 ml adicionales de suspensión de 25 níquel Raney y se calentó la reacción a 70 °C durante 14 h. Se enfrió la reacción y se filtró a través de Celite® mientras se lavaba con DMF. El filtrado, una disolución de aprox. 100 ml de DMF y 20 ml de agua de la suspensión de níquel Raney, que contenía el producto deseado, se usó como disolución directamente en la siguiente reacción. Se supuso 30 un rendimiento cuantitativo. CLEM (Método de CLEM D): Rt.=0,73 min, [M+H]⁺ = 563,4.

Etapa 8: 2-amino-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo, bromhidrato

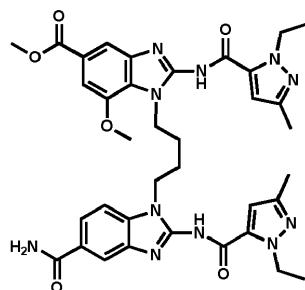


35 Se trató 3-amino-4-((4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)amino)-5-metoxibenzoato de metilo (solución en DMF/agua de la etapa anterior) con bromuro de cianógeno 5 M en CH₃CN (1,875 ml, 9,37 mmol) y se agitó la disolución resultante a TA durante 22 h. Se concentró la reacción a vacío y se colocó a alto vacío para dar un semisólido marrón. Se trituró el semisólido con EtOAc, se agitó vigorosamente durante 30 min y se aisló el sólido resultante mediante filtración y se secó en un embudo Buchner para proporcionar el producto del título impuro como un sólido tostado (5,08 g). Se usó este material impuro sin purificación. CLEM (Método de CLEM D): Rt.=0,72 min, [M+H]⁺ = 588,5.

Ejemplo de referencia 4

Etapa 9: 1-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo

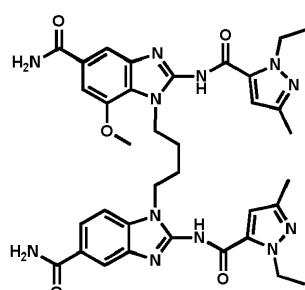
5



Una mezcla de 2-amino-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo, bromhidrato (5,073 g, 7,59 mmol), ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (1,287 g, 8,35 mmol), HATU (3,46 g, 9,11 mmol) y DIPEA (3,98 ml, 22,76 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a TA durante 17 h. Se concentró la reacción a vacío, luego se trituró el residuo resultante con agua (100 ml) y se agitó durante 30 min. Se filtró la suspensión resultante y se secó parcialmente en un embudo Buchner para dar un sólido tostado oscuro. Se disolvió el sólido principalmente en 150 ml de IPA al 10 %:cloroformo, se diluyó con agua y se filtró. Entonces se separaron las fases del filtrado y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se colocó a alto vacío para dar un sólido tostado. Se trituró el sólido con IPA al 10 %:cloroformo caliente (100 ml) y se filtró. Se separaron las fases del filtrado, se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró, se añadió al sólido tostado original, se concentró a vacío y se colocó a alto vacío. Se purificó el sólido por medio de cromatografía sobre gel de sílice (columna Biotage® Isolera, de 120 g Gold, el 0-10 % de MeOH:DCM a lo largo de 30 min, cargada como una disolución en DCM/MeOH). Se combinaron las fracciones del producto deseado, se concentraron y se colocaron a alto vacío para dar un sólido tostado claro. Se trituró el sólido con DCM (50 ml) y se aisló mediante filtración, y se colocó en un horno de vacío a 56 °C durante 30 h para proporcionar 1-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo como un sólido blanco (1,0 g, 1,4 mmol, rendimiento del 18 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,89 (s, 1 H) 12,82 (s, 1 H) 7,90 - 8,01 (m, 2 H) 7,70 - 7,81 (m, 2 H) 7,53 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 7,30 - 7,40 (m, 2 H) 6,59 (d, J=5,02 Hz, 2 H) 4,50 - 4,64 (m, 4 H) 4,38 (s. a., 2 H) 4,27 (s. a., 2 H) 3,87 (d, J=3,76 Hz, 6 H) 2,10 (s, 6 H) 1,86 (s. a., 4 H) 1,23 - 1,39 (m, 6 H). CLEM (Método de CLEM D): Rt.=1,00 min, [M+H]⁺ = 724,5.

Ejemplo de referencia 5

30 1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d] imidazol-5-carboxamida, sal de ácido 2 trifluoroacético



35 Se suspendió 1-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (0,1624 g, 0,224 mmol) en NH₄OH (50 ml, 725 mmol) y se agitó la reacción durante 6 días a ta. Se concentró la reacción a vacío y se purificó el residuo por medio de HPLC (columna Gilson® Autoprep, ácida Luna, cargada como una disolución en DMSO, el 20 %-50 % de MeCN:agua con TFA al 0,1 %). Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron para dar un sólido blanco. Se purificó el sólido de nuevo (columna Gilson® Autoprep, ácida Luna, cargada como una disolución en DMSO, el 20-50 % de MeCN:agua con TFA al 0,1 %) y se combinaron las fracciones deseadas, se concentraron, se colocaron a alto vacío y luego se secaron en el horno de vacío durante 15 h at 56 °C para proporcionar 1-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido 2 trifluoroacético como un sólido blanco (76 mg, 0,081 mmol,

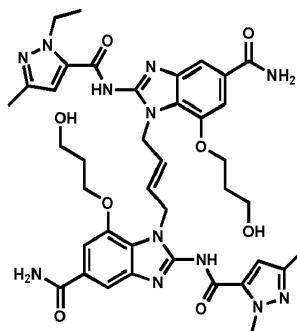
rendimiento del 36 %). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,79 (s. a., 1 H) 7,97 (d, $J=1,47$ Hz, 3 H) 7,76 (dd, $J=8,56$, 1,47 Hz, 1 H) 7,64 (d, $J=1,22$ Hz, 1 H) 7,53 (d, $J=8,31$ Hz, 1 H) 7,27 - 7,39 (m, 3 H) 6,60 (d, $J=8,31$ Hz, 2 H) 4,57 (quin, $J=7,09$ Hz, 4 H) 4,37 (s. a., 2 H) 4,28 (s. a., 2 H) 3,82 (s, 3H) 2,11 (d, $J=4,16$ Hz, 6 H) 1,86 (s. a., 4 H) 1,31 (td, $J=7,03$, 4,52 Hz, 6 H). CLEM (Método de CLEM E): Rt.=0,85 min, [M+H] $^+$ = 709,5.

5

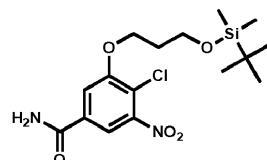
Ejemplo de referencia 6

(E)-1,1'-(But-2-eno-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), sal de ácido 2 trifluoroacético

10



Etapa 1: 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi-4-cloro-5-nitrobenzamida

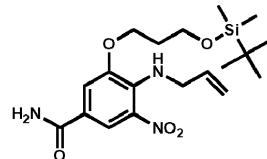


15

Se disolvió (3-bromopropoxi)(terc-butil)dimetilsilano (7,3 g, 28,8 mmol) en DMF seca (75 ml), se añadió 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzamida (4,8 g, 22,16 mmol) seguido por K₂CO₃ (6,13 g, 44,3 mmol) y se agitó durante 2 h a 100 °C bajo nitrógeno. Se enfrió la reacción hasta ta, se vertió en EtOAc (600 ml), se lavó con agua (600 ml), salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con el 20-80 % de hexanos/EtOAc para proporcionar el compuesto del título (7,43 g, 19,1 mmol, rendimiento del 86 %). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,29 (s. a., 1 H), 8,05 (d, $J=1,71$ Hz, 1 H), 7,89 (d, $J=1,71$ Hz, 1 H), 7,77 (s. a., 1 H), 4,30 (t, $J=5,99$ Hz, 2 H), 3,80 (t, $J=5,99$ Hz, 2 H), 1,98 (quin, $J=5,99$ Hz, 2 H), 0,80 - 0,90 (m, 9 H), 0,02 (s, 6 H). CLEM (Método de CLEM E): Rt = 1,40 min, [M+H] $^+$ = 389.

20

Etapa 2: 4-(alilamino)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi-5-nitrobenzamida

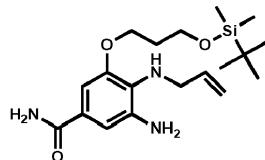


25

Se disolvió 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi-4-cloro-5-nitrobenzamida (2,05 g, 5,27 mmol) en NMP seca (12 ml), se añadió alilamina (1,204 g, 21,08 mmol) y se calentó la reacción hasta 120 °C en un reactor de microondas durante 30 min. A la reacción se le añadió alilamina adicional (900 mg, 15,8 mmol) y se calentó a 120 °C durante 20 min adicionales. Se vertió la reacción en EtOAc (150 ml), se lavó con agua (150 ml), salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con el 20-80 % de hexanos/EtOAc para proporcionar el compuesto del título (1,99 g, 4,86 mmol, rendimiento del 92 %). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,19 (s, 1 H), 8,02 (s. a., 1 H), 7,74 (t, $J=6,02$ Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,31 (s. a., 1 H), 5,89 (ddt, $J=16,53$, 10,89, 5,36, 5,36 Hz, 1 H), 5,05 - 5,19 (m, 2 H), 4,09 - 4,22 (m, 4 H), 3,79 (t, $J=5,90$ Hz, 2 H), 1,99 (t, $J=5,77$ Hz, 2 H), 0,87 (s, 9 H), 0,04 (s, 6 H). CL-EM (Método de CLEM D): Rt = 1,41 min, [M + H] $^+$ = 410.

30

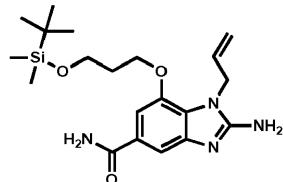
Etapa 3: 4-(alilamino)-3-amino-5-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi)benzamida



Se disolvió 4-(alilamino)-3-(3-((terc-butildimethylsilyl)oxy)propoxi)-5-nitrobenzamida (1,91 g, 4,66 mmol) en AcOH (13,3 ml), se añadió polvo de zinc (1,220 g, 18,65 mmol) (en una porción) y se agitó la reacción a t a bajo nitrógeno. 5 Después de 45 min, se añadió una porción de zinc adicional (610 mg, 9,32 mmol) y se agitó 2 h adicionales a t a. Se filtró la reacción, se vertió el filtrado en EtOAc (125 ml), se lavó con Na₂CO₃ ac. al 10 % (125 ml), salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,60 (s. a., 1 H), 6,93 (d, J=8,80 Hz, 1 H), 6,85 (d, J=1,71 Hz, 1 H), 6,78 (d, J=1,96 Hz, 1 H), 5,82 - 5,95 (m, 1 H), 5,14 (dd, J=17,12, 1,96 Hz, 1 H), 4,95 - 5,08 (m, 1 H), 4,68 (s. a., 1 H), 3,97 - 4,07 (m, 2 H), 3,71 - 3,86 (m, 2 H), 10 3,60 (d, J=5,87 Hz, 1 H), 1,84 - 1,96 (m, 4 H), 0,75 - 0,92 (m, 9 H), -0,02 - 0,08 (m, 6 H). CL-EM (Método de CLEM D): Rt = 1,04 min, [M + H]⁺ = 380.

Etapa 4: 1-alil-2-amino-7-(3-((terc-butildimethylsilyl)oxy)propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, bromhidrato

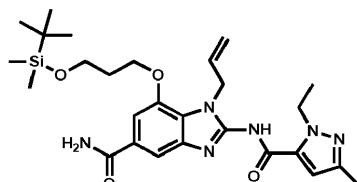
15



Se disolvió 4-(alilamino)-3-amino-5-(3-((terc-butildimethylsilyl)oxy)propoxi)benzamida (1,769 g, 4,66 mmol) en MeOH seco (25 ml), se añadió bromuro de cianógeno (0,543 g, 5,13 mmol) y se agitó la reacción durante la noche a t a bajo nitrógeno. Se concentró la reacción a vacío y se agitó el residuo con EtOAc (20 ml) a TA durante 30 min. Se aislaron los sólidos mediante filtración y se secaron para proporcionar el compuesto del título (1,56 g, 3,21 mmol, rendimiento del 69 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,94 (s. a., 1 H), 8,60 (s. a., 2 H), 8,08 (s. a., 1 H), 7,51 (d, J=0,98 Hz, 1 H), 7,43 (d, J=0,98 Hz, 2 H), 5,92 - 6,08 (m, 1 H), 5,21 (dd, J=10,51, 0,98 Hz, 1 H), 4,98 - 5,08 (m, 1 H), 4,92 (d, J=4,65 Hz, 1 H), 4,16 - 4,29 (m, 2 H), 3,74 - 3,81 (m, 2 H), 1,93 - 2,07 (m, 2 H), 0,81 - 0,91 (m, 9 H), -0,04 - 0,07 (m, 6 H). CL-EM (Método de CLEM D): Rt = 1,02 min, [M + H]⁺ = 405.

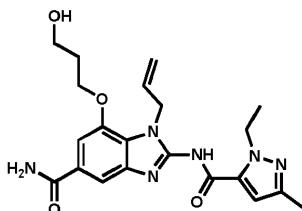
Etapa 5: 1-alil-7-(3-((terc-butildimethylsilyl)oxy)propoxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

30



Se combinaron ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (0,579 g, 3,76 mmol), HATU (1,429 g, 3,76 mmol) y HOBr (0,240 g, 1,565 mmol) con DMF seca (12 ml). Se añadió Et₃N (1,7 ml, 12,52 mmol) y se agitó la reacción a TA durante 5 min. A la reacción se le añadió 1-alil-2-amino-7-(3-((terc-butildimethylsilyl)oxy)propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, bromhidrato (1,52 g, 3,13 mmol) y se agitó a t a durante la noche bajo nitrógeno. Se vertió la reacción en EtOAc (120 ml), se lavó con agua (120 ml), salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con el 80-100 % de EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto del título (1,07 g, 1,98 mmol, rendimiento del 63 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,85 (s. a., 1 H), 7,91 - 8,05 (m, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,32 (s. a., 1 H), 6,63 (s, 1 H), 5,96 - 6,13 (m, 1 H), 5,14 (d, J=9,29 Hz, 1 H), 4,91 - 5,03 (m, 3 H), 4,61 (q, J=7,01 Hz, 2 H), 4,24 (t, J=5,87 Hz, 2 H), 3,81 (t, J=6,11 Hz, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 1,93 - 2,07 (m, 2 H), 1,34 (t, J=7,09 Hz, 3 H), 0,80 - 0,92 (m, 9 H), 0,04 (s, 6 H). CL-EM (Método de CLEM D): Rt = 1,40 min, [M + H]⁺ = 541.

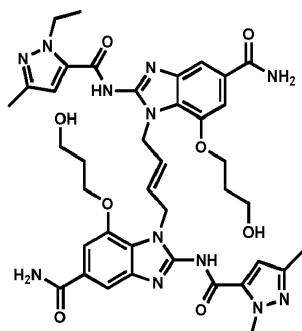
Etapa 6: 1-alil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



Se disolvió 1-alil-7-(3-((terc-butildimethylsilyl)oxi)propoxi)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (700 mg, 1,30 mmol) en THF seco (6 ml), se añadió AcOH (0,15 ml, 2,60 mmol) seguido por TBAF (2,6 ml, 1 M en THF). Se agitó la reacción durante la noche a t a bajo nitrógeno y se vertió en EtOAc y agua (40 ml cada uno) y se agitó vigorosamente. Se filtró el material insoluble y se secó para proporcionar la 1-alil-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (460 mg, 1,08 mmol, 83 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,84 (s. a., 1 H), 7,99 (s. a., 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,32 (s. a., 1 H), 6,62 (s, 1 H), 5,98 - 6,12 (m, 1 H), 5,15 (d, J=9,05 Hz, 1 H), 4,92 - 5,04 (m, 3 H), 4,54 - 4,68 (m, 3 H), 4,24 (t, J=6,24 Hz, 2 H), 3,63 (q, J=6,11 Hz, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 1,97 (quin, J=6,17 Hz, 2 H), 1,35 (t, J=7,09 Hz, 3 H). CL-EM (Método de CLEM D): Rt = 0,79 min, [M + H]⁺ = 427.

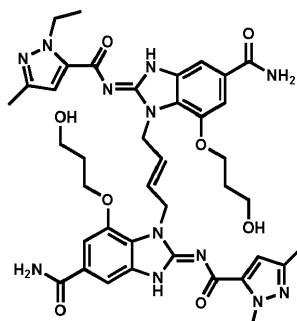
Ejemplo de referencia 6

15 Etapa 7: (E)-1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), sal de ácido 2 trifluoroacético

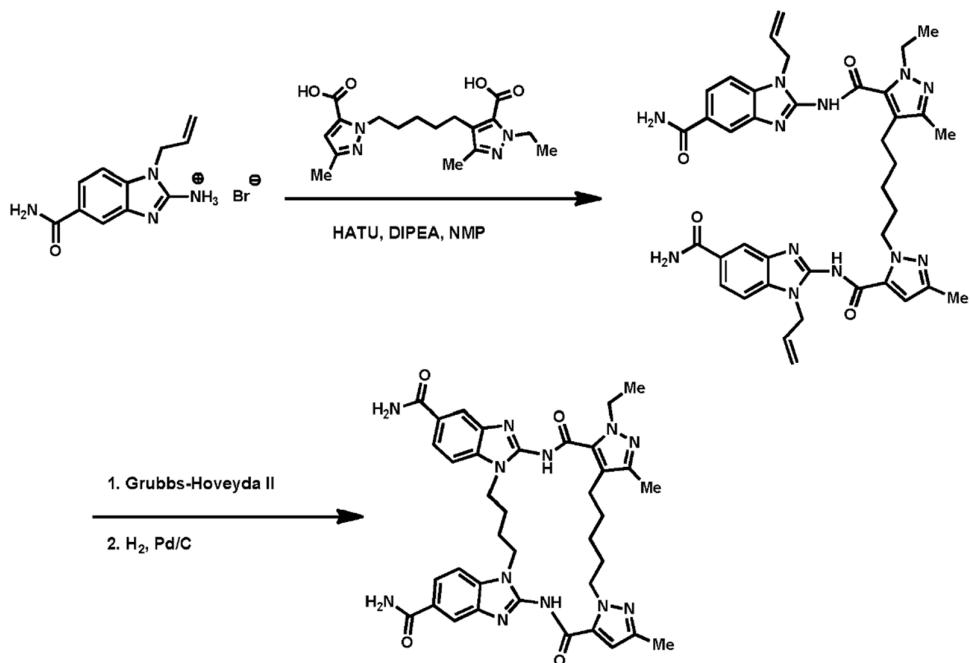


20 Se disolvió 1-alil-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (100 mg, 0,23 mmol) en DCM:MeOH 1:1 (5 ml). A la disolución se le añadió TsOH-H₂O (45 mg, 0,23 mmol) como una disolución en MeOH (1,5 ml) y se concentró la reacción a vacío. Al residuo se le añadió DCM (5 ml) y se transfirió la suspensión fina a un vial de microondas que contenía cloruro de (1,3-dimesitilimidazolidin-2-iliden)(2-isopropoxibenciliden)rutenio (VI) (22 mg, 0,035 mmol). Se desgasificó el matraz y se calentó a 80 °C en un reactor de microondas durante 3 h. Se trató la reacción con MeOH (3 ml) y se evaporó bajo nitrógeno. Se purificó el residuo mediante HPLC (Gilson®, eluyendo con el 10-60 % de ACN/agua/TFA al 0,1 %) y se recogieron las fracciones que contenían producto y se liofilizaron para proporcionar (E)-1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), sal de ácido 2 trifluoroacético (57 mg, rendimiento del 23 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,84 (s. a., 2 H) 7,99 (s. a., 2 H) 7,64 (s, 2 H) 7,35 (s. a., 2 H) 7,31 (s, 2 H) 6,52 (s, 2 H) 5,81 (s. a., 2 H) 4,91 (s. a., 4 H) 4,52 (q, J=6,93 Hz, 5 H) 4,02 (t, J=6,36 Hz, 5 H) 3,41 (t, J=5,99 Hz, 4 H) 2,06 - 2,15 (m, 6 H) 1,59 - 1,70 (m, 4 H) 1,27 (t, J=7,09 Hz, 6 H). CL-EM (Método de CLEM D): Rt = 0,81 min, [M + H]⁺ = 825.

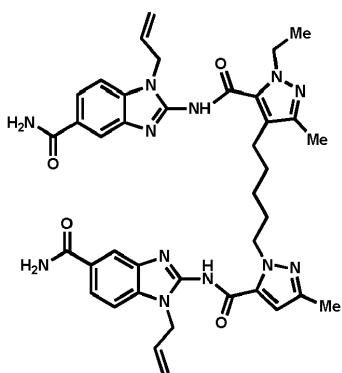
35 El compuesto preparado mediante el proceso anterior puede existir en una forma tautomérica o isomérica, por ejemplo, como (2E,2'E)-1,1'-(E)-but-2-eno-1,4-diil)bis(2-((1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), sal de ácido 2 trifluoroacético

**Ejemplo de referencia 7**

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

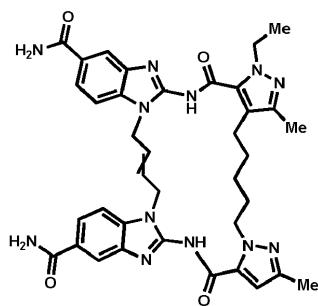


10 Etapa 1: 1-alil-2-(1-(5-(5-((1-alil-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-1-etyl-3-metil-1H-pirazol-4-il)pentil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

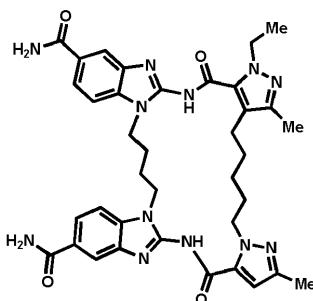


15 Se cargó un tubo sellado Biotage® de 5,0 ml con ácido 4-(5-(5-carboxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil)-1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (634 mg, 1,820 mmol), 1-alil-2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, bromhidrato

- (1352 mg, 4,55 mmol), HATU (1730 mg, 4,55 mmol) y NMP (13 ml). Después de 1 minuto de agitación a ta, se añadió DIPEA (3,17 ml, 18,20 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 5 min, luego se calentó en un reactor de microondas a 140 °C durante 1 h. Después de este periodo, se añadieron 5,0 ml de agua y se agitó la mezcla a TA durante 5 min. Entonces se vertió en 250 ml de agua enfriada con hielo y se agitó vigorosamente durante 1 h. Se separó por filtración 5 el sólido resultante, se lavó con agua, se disolvió del filtro usando MeOH/DCM, se concentró a vacío y se sometió a cromatografía en gel de sílice (columna de SiO₂ de 100 g Biotage® Ultra SNAP: el 0-40 % de MeOH/EtOAc) para producir 1-alil-2-(1-(5-(1-alil-5-carbamoi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoi)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)pentil)-3-10 metil-1H-pirazol-5-carboxamido (840 mg, 1,128 mmol, rendimiento del 62 %) como un sólido rosa. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,88 (s, 1 H), 12,81 (s, 1 H), 7,99 - 8,02 (m, 2 H), 7,97 (s, a., 2 H), 7,77 (ddd, J=8,34, 3,66, 1,39 Hz, 2 H), 7,41 (dd, J=16,93, 8,34 Hz, 2 H), 7,34 (s, a., 2 H), 6,65 (s, 1 H), 5,87 - 6,02 (m, 2 H), 4,99 - 5,22 (m, 4 H), 4,82 (dd, J=11,62, 4,80 Hz, 4 H), 4,50 - 4,61 (m, 4 H), 2,73 (t, J=7,45 Hz, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,71 - 1,85 (m, 2 H), 1,45 - 1,55 (m, 2 H), 1,27 - 1,34 (m, 5 H); CLEM (Método de CLEM C): Rt = 0,93 min, [M+H]⁺ = 745,7.
- 15 **Etapa 2: 8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-dodecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamida**



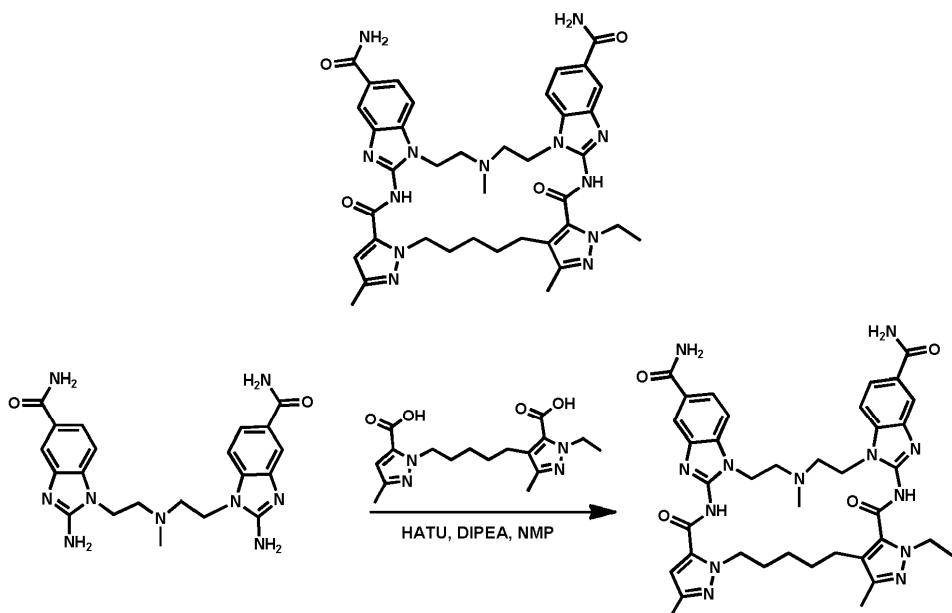
- 20 Se cargaron cuatro tubos sellados de microondas Biotage® de 20 ml con un total de 1-alil-2-(1-(5-(1-alil-5-carbamoi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoi)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)pentil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (160 mg, 0,215 mmol), catalizador de Hoveyda-Grubbs II (26,9 mg, 0,043 mmol) y 1,2-dicloroetano (DCE) recién desgasificado (80 ml). Se calentaron los tubos sellados en un reactor de microondas durante 4 h a 100 °C. Después de que la mezcla se enfriara hasta ta, se añadió MeOH (1,0 ml) a cada tubo y se agitó 25 la disolución transparente resultante a TA durante 5 min. Se añadió una disolución de 2-isocianoacetato de potasio (15 mg en 1,5 ml de MeOH) a cada tubo y se agitó la mezcla resultante a TA durante 5 min. Se combinaron los tubos, se concentraron a vacío, luego se llevó el residuo de evaporación a un volumen mínimo de DCM/MeOH y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de SiO₂ de 100 g Biotage® Ultra SNAP; el 0-40 % de MeOH/EtOAc) para proporcionar el producto deseado (61 mg) como un sólido de color verde pálido con una mezcla de isómeros de alqueno. Se purificó adicionalmente el producto (columna de SiO₂ de 25 g Biotage® Ultra SNAP; gradiente del 0-20 % de MeOH/DCM) para producir 8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-dodecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamida como una mezcla *trans:cis* 7:1 (54 mg, 0,075 mmol, rendimiento del 35 %). Caracterización del isómero *trans*: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,87 (s, 1 H), 12,84 (s, 1 H), 7,98 (s, a., 4 H), 7,77 (dd, J=7,71, 3,16 Hz, 2 H), 7,33 - 7,48 (m, 4 H), 6,55 (s, 1 H), 5,89 - 5,98 (m, 1 H), 5,66 - 5,75 (m, 1 H), 4,90 (d, J=7,83 Hz, 4 H), 4,73 (t, J=6,95 Hz, 2 H), 4,47 (q, J=6,99 Hz, 2 H), 2,72 - 2,80 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,72 (s, a., 2 H), 1,44 (s, a., 2 H), 1,30 (t, J=7,07 Hz, 5 H); CLEM (Método de CLEM C): Rt = 0,82 min, [M+H]⁺ = 717,6.
- 30 **Ejemplo de referencia 7**
- 35 **Etapa 3: 8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamida**



Se cargó un matraz de RB con Pd/C al 10 % (200 mg, 0,188 mmol) y se purgó con nitrógeno. Se añadió una disolución de 8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-dodecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamida (100 mg, 0,140 mmol, mezcla *trans:cis* 7:1) en una mezcla de MeOH (20,0 ml) y THF (20,0 ml), se purgó el matraz con hidrógeno y se agitó la mezcla de reacción bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 23 h. Entonces se abrió el matraz al aire, se agitó vigorosamente durante 15 min y se filtró, se lavó el Pd/C con MeOH/THF, se concentró el filtrado a vacío y se sometió a chromatografía en gel de sílice (columna de SiO_2 de 25 g Biotage® Ultra SNAP; el 0-20 % de MeOH/DCM) para producir 8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamida (56 mg, 0,078 mmol, rendimiento del 55,8 %) como un sólido de color rosa pálido. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,88 (s. a., 2 H), 8,02 (s, 4 H), 7,79 - 7,87 (m, 2 H), 7,67 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H), 7,63 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H), 7,37 (s. a., 2 H), 6,57 (s, 1 H), 4,74 (t, $J=6,57$ Hz, 2 H), 4,48 (q, $J=6,99$ Hz, 2 H), 4,19 - 4,31 (m, 4 H), 2,78 - 2,86 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,91 (s. a., 4 H), 1,77 - 1,86 (m, 2 H), 1,44 - 1,54 (m, 2 H), 1,35 - 1,42 (m, 2 H), 1,29 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H); CLEM (Método de CLEM C): $R_t = 0,81$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 719,7$.

Ejemplo de referencia 8

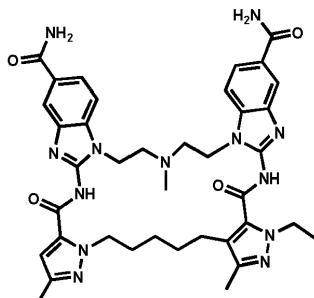
8-Etil-10,18,30-trimetil-7,20-dioxo-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-tetradecahidro-1*H*-benzo[4,5]imidazo[2,1-b]benzo[4,5]imidazo[1,2-i]dipirazolo[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]hexaazaciclodocosina-3,24-dicarboxamida



25

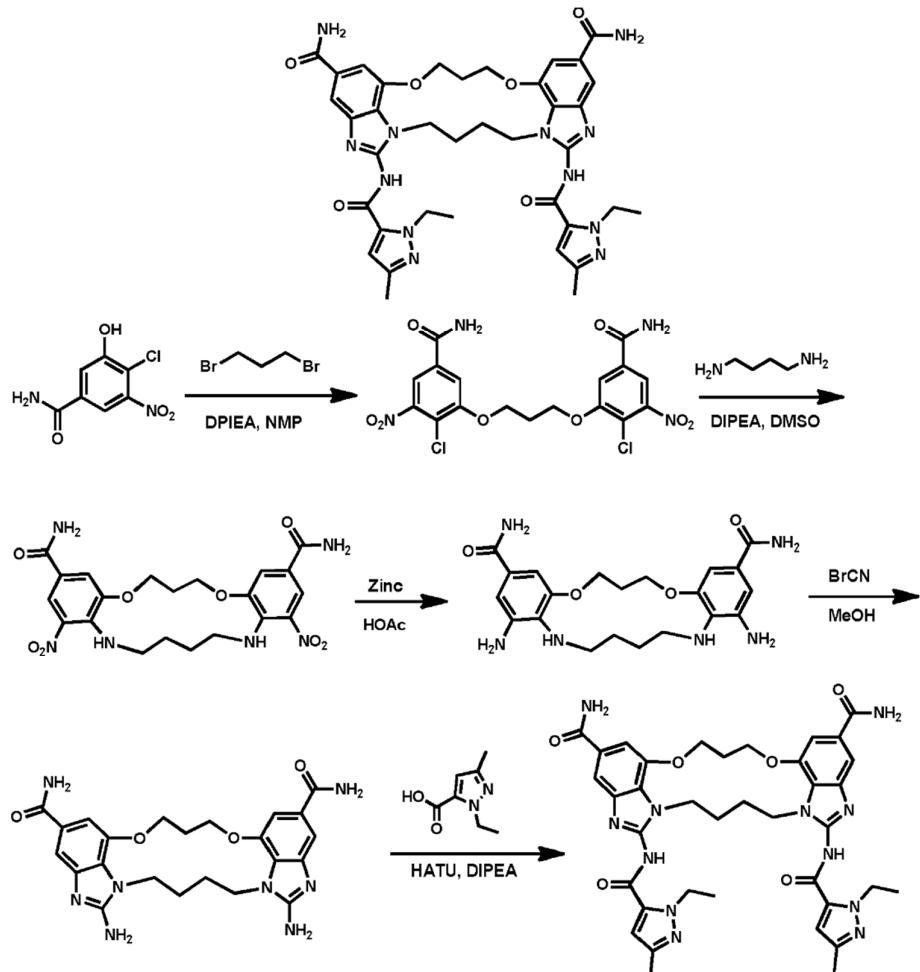
Ejemplo de referencia 8

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



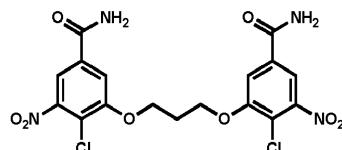
A una disolución de hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (576 mg, 1,516 mmol), 5 1,1'-(metilazanodiil)bis(etano-2,1-diil))bis(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) (300 mg, 0,689 mmol, del ejemplo de referencia 3) y ácido 4-(5-(5-carboxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil)-1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (240 mg, 0,689 mmol) en NMP (10 ml) se le añadió DIPEA (267 mg, 2,067 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 0,5 h y luego se calentó la reacción en un reactor de microondas a 140 °C durante 1 h (150 W). Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta ta, se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se lavó la fase 10 orgánica con agua (2 × 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC prep. (columna Gilson®, Gemini® C18, gradiente del 2-95 % de MeCN:H₂O con TFA al 0,1 %) para proporcionar 8-etil-10,18,30-trimetil-7,20-dioxo-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*b*]dipirazolo[5,1-*m*:4',3'-*f*][1,3,6,9,11,14]hexaazaciclodocosina-3,24-dicarboxamida (25 mg, 0,03 mmol, rendimiento del 4,56 %) como un sólido marrón. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,00 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,79 - 4,77 (m, 2H), 4,70 - 4,67 (m, 2H), 4,57 - 4,51 (m, 4H), 3,98 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,78 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,18 - 2,15 (m, 6H), 1,81 - 1,74 (m, 2H), 1,39 - 1,33 (m, 6H), 1,17 - 1,07 (s, 2H). CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,26 min, [M+H]⁺ = 748.

Ejemplo de referencia 9
20 1,15-bis(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,17,18,19-hexahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[1,2,3-*cd*:11,10,9-*c'd'*]diindeno-4,12-dicarboxamida



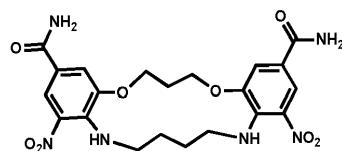
Etapa 1: 5,5'-(propano-1,3-diilbis(oxi))bis(4-cloro-3-nitrobenzamida)

5



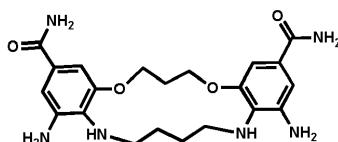
Se agitaron 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzamida (2 g, 9,23 mmol), 1,3-dibromopropano (932 mg, 4,62 mmol), DIPEA (3,23 ml, 18,47 mmol) en NMP (5 ml) en un vial de microondas de 20 ml. Entonces se calentó la reacción en un reactor de microondas a 100 °C durante 15 min. Se añadió agua (30 ml) a la reacción y se aisló el precipitado mediante filtración y se lavó con agua. Entonces se secó el sólido a vacío at 55 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (3 g, 5,71 mmol, rendimiento del 61,8 %). CLEM (Método de CLEM D) Rt = 0,99 min, [M+H]⁺ = 473,1.

Etapa 2: 1,13-Dinitro-7,8,14,15,16,17,18,19-octahidro-6H-dibenzo[b,j][1,12,4,9]dioxadiazaciclopentadecina-3,11-dicarboxamida



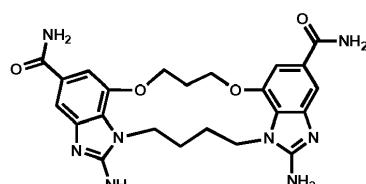
Se agitaron 5,5'-(propano-1,3-diilbis(oxi))bis(4-cloro-3-nitrobenzamida) (2700 mg, 5,71 mmol), butano-1,4-diamina (503 mg, 5,71 mmol), DIPEA (2,491 ml, 14,26 mmol) en DMSO (8 ml) en un vial de microondas de 20 ml. Entonces se calentó en un microondas a 120 °C durante 15 min. Se diluyó la reacción con agua y se filtró para proporcionar el producto deseado como un sólido naranja. Entonces se secó el sólido a vacío a 55 °C durante la noche para dar el sólido naranja (aproximadamente 2,5 g, 5,12 mmol, rendimiento del 90 %). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,20 - 8,16 (m, 2H), 8,05 - 7,95 (m, 4 H), 7,62 (d, $J=1,71$ Hz, 2 H), 4,32 (t, $J=5,26$ Hz, 4 H), 3,56 - 3,42 (m, 4 H), 2,47 - 2,38 (m, 2 H), 1,65 (s. a., 4 H). CLEM (Método de CLEM D) Rt = 0,93 min, [M+H] $^+$ = 489,2.

Etapa 3: 1,13-diamino-7,8,14,15,16,17,18,19-octahidro-6H-dibenzo[b,j][1,12,4,9]dioxadiazaciclopentadecina-3,11-dicarboxamida



En un matraz de RB de 50 ml, se agitó 1,13-dinitro-7,8,14,15,16,17,18,19-octahidro-6H-dibenzo[b,j][1,12,4,9]dioxadiazaciclopentadecina-3,11-dicarboxamida (2,5 g, 5,12 mmol) en AcOH (14,7 ml, 256 mmol). Entonces se añadió zinc (1,67 g, 25,6 mmol) en porciones y se agitó la reacción a TA durante 1 h. Entonces se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el material mediante HPLC (columna Gilson®, Gemini®: CH₃CN, el 0,1 % de NH₄OH/agua, gradiente del 2-20 %) para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 0,2 mmol, rendimiento del 3,9 %). CLEM (Método de CLEM D) Rt = 0,39 min, [M+H] $^+$ = 429,3.

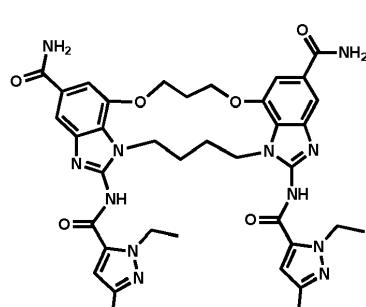
Etapa 4: 1,15-diamino-8,9,16,17,18,19-hexahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']diindeno-4,12-dicarboxamida



En un vial de reacción de 20 ml, se agitó 1,13-diamino-7,8,14,15,16,17,18,19-octahidro-6H-dibenzo[b,j][1,12,4,9]dioxadiazaciclopentadecina-3,11-dicarboxamida (140 mg, 0,327 mmol) en MeOH (5 ml) y se trató con bromuro de cianógeno (69,2 mg, 0,653 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. Entonces se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción, se aisló el sólido mediante filtración y se secó a vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 0,188 mmol, rendimiento del 57,6 %). ^1H -RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,04 (d, $J=2,01$ Hz, 2 H), 6,97 (d, $J=1,76$ Hz, 2 H), 4,30 (s, 4 H), 3,04 (s. a., 4 H), 2,46 - 2,33 (m, 2 H), 1,45 (s. a., 4 H). CLEM (Método de CLEM D) Rt = 0,47 min, [M+H] $^+$ = 479,3.

Ejemplo de referencia 9

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

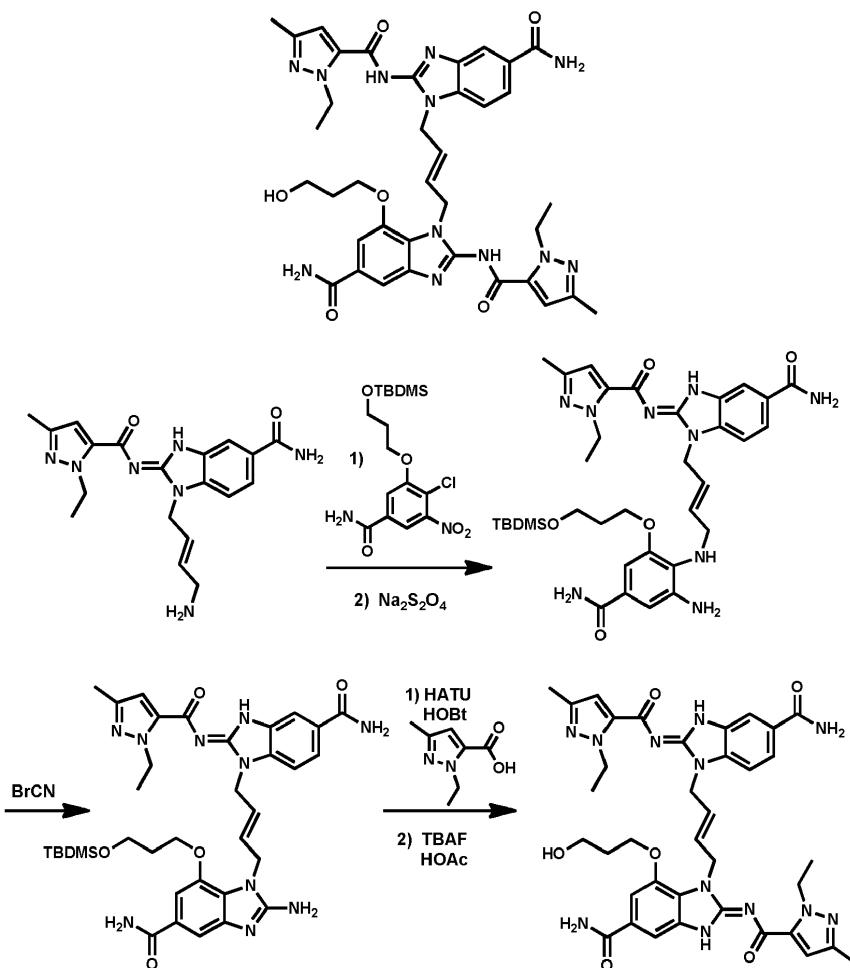


A un vial de reacción de 20 ml se le añadió ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (90 mg, 0,581 mmol), hexafluoro-fosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (221 mg, 0,581 mmol), DIPEA (0,135 ml, 0,775 mmol), DMF (5 ml), seguido por la adición de 1,15-diamino-8,9,16,17,18,19-hexahidro-7H-

6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[1,2,3-c'd:11,10,9-c'd']diindeno-4,12-dicarboxamida (90 mg, 0,194 mmol). Se selló el vial de reacción y se calentó hasta 140 °C durante 30 min. Se añadió agua (20 ml) a la disolución y se aisló el sólido resultante mediante filtración y se secó al aire para dar un sólido marrón. Entonces se disolvió el producto en bruto en DMSO (6 ml) y se añadió agua (20 ml). Se aisló el sólido resultante mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar 1,15-bis(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-8,9,16,17,18,19-hexahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaciclopentadeca[1,2,3-c'd:11,10,9-c'd']diindeno-4,12-dicarboxamida (50 mg, 0,063 mmol, rendimiento del 32,7 %) como un sólido marrón claro. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,84 (s. a., 2 H), 8,00 (s. a., 2 H), 7,67 (s, 2 H), 7,46 (s, 2 H), 7,37 (s. a., 2 H), 6,59 (s, 2 H), 4,60 (d, J=6,78 Hz, 4 H), 4,48 (d, J=4,52 Hz, 4 H), 4,38 (s. a., 4 H), 2,55 (s, 6 H), 2,12 (s, 4 H), 2,06 (d, J=6,02 Hz, 2 H), 1,33 (t, J=7,03 Hz, 6 H) CLEM (Método de CLEM D) Rt = 0,92 min, [M+H] $^+$ = 751,5.

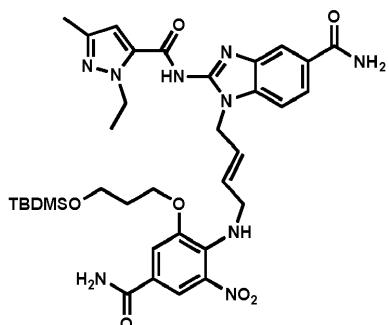
Ejemplo de referencia 10

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



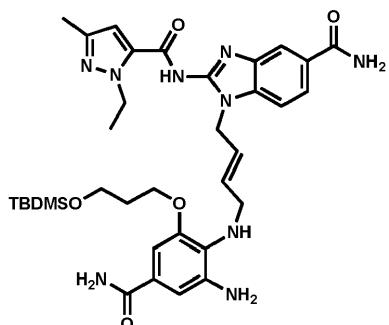
20

Etapa 1: (E)-1-(4-((2-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-carbamoyl-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)-2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



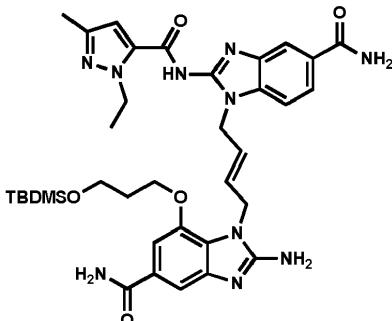
Un tubo de microondas que contenía clorhidrato de (E)-1-(4-aminobut-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (517 mg, 1,24 mmol, en DMSO (10 ml) se trató con TEA (0,28 ml, 2,0 mmol), seguido por K₂CO₃ (274 mg, 1,98 mmol) y 3-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-cloro-5-nitrobenzamida (385 mg, 0,990 mmol). Se calentó la reacción hasta 75 °C. Después de 7 h, se concentró la mezcla, y se purificó el residuo sobre gel de sílice, eluyendo con el 10 - 90 % de EtOAc para eliminar las impurezas, seguido por el 0 - 10 % de MeOH en DCM para producir el compuesto del título (200 mg, 0,273 mmol, rendimiento del 28 %) como un sólido naranja. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,16 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H), 7,94 - 8,08 (m, 3 H), 7,74 (d, *J*=8,11 Hz, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 7,31 - 7,43 (m, 3 H), 6,62 (s, 1 H), 5,74 - 5,81 (m, 2 H), 4,80 (s. a., 2 H), 4,59 (d, *J*=6,84 Hz, 2 H), 4,13 (s. a., 2 H), 4,01 (t, *J*=6,08 Hz, 2 H), 3,63 (t, *J*=5,96 Hz, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 1,76 - 1,88 (m, 2 H), 1,33 (t, *J*=7,10 Hz, 3 H), 0,74 - 0,82 (m, 9 H), -0,06 (s, 6 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 1,23 min, [M+H]⁺ = 734,6.

Etapa 2: (E)-1-(4-((2-amino-6-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-carbamoilfenil)amino)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



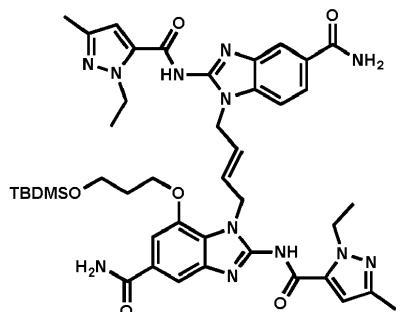
Se suspendió (E)-1-(4-((2-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-carbamoil-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (1 g, 1,363 mmol) en MeOH (20 ml) y se añadió hidróxido de amonio (4,62 ml, 34,1 mmol) y se agitó durante 5 min a TA. Entonces se añadió hidrosulfito de sodio (1,675 g, 8,18 mmol) en agua (5 ml). Después de 60 min, se añadió EtOAc (300 ml) y se extrajo la mezcla con agua (50 ml × 3). Se separó la fase orgánica, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (710 mg, 1,009 mmol, rendimiento del 74,0 %) como un sólido amarillo claro que se usó sin purificación adicional. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,80 (s. a., 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,97 (s. a., 1 H), 7,75 (dd, *J*=8,49, 1,14 Hz, 1 H), 7,63 (s. a., 1 H), 7,28 - 7,41 (m, 2 H), 7,00 (s. a., 1 H), 6,84 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H), 6,74 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 5,79 - 5,96 (m, 1 H), 5,64 - 5,78 (m, 1 H), 4,81 (d, *J*=4,82 Hz, 2 H), 4,68 (s. a., 2 H), 4,61 (d, *J*=7,10 Hz, 2 H), 3,92 (t, *J*=5,83 Hz, 2 H), 3,84 (s. a., 1 H), 3,63 (t, *J*=6,08 Hz, 2 H), 3,57 (s. a., 2 H), 2,17 (s, 3 H), 1,70 - 1,82 (m, 2 H), 1,34 (t, *J*=7,10 Hz, 3 H), 0,68 - 0,83 (m, 9 H), -0,06 (s, 6 H); CLEM (Método de CLEM J): Rt = 1,05 min, [M+H]⁺ = 704,3.

Etapa 3: (E)-2-amino-7-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



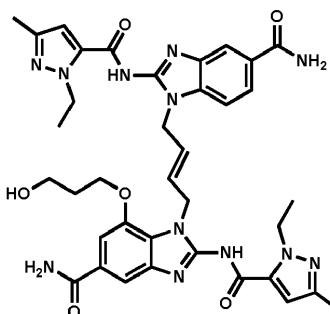
A una disolución de (*E*)-1-(4-((2-amino-6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)propoxi)-4-carbamoylphenil)amino)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (120 mg, 0,170 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió bromuro de cianógeno (36 mg, 0,34 mmol) a TA. Después de 2 h, se concentró la reacción, y se añadió EtOAc (10 ml). Después de agitar 30 min, se aisló el sólido mediante filtración, y se lavó con EtOAc para producir el compuesto del título (120 mg, 0,165 mmol, rendimiento del 97 %) como un sólido marrón claro, que se usó sin purificación adicional. ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 8,00 (d, *J*=1,27 Hz, 1 H), 7,81 (dd, *J*=8,36, 1,77 Hz, 1 H), 7,49 (d, *J*=1,27 Hz, 1 H), 7,39 - 7,45 (m, 1 H), 7,36 (d, *J*=1,27 Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 5,82 - 5,99 (m, 2 H), 4,96 - 5,01 (m, 2 H), 4,56 - 4,65 (m, 2 H), 4,12 (t, *J*=6,21 Hz, 2 H), 3,62 - 3,75 (m, 2 H), 2,18 - 2,29 (m, 3 H), 1,79 (t, *J*=6,21 Hz, 2 H), 1,24 - 1,54 (m, 5 H), 0,84 - 0,98 (m, 9 H), -0,01 - 0,11 (m, 6 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,97 min, [M+H]⁺ = 729,5.

Etapa 4: (*E*)-7-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)propoxi)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



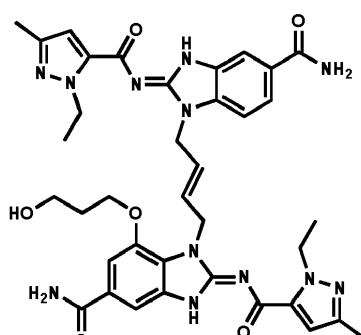
A una disolución de ácido 1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (33 mg, 0,21 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió HATU (75 mg, 0,20 mmol) y HOBr (12,6 mg, 0,082 mmol). Después de agitar a TA 10 min, se añadió trietilamina (0,09 ml, 0,66 mmol), seguido por (*E*)-2-amino-7-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)propoxi)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (120 mg, 0,165 mmol) y se continuó la reacción a TA. Después de 3 días, precipitó un sólido de la reacción mediante la adición gota a gota de agua. Se aisló el sólido mediante filtración y se lavó con agua. Entonces se purificó el sólido sobre gel de sílice (columna HP Gold de 12 g), eluyendo con el 0-20 % de MeOH en DCM. Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron para producir el compuesto del título (29 mg, 0,034 mmol, rendimiento del 20 %) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, THF-*d*₄) δ ppm 12,53 (s. a., 2 H), 8,00 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H), 7,61 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H), 7,53 (dd, *J*=8,36, 1,52 Hz, 1 H), 7,36 (d, *J*=6,84 Hz, 2 H), 7,29 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J*=8,36 Hz, 1 H), 6,83 (s. a., 2 H), 6,66 (d, *J*=2,28 Hz, 2 H), 6,06 (dt, *J*=15,46, 5,58 Hz, 1 H), 5,87 (dt, *J*=15,46, 5,83 Hz, 1 H), 5,09 (d, *J*=5,32 Hz, 2 H), 4,89 (d, *J*=5,58 Hz, 2 H), 4,59 - 4,72 (m, 4 H), 3,97 (t, *J*=6,21 Hz, 2 H), 3,69 (t, *J*=5,96 Hz, 2 H), 2,20 (s, 6 H), 1,73 - 1,78 (m, 2 H), 1,40 (td, *J*=7,03, 1,14 Hz, 6 H), 0,82 - 0,94 (m, 9 H), -0,03 - 0,09 (m, 6 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 1,21 min, [M+2H]⁺ = 433,6.

Etapa 5: (*E*)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

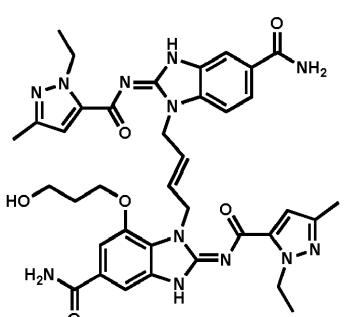


A una disolución de (*E*)-7-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (25 mg, 0,029 mmol) y TBAF 1 M en THF (0,058 ml, 0,058 mmol) en THF (2 ml) a TA se le añadió ácido acético (3,3 μ l, 0,058 mmol). Después de 12 h, se concentró la reacción, se trituró con dietil éter y EtOAc, y se purificó adicionalmente sobre gel de sílice (columna Gold de 12 g) eluyendo con el 0 – 25 % de metanol en DCM. Se concentraron las fracciones deseadas para producir el compuesto del título (7 mg, 9 μ mol, rendimiento del 32 %) como un sólido blanquecino. ^1H -RMN (400 MHz, THF-*d*₄) δ ppm 12,51 (s. a., 2 H), 8,01 (d, *J*=1,01 Hz, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 3 H), 7,33 (d, *J*=1,01 Hz, 2 H), 7,14 - 7,20 (m, 2 H), 6,00 - 6,15 (m, 2 H), 5,82 - 5,96 (m, 2 H), 5,05 - 5,13 (m, 4 H), 4,04 (t, *J*=6,59 Hz, 4 H), 3,78 - 3,90 (m, 5 H), 2,19 (d, *J*=2,03 Hz, 6 H), 1,87 - 2,00 (m, 2 H), 1,36 - 1,44 (m, 6 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,79 min, [M+H]⁺ = 751,4.

El compuesto preparado mediante el proceso anterior puede existir en una forma tautomérica o isomérica, por ejemplo, como (*E*)-1-((*E*)-4-((*E*)-5-carbamoyl-2-((1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

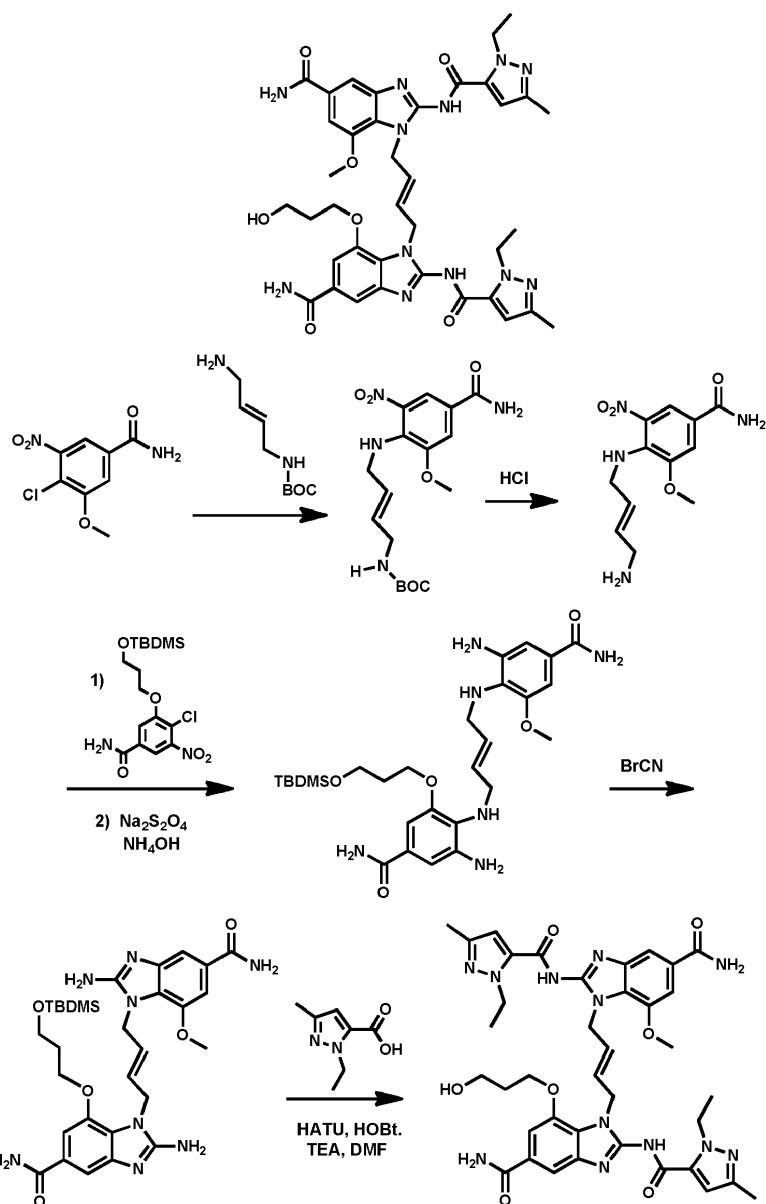


20 o (*Z*)-1-((*E*)-4-((*Z*)-5-carbamoyl-2-((1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



25 Ejemplo de referencia 11

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



Etapa 1: (E)-(4-((4-carbamoyl-2-metoxi-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo

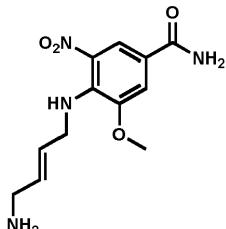
5

A una suspensión de 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzamida (1,50 g, 6,50 mmol) en EtOH (25 ml) se le añadió (E)-(4-aminobut-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo (1,454 g, 7,81 mmol) y DIEA (3,4 ml, 20 mmol). Se agitó la reacción a 120 °C en un tubo sellado durante la noche y se permitió que se enfriara hasta TA. Se recogió el sólido naranja resultante mediante filtración y se lavó con EtOH para proporcionar el compuesto del título (2,10 g, 5,52 mmol, rendimiento del 85 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,19 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 8,03 (s. a., 1 H) 7,76 (t, J=6,08

Hz, 1 H) 7,55 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H) 7,34 (s. a., 1 H) 6,95 (t, $J=5,45$ Hz, 1 H) 5,53 (s. a., 2 H) 4,09 (s. a., 2 H) 3,88 (s, 3 H) 3,48 (s. a., 2 H) 1,35 (s, 9 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,89 min, [M-*t*-Bu+H]⁺ = 325,1.

Etapa 2: (E)-4-((4-aminobut-2-en-1-il)amino)-3-metoxi-5-nitrobenzamida, clorhidrato

5

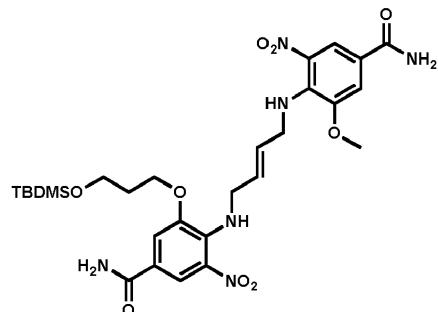


A una suspensión de (E)-(4-((4-carbamoi-2-metoxi-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo (20 g, 47,3 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió lentamente HCl 4 M en dioxano (100 ml, 400 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h, luego se aisló el sólido resultante mediante filtración, se lavó con Et₂O 3 veces (100 ml X3) y se secó a alto vacío columna para proporcionar el compuesto del título (13,90 g, 43,9 mmol, rendimiento del 93 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,22 (d, $J=2,03$ Hz, 1 H), 7,76 - 8,16 (m. a., 5 H), 7,60 (d, $J=2,03$ Hz, 1 H), 7,37 (s. a., 1 H), 5,87 (dt, $J=15,52, 5,80$ Hz, 1 H), 5,62 (dt, $J=15,65, 6,37$ Hz, 1 H), 4,18 (d, $J=5,32$ Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 3,40 (t, $J=5,70$ Hz, 2 H); CLEM (Método de CLEM K): Rt = 0,41 min, [M+H]⁺ = 281,1.

10

Etapa 3: (E)-3-(3-((terc-butildimethylsilyl)oxi)propoxi)-4-((4-((4-carbamoi-2-metoxi-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-5-nitrobenzamida

15

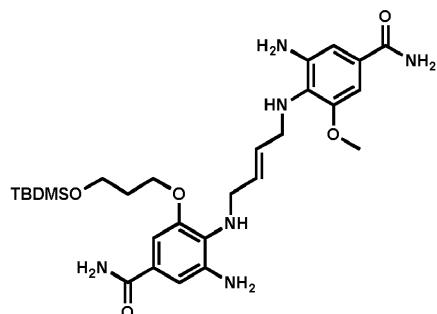


20

A una suspensión de (E)-4-((4-aminobut-2-en-1-il)amino)-3-metoxi-5-nitrobenzamida, clorhidrato (9,77 g, 30,9 mmol) en 1-butanol (90 ml) se le añadió bicarbonato de sodio (5,18 g, 61,7 mmol) y DIEA (22,45 ml, 129 mmol). Se agitó la mezcla a TA durante 10 min, luego se añadió 3-(3-((terc-butildimethylsilyl)oxi)propoxi)-4-cloro-5-nitrobenzamida (10 g, 25,7 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 120 °C durante la noche. Se permitió que la disolución se enfriara hasta TA y se aisló el sólido naranja oscuro resultante mediante filtración y se lavó con EtOH (15 ml). Entonces se agitó el material en bruto en agua (100 ml) durante 10 min, se filtró y se lavó de nuevo con agua (100 ml), EtOAc (50 ml) y EtOH (20 ml). Se secó el material en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título (10 g, 14,54 mmol, rendimiento del 56,5 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,16 (t, $J=1,77$ Hz, 2 H), 8,04 (s. a., 2 H), 7,72 (d, $J=5,83$ Hz, 2 H), 7,53 (s, 2 H), 7,35 (s. a., 2 H), 5,53 - 5,68 (m, 2 H), 3,99 - 4,16 (m, 6 H), 3,74 (t, $J=6,08$ Hz, 2 H), 3,43 (s. a., 3 H), 1,92 (t, $J=6,08$ Hz, 2 H), 0,74 - 0,88 (m, 9 H), 0,00 (s, 6 H); CLEM (Método de CLEM K): Rt = 1,32 min, [M+H]⁺ = 633,4.

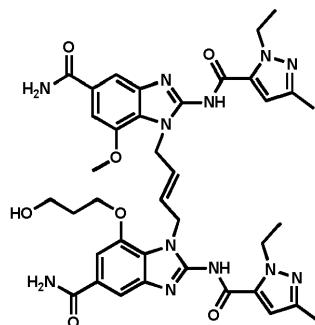
Etapa 4: (E)-3-amino-4-((4-((2-amino-4-carbamoi-6-metoxifenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-5-(3-((terc-butildimethylsilyl)oxi)propoxi)benzamida

35



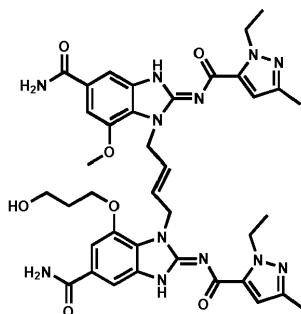
A una disolución de (E)-3-((terc-butildimetsilsiloxi)propoxi)-4-((4-((4-carbamoyl-2-metoxi-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-5-nitrobenzamida (5 g, 7,90 mmol) en metanol (120 ml) a 0 °C se le añadió hidrosulfito de sodio (16,19 g, 79 mmol) en agua (50 ml) e hidróxido de amonio (25,6 ml, 198 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta TA. Después de 10 min a TA, se extrajo la mezcla con EtOAc (100 × 3), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía en gel de sílice (columna Isco) eluyendo con hexano: (EtOH:EtOAc 3:1) con aditivo de NH₄OH al 2 % (gradiente del 0-100 %) para producir el compuesto del título (2,1 g, 3,34 mmol, rendimiento del 42,2 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,63 (s. a., 2 H), 6,99 (d, *J*=5,58 Hz, 2 H), 6,72 - 6,91 (m, 6 H), 5,62 - 5,73 (m, 2 H), 4,66 (d, *J*=8,36 Hz, 4 H), 4,00 (t, *J*=5,96 Hz, 2 H), 3,69 - 3,84 (m, 4 H), 3,40 - 3,49 (m, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 1,90 (t, *J*=6,08 Hz, 2 H), 0,79 - 0,91 (m, 9 H), -0,03 - 0,07 (m, 6 H); CLEM (Método de CLEM K): Rt = 0,46 min, [M+H]⁺ = 573,3.

Etapa 5: (E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

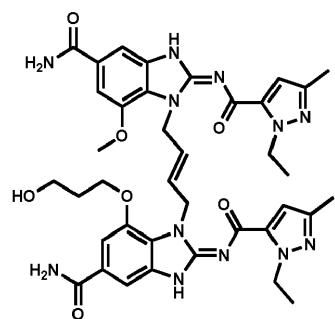


A una disolución de (E)-3-amino-4-((4-((4-amino-4-carbamoyl-6-metoxifenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-5-(3-((terc-butildimetsilsiloxi)propoxi)benzamida (1,02 g, 1,78 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió bromuro de cianógeno (943 mg, 8,90 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 min, precipitó un sólido amarillo claro, que se recogió mediante filtración, se lavó con EtOAc y se determinó mediante CLEM que era una mezcla de ~2/3 del compuesto protegido con TBDMS (E)-2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-(3-((terc-butildimetsilsiloxi)propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida y ~1/3 del alcohol desprotegido (E)-2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida. Esta mezcla (aprox. 900 mg) se añadió, después de TEA (1,07 ml, 7,7 mmol), a una disolución de ácido 1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxílico (0,89 g, 5,78 mmol), HATU (2,2 g, 5,78 mmol) y HOBr (443 mg, 2,89 mmol) en DMF (10 ml) que se había agitado durante 15 min a TA. Después de 20 h, se añadió NaOH ac. 5 N (3 ml). Despues de 30 min a TA, se añadió agua (30 ml), y se recogió el precipitado blanco resultante mediante filtración y se purificó sobre gel de sílice (columna Isco de 40 g), eluyendo con el 0 - 30 % de MeOH en DCM para producir el compuesto del título (545 mg, 0,684 mmol, rendimiento del 38 % durante 2 etapas). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,83 (s. a., 2 H), 7,99 (s. a., 2 H), 7,64 (d, *J*=3,04 Hz, 2 H), 7,28 - 7,42 (m, 4 H), 6,52 (s, 2 H), 5,84 (s. a., 2 H), 4,91 (s. a., 4 H), 4,53 (d, *J*=6,34 Hz, 4 H), 4,06 (t, *J*=6,34 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,45 (t, *J*=5,96 Hz, 2 H), 2,10 (d, *J*=2,53 Hz, 6 H), 1,71 (t, *J*=6,08 Hz, 2 H), 1,27 (td, *J*=7,03, 1,90 Hz, 6 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,85 min, [M/2+H]⁺ = 391,3833.

El compuesto preparado mediante el proceso anterior puede existir en una forma tautomérica o isomérica, por ejemplo, como (E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoyl-2-((1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

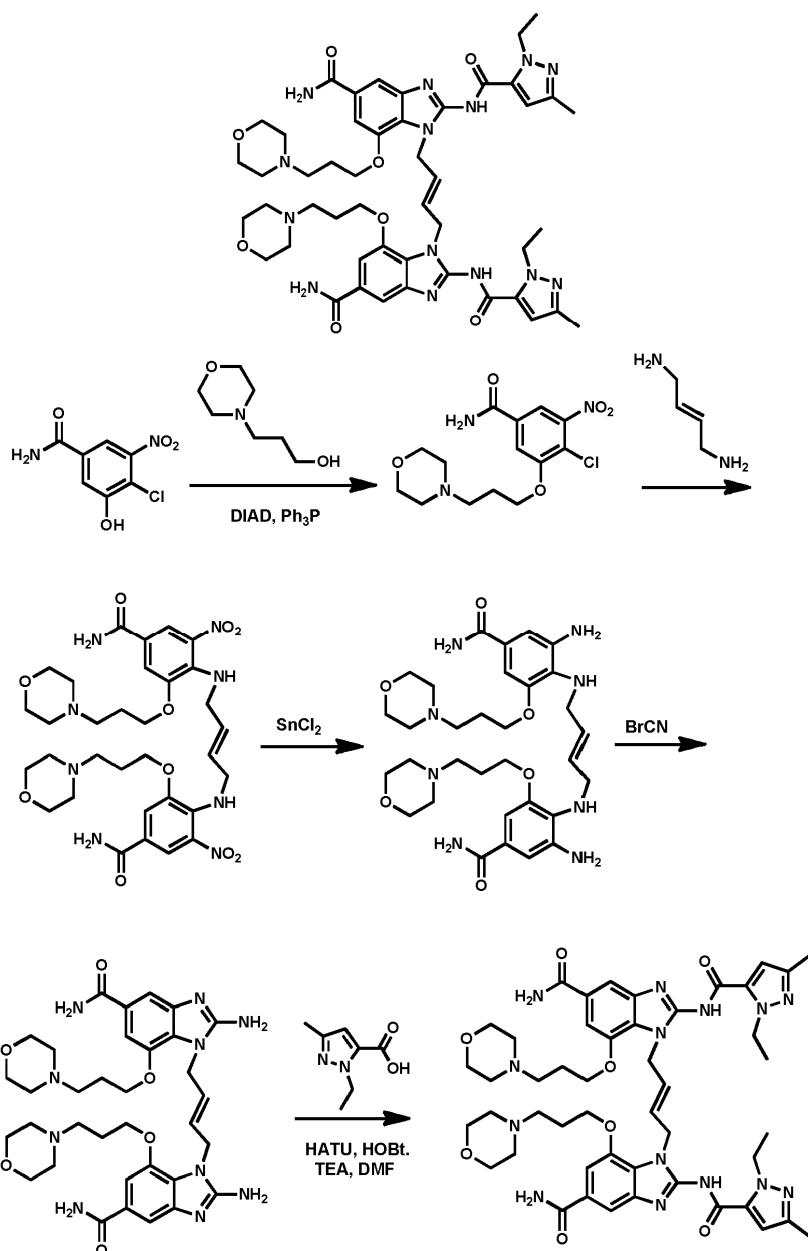
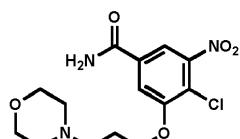


o (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoi-2-((1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida
5



Ejemplo de referencia 12

10 (E)-1,1'-(But-2-eno-1,4-diil)bis(2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida)

**Etapa 1: 4-cloro-3-(3-morfolinopropoxi)-5-nitrobenzamida**

5

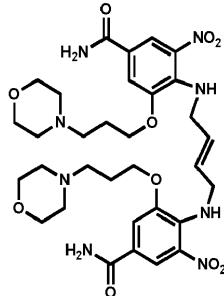
A una suspensión de 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzamida (1,00 g, 4,62 mmol), 3-morfolinopropan-1-ol (1,00 g, 6,89 mmol) y trifenilfosfina (1,82 g, 6,93 mmol) en DCM (46 ml) se le añadió DIAD (1,35 ml, 6,93 mmol). Después de agitar 1 h, se añadió trifenilfosfina adicional (480 mg, 1,83 mmol), y después de 30 min adicionales, se añadió DIAD (0,40 ml, 2,1 mmol). Despues de 1 h, se repartió la reacción entre cloruro de amonio ac. saturado y DCM. Se cargó en seco la fase orgánica y se purificó sobre gel de sílice (columna ISCO-Rf de 4 g), eluyendo con el 0 -100 % (EtOAc:EtOH 3:1) en hexano para proporcionar el compuesto del título (630 mg, 1,83 mmol, rendimiento del 40 %).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,30 (s, 1 H), 8,05 (d, J=1,77 Hz, 1 H), 7,88 (d, J=1,77 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 124

4,28 (t, $J=6,21$ Hz, 2 H), 3,57 (t, $J=4,56$ Hz, 4 H), 2,41 - 2,47 (m, 2 H), 2,37 (s. a., 4 H), 1,97 (dd, $J=13,94$, 7,35 Hz, 2 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,51 min, $[M+H]^+$ = 344,1.

Etapa 2: (E)-4,4'-(but-2-eno-1,4-diilbis(azanodiil))bis(3-(3-morfolinopropoxi)-5-nitrobenzamida)

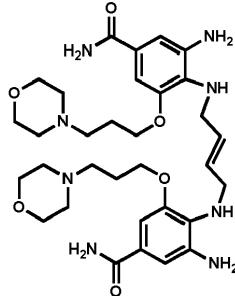
5



A una suspensión de diclorhidrato de (*E*)-but-2-eno-1,4-diamina (171 mg, 1,07 mmol) y 4-cloro-3-(3-morfolinopropoxi)-5-nitrobenzamida (630 mg, 1,65 mmol) en EtOH (4 ml) se le añadió DIEA (1,0 ml, 5,8 mmol). Se calentó la reacción a 120 °C en un bloque de calentamiento, y después de 47 h, se añadió diclorhidrato de (*E*)-but-2-eno-1,4-diamina adicional (30 mg, 0,19 mmol). Se continuó calentando a 120 °C durante aproximadamente 3 días, luego se cargó en seco la reacción y se purificó sobre gel de sílice (columna ISCO-Rf de 120 g), eluyendo con el 0 - 40 % de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (130 mg, 0,186 mmol, rendimiento del 11 %) como un sólido naranja brillante. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,18 (d, $J=1,77$ Hz, 2 H), 8,04 (s. a., 2 H), 7,76 - 7,85 (m, 2 H), 7,51 (d, $J=1,52$ Hz, 2 H), 7,35 (s. a., 2 H), 5,63 (s. a., 2 H), 4,13 (s. a., 4 H), 4,01 (t, $J=6,34$ Hz, 4 H), 3,55 (t, $J=4,56$ Hz, 8 H), 2,27 - 2,42 (m, 12 H), 1,86 (t, $J=6,72$ Hz, 4 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,53 min, $[M+H]^+$ = 701,4623.

Etapa 3: diclorhidrato de (*E*)-4,4'-(but-2-eno-1,4-diilbis(azanodiil))bis(3-amino-5-(3-morfolinopropoxi)benzamida)

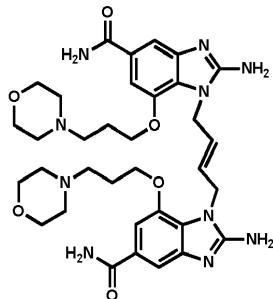
20



A cloruro de estaño (II) (40,6 mg, 0,214 mmol) en HCl ac. conc. (892 μ l, 10,7 mmol) se le añadió (*E*)-4,4'-(but-2-eno-1,4-diilbis(azanodiil))bis(3-(3-morfolinopropoxi)-5-nitrobenzamida) (15 mg, 0,021 mmol). Después de 20 min, se permitió que la reacción se enfriara en una nevera y después de 15 min se recogió el sólido resultante mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 79 %) como un sólido blanco. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,07 (s. a., 2 H), 7,99 (s. a., 2 H), 7,41 (s. a., 2 H), 7,05 (s, 2 H), 6,91 (s. a., 2 H), 5,94 (s. a., 2 H), 3,97 - 4,08 (m, 8 H), 3,78 - 3,88 (m, 8 H), 3,48 (d, $J=12,17$ Hz, 4 H), 3,35 - 3,43 (m, 4 H), 3,05 - 3,19 (m, 4 H), 2,21 (s. a., 4 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,34 min, $[M/2+\text{H}]^+$ = 321,3990.

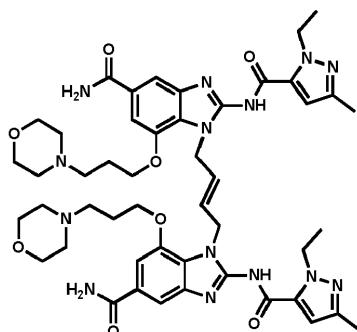
25

Etapa 4: Dibromhidrato de (*E*)-1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(2-amino-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida)



A una disolución de diclorhidrato de (E) -4,4'-(but-2-eno-1,4-diilbis(azanodil))bis(3-amino-5-(3-morfolinopropoxi)benzamida) (102 mg, 0,143 mmol) en agua (1,4 ml) se le añadió bromuro de cianógeno (136 mg, 1,29 mmol). Despues de 2 días a TA, se añadió la reacción gota a gota a acetonitrilo (~100 ml), y se recogió el sólido blanco resultante mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (76 mg, 0,09 mmol, rendimiento del 62 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,21 (s. a., 2 H), 11,16 (s. a., 2 H), 8,88 (s. a., 2 H), 8,13 (s. a., 2 H), 7,55 (s, 2 H), 7,50 (s. a., 2 H), 7,42 (s, 2 H), 5,71 (s. a., 2 H), 4,91 (s. a., 4 H), 4,13 (s. a., 4 H), 3,97 (s. a., 4 H), 3,82 (s. a., 4 H), 3,29 - 3,40 (m, 4 H), 3,17 (s. a., 4 H), 2,99 - 3,09 (m, 4 H) 2,08 (s. a., 4 H); CLEM (Método de CLEM D): R_t = 0,28 min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 691,6058.

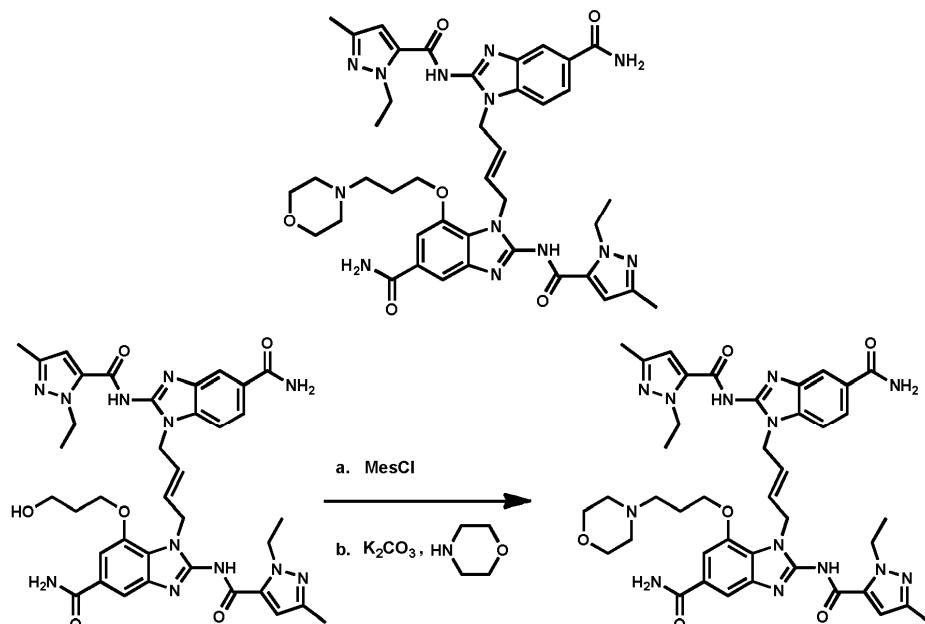
Etapa 5: (E) -1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imid-azol-5-carboxamida)



A una disolución de ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (133 mg, 0,862 mmol), HATU (328 mg, 0,862 mmol) y HOEt (66,0 mg, 0,431 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (1150 μl) se le añadió una suspensión de (E) -1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(2-amino-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), dibromhidrato (209 mg, 0,245 mmol) y TEA (240 μl , 1,724 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (4598 μl). Se agitó la reacción a ta durante la noche. Se concentró la reacción hasta sequedad bajo una corriente de nitrógeno. Se disolvió el residuo resultante en metanol y se cargó en seco sobre gel de sílice para la purificación, vial SCO-Rf, 40 g, el 0 %-50 % de metanol, DCM. Se concentraron las fracciones deseadas hasta sequedad para proporcionar (E) -1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imid-azol-5-carboxamida) (112 mg, 0,115 mmol, rendimiento del 47 %) como un sólido blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,84 (s. a., 2 H), 7,98 (s. a., 2 H), 7,66 (d, $J=1,01$ Hz, 2 H), 7,36 (s. a., 2 H), 7,25 (s, 2 H), 6,58 (s, 2 H), 5,82 (s. a., 2 H), 4,92 (s. a., 4 H), 4,57 (q, $J=7,10$ Hz, 4 H), 3,85 (t, $J=5,96$ Hz, 4 H), 3,45 (t, $J=4,18$ Hz, 8 H), 2,09 - 2,24 (m, 18 H), 1,54 (t, $J=6,72$ Hz, 4 H), 1,32 (t, $J=7,10$ Hz, 6 H); CLEM (Método de CLEM D): R_t = 0,65 min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 963,938.

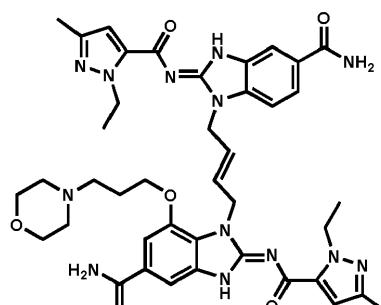
30 Ejemplo de referencia 13

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

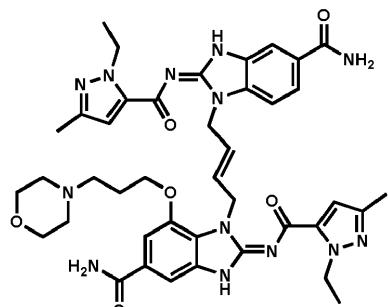


- Etapa 1: A (*E*)-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-*etil*-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-*etil*-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxi-propoxi)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (17 mg, 0,023 mmol) en THF (3 ml) se le añadió trietilamina (9,5 μl , 0,068 mmol). Después de 10 min a TA, se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,1 μl , 0,027 mmol). Después de 2 h, la CLEM indicó la presencia de metanosulfonato de (*E*)-3-((5-carbamoi-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-*etil*-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-*etil*-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propilo, y se usó la mezcla de reacción directamente en la siguiente reacción. CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,80 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 751,6010$.
- Etapa 2: A una disolución de metanosulfonato de (*E*)-3-((5-carbamoi-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-*etil*-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-*etil*-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propilo (18 mg, 0,022 mmol) en THF (5 ml) se le añadió morfolina (9,5 μl , 0,11 mmol) y K_2CO_3 (9,0 mg, 0,065 mmol). Después de 5 h a TA, se calentó la reacción hasta 45 °C durante 2 h y luego se concentró. Se purificó el residuo sobre gel de sílice eluyendo con el 0-20 % de MeOH en DCM para producir el compuesto del título (7 mg, 9 μmol , rendimiento del 39 %). ^1H -RMN (400 MHz, MeOH-*d*4) δ ppm 7,99 (d, $J=1,27\text{ Hz}$, 1 H), 7,73 (dd, $J=8,36$, 1,52 Hz, 1 H), 7,59 (d, $J=1,27\text{ Hz}$, 1 H), 7,36 (d, $J=8,62\text{ Hz}$, 1 H), 7,28 (d, $J=1,27\text{ Hz}$, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 5,92 - 6,05 (m, 1 H), 5,73 - 5,88 (m, 1 H), 4,51 - 4,71 (m, 4 H), 4,00 (t, $J=6,21\text{ Hz}$, 2 H), 3,56 - 3,67 (m, 8 H), 2,27 - 2,46 (m, 6 H), 2,22 (d, $J=10,39\text{ Hz}$, 6 H), 1,83 (dt, $J=14,19$, 6,84 Hz, 2 H), 1,26 - 1,44 (m, 6 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,73 min, $[\text{M}/2+\text{H}]^+ = 410,9876$.

El compuesto preparado mediante el proceso anterior puede existir en una forma tautomérica o isomérica, por ejemplo, como (*E*)-1-((*E*)-4-((*E*)-5-carbamoi-2-((1-*etil*-3-metil-1*H*-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-*etil*-3-metil-1*H*-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

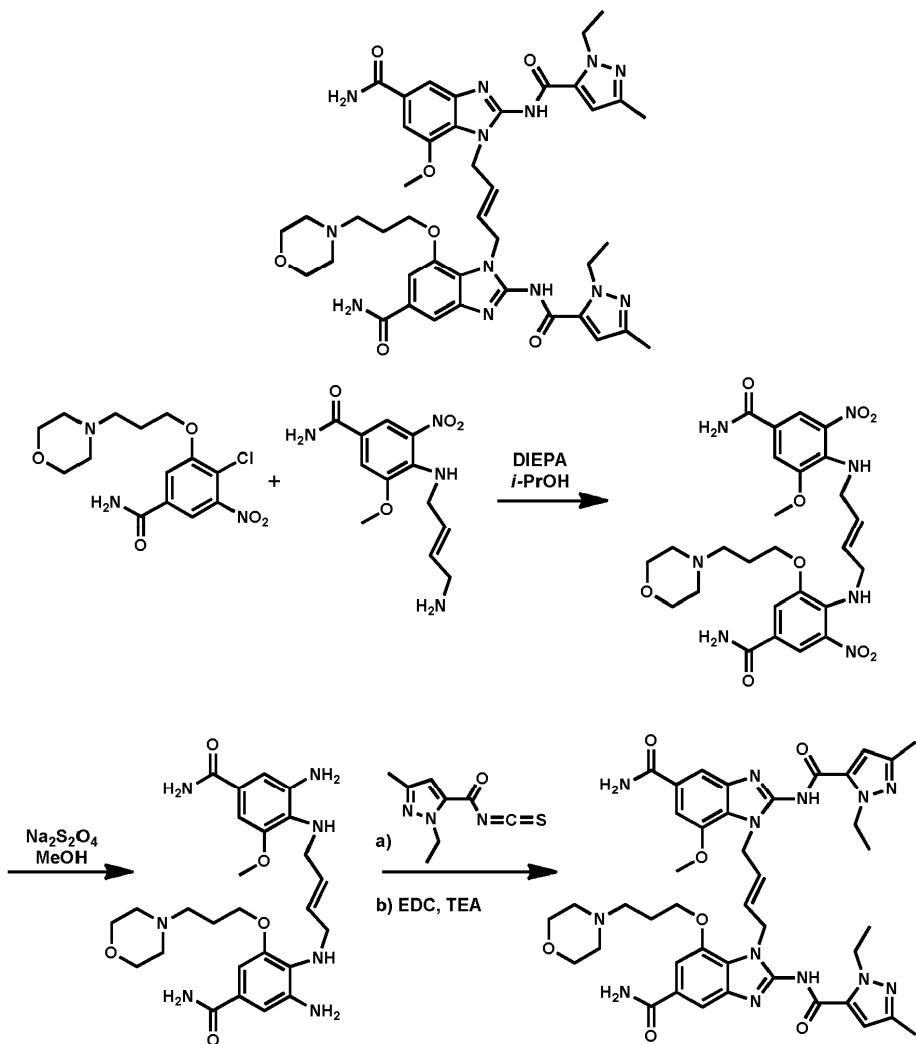


o (*Z*)-1-((*E*)-4-((*Z*)-5-carbamoi-2-((1-*etil*-3-metil-1*H*-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-*etil*-3-metil-1*H*-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



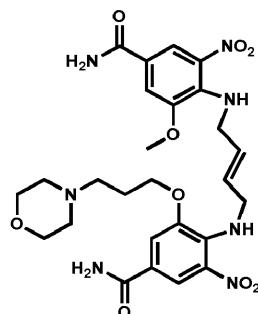
Ejemplo 14

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

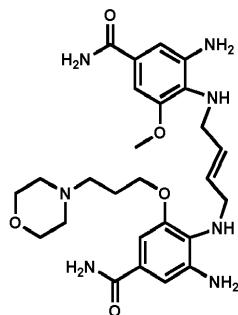


10

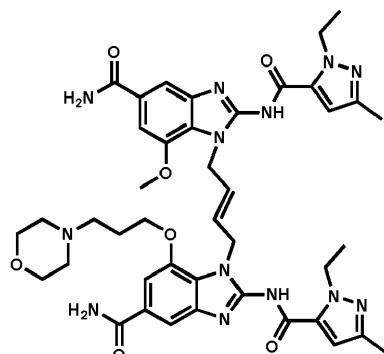
Etapa 1: (*E*)-4-((4-(4-carbamoyl-2-(3-morfolinopropoxi)-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-3-metoxi-5-nitrobenzamida



- Se dividieron (E)-4-((4-aminobut-2-en-1-il)amino)-3-metoxi-5-nitrobenzamida, clorhidrato (1,7 g, 5,37 mmol), 4-cloro-3-(3-morfolinopropoxi)-5-nitrobenzamida (1,655 g, 4,81 mmol), *i*-PrOH(15 ml) y DIPEA (2,94 ml, 16,85 mmol) en dos viales de 24 ml, luego se calentaron los viales tapados hasta 120 °C durante 42 h. Se aisló el sólido mediante filtración, se enjuagó con *i*-PrOH (2 × 3 ml) para proporcionar (E)-4-((4-((4-carbamoil-2-(3-morfolinopropoxi)-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-3-metoxi-5-nitrobenzamida (1,95 g, 2,79 mmol, rendimiento del 51,9 %) como un sólido de color rojo ladrillo. CLEM (Método de CLEM K): Rt = 0,60 min, [M+H]⁺ = 588,2.
- 10 Etapa 2: (E)-3-Amino-4-((4-((2-amino-4-carbamoil-6-(3-morfolinopropoxi)fenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-5-metoxibenzamida



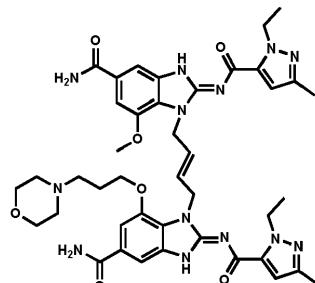
- 15 A (E)-4-((4-((4-carbamoil-2-(3-morfolinopropoxi)-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-3-metoxi-5-nitrobenzamida (4,6 g, 6,65 mmol) en MeOH (83,0 ml) a TA se le añadió hidrosulfito de sodio (19,08 g, 93,0 mmol) en agua (70 ml). Después de 15 min, se añadió bicarbonato de sodio sólido (24 gramos). Después de 10 min, se filtró la reacción y se enjuagó el sólido con MeOH (4 X 20 ml). Se concentraron los filtrados combinados sobre Celite, y se purificaron mediante carga en seco sobre gel de sílice (columna Gold de 80 g), eluyendo con el 2-40 % de (MeOH:NH₄OH ac. 10:1) en DCM para proporcionar el compuesto del título (1,81 g, 3,26 mmol, rendimiento del 49 %) como una película de color amarillo oscuro. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,64 (s. a., 2 H), 6,99 (s. a., 2 H), 6,85 (dd, J=5,07, 1,77 Hz, 2 H), 6,78 (dd, J=4,31, 1,77 Hz, 2 H), 5,63 - 5,72 (m, 2 H), 4,66 (d, J=8,11 Hz, 4 H), 3,96 (t, J=6,21 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,51 - 3,60 (m, 6 H), 3,17 (s. a., 4 H), 2,43 (t, J=7,10 Hz, 2 H), 2,35 (s. a., 4 H), 1,87 (t, J=6,72 Hz, 2 H); CLEM (Método de CLEM K): Rt = 0,37 min, [M+H]⁺ = 528,4.
- 20 Etapa 3: tris clorhidrato de (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida
- 25



A (E)-3-amino-4-((4-((2-amino-4-carbamoyl-6-(3-morpholinopropoxy)fenil)amino)-but-2-en-1-il)amino)-5-metoxibenzamida (368 mg, 0,697 mmol) en DMF (6,97 ml) a 0 °C se le añadió isocianato de 1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo 0,4 M en dioxano (2,0 ml, 0,80 mmol). Después de ~10 min, se añadió otra porción de isocianato de 1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo 0,4 M en dioxano (0,5 ml, 0,20 mmol), seguido ~15 min despues por una porción final (0,5 ml, 0,20 mmol). Después de 35 min de tiempo de reacción total, se añadió EDC (334 mg, 1,74 mmol) seguido por trietilamina (0,486 ml, 3,49 mmol). Se permitió que la mezcla se calentara hasta TA y se agitó durante la noche (~14 horas). Se extinguío la reacción con agua:disolución acuosa saturada de NH₄Cl 3:1 (40 ml) y se extrajo con cloroformo:etanol 3:1 (2 X 40 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (20 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. Se purificó el residuo resultante sobre gel de sílice (columna Gold de 40 g), eluyendo con el 2-40 % de (MeOH:NH₄OH ac. 10:1) en DCM para dar material puro como la base libre. Se disolvió parcialmente este producto en MeOH y se trató con HCl 4 M en dioxano (0,35 ml, 1,40 mmol), luego se concentró. Se llevó el residuo a MeCN-agua y se liofilizó para producir el compuesto del título (403,6 mg, 0,421 mmol, rendimiento del 60 %) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,70 (dd, *J*=2,66, 1,14 Hz, 2 H), 7,42 (d, *J*=1,27 Hz, 2 H), 6,72 (d, *J*=3,04 Hz, 2 H), 5,79 - 6,12 (m, 2 H), 5,19 (dd, *J*=11,03, 5,45 Hz, 4 H), 4,61 - 4,81 (m, 4 H), 4,00 - 4,25 (m, 4 H), 3,79 - 3,96 (m, 5 H), 3,45(d, *J*=12,42 Hz, 2 H), 3,28 - 3,36 (m, 2 H), 3,14 (td, *J*=12,23, 3,68 Hz, 2 H), 2,28 (s, 6 H), 2,07 - 2,25 (m, 2 H), 1,46 (td, *J*=7,10, 3,80 Hz, 6 H); CLEM (Método de CLEM K): Rt = 0,68 min, [M+H]⁺ = 850,6. El compuesto preparado mediante el proceso anterior puede existir en una forma tautomérica o isomérica, por ejemplo, como

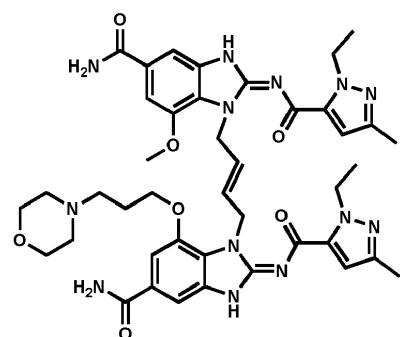
tris clorhidrato de (E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morpholinopropoxy)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d] imidazol-5-carboxamida

25



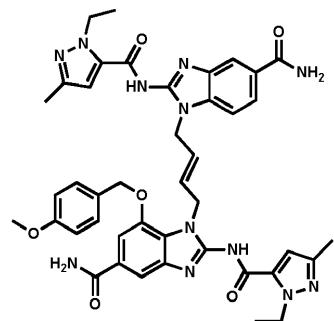
o tris clorhidrato (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morpholinopropoxy)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

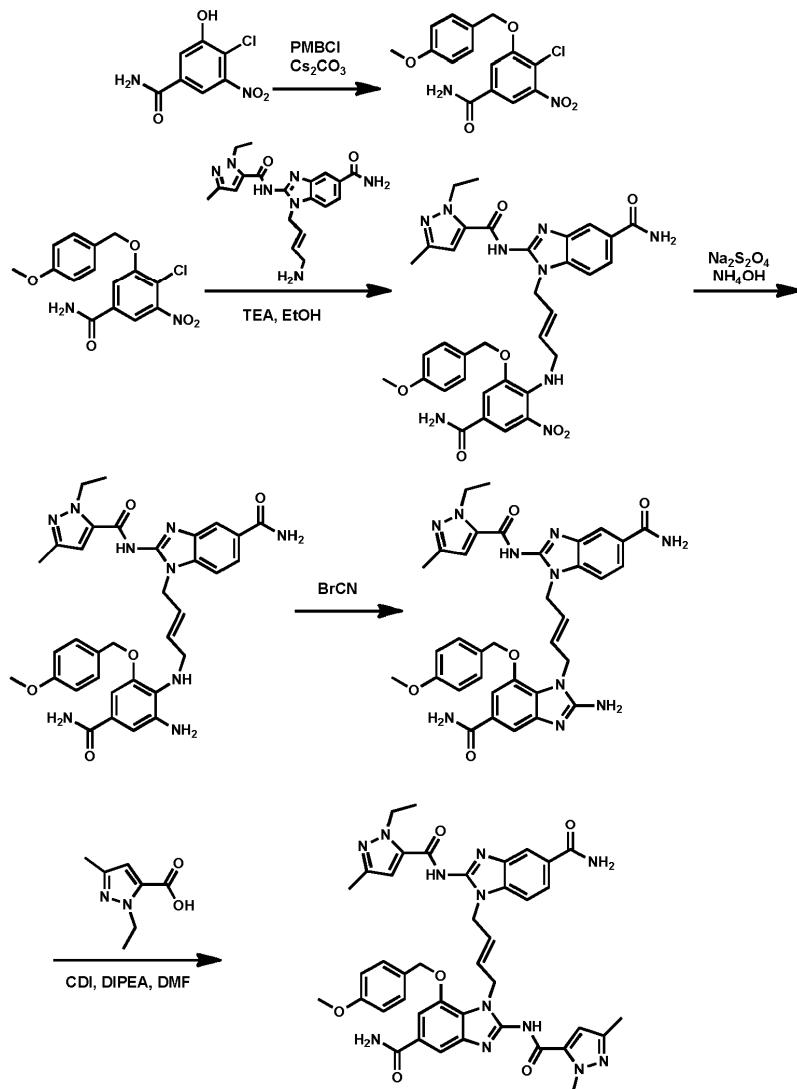
30



Ejemplo de referencia 15

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





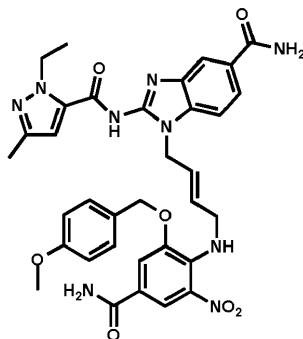
Etapa 1: 4-cloro-3-((4-metoxibencil)oxi)-5-nitrobenzamida



5

Se disolvió 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzamida (942 mg, 4,35 mmol) en DMF (7 ml), se añadió Cs_2CO_3 (1,559 g, 4,78 mmol) seguido por cloruro de 4-metoxibencilo (0,622 ml, 4,57 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 24 horas a TA. Con agitación vigorosa, se añadió agua (15 ml) gota a gota y se agitó el sólido resultante durante 5 minutos, se recogió mediante filtración y se enjuagó con agua para proporcionar el compuesto del título (1,26 g, 3,74 mmol, rendimiento del 82 %) como un sólido naranja claro. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,80 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 6,13 (s. a., 1H), 5,82 (s. a., 1H), 5,25 (s, 2H), 3,87 (s, 3H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 1,03, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 337,1$.

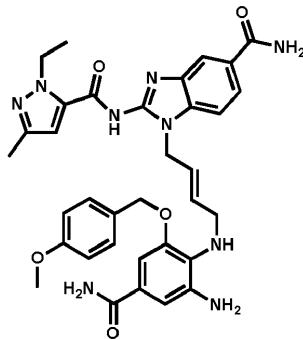
15 **Etapa 2: (E)-I-(4-((4-carbamoi-2-((4-metoxibencil)oxi)-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida**



A una mezcla de (E)-1-(4-aminobut-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, clorhidrato (1,543 g, 3,69 mmol, producto intermedio 6) y TEA (1,871 ml, 13,42 mmol) agitada en EtOH (7 ml) durante 5 minutos se le añadió 4-cloro-3-((4-metoxibencílico)oxi)-5-nitrobenzamida (1,13 g, 3,36 mmol) y se calentó la mezcla en un vial de microondas sellado a 120 °C durante 18 horas. Después de enfriar hasta TA, se diluyó la mezcla con DCM (50 ml) y agua (50 ml) y apareció un residuo oscuro. Se separaron las fases y se combinó el residuo con las fases orgánicas y se concentró. A la mezcla en bruto se le añadió el 10 % de MeOH en DCM y se recogió el sólido resultante mediante filtración y se enjuagó con DCM. Al filtrado concentrado se le añadió de nuevo el 10 % de MeOH en DCM y se recogió el sólido resultante mediante filtración y se enjuagó con DCM. Se combinaron ambos lotes de sólido para proporcionar el compuesto del título (559 mg, 0,82 mmol, rendimiento del 22 %) como un sólido naranja. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12,86 (s, a., 1H), 8,19 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,93-8,05 (m, 3H), 7,86 (t, J=6,3 Hz, 1H), 7,72 (dd, J=8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,29-7,40 (m, 3H), 7,25 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,83 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 5,65-5,75 (m, 1H), 5,49-5,58 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,75 (d, J=5,1 Hz, 2H), 4,58 (q, J=7,1 Hz, 2H), 4,05 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,31 (t, J=7,1 Hz, 3H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,98, [M+H]⁺ = 682,5.

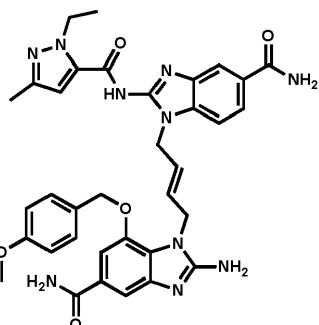
Etapa 3: (E)-1-(4-((2-amino-4-carbamoyl-6-((4-metoxibencílico)oxi)fenil)amino)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

20



A (E)-1-(4-((4-carbamoyl-2-((4-metoxibencílico)oxi)-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (557 mg, 0,817 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió hidróxido de amonio (1,136 ml, 8,17 mmol) seguido por una adición gota a gota de hidrosulfito de sodio (837 mg, 4,09 mmol) en agua (5 ml). Después de 1 hora a TA, se diluyó la reacción con EtOAc y agua. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc, se lavaron las fases orgánicas combinadas con NH₄Cl saturado y salmuera y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (335 mg, 0,51 mmol, rendimiento del 57 %) como un sólido naranja. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12,85 (s, a., 1H), 8,00 (s, 2H), 7,75 (dd, J=8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (s, a., 1H), 7,36 (s, a., 2H), 7,25-7,31 (m, 4H), 7,03 (s, a., 1H), 6,83-6,91 (m, 4H), 6,64 (s, 1H), 5,75-5,84 (m, 1H), 5,64-5,73 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,78 (d, J=5,1 Hz, 2H), 4,69 (s, a., 2H), 4,59 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,91 (t, J=7,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,56 (m, a., 2H), 2,17 (s, 3H), 1,32 (t, J=7,1 Hz, 3H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,76, [M+H]⁺ = 652,5.

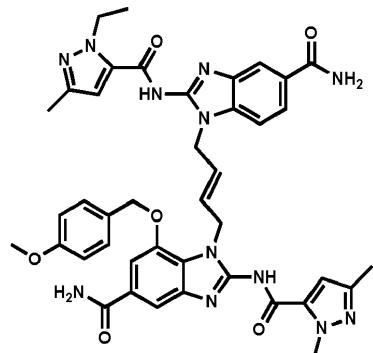
Etapa 4: dibromhidrato de (E)-2-amino-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-((4-metoxibencílico)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



A una suspensión de (E)-1-(4-((2-amino-4-carbamoyl-6-((4-metoxibencil)oxi)fenil)amino)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (333 mg, 0,460 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió 5 bromuro de cianógeno (97 mg, 0,920 mmol) y se agitó la reacción a TA durante 2 horas. Se recogió el sólido resultante mediante filtración y se enjuagó con MeOH para proporcionar el compuesto del título (235 mg, 0,28 mmol, rendimiento del 58 %) como un sólido naranja claro. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 13,07 (s. a., 1H), 12,90 (s, 1H), 8,70 (s. a., 1H), 8,09 (s. a., 1H), 7,98-8,04 (m, 2H), 7,73 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,46 (s. a., 1H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,21 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 6,77 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 5,83-5,92 (m, 1H), 5,53-5,62 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,53 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,27 (t, $J=7,1$ Hz, 3H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,72, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 677,5$.

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

15



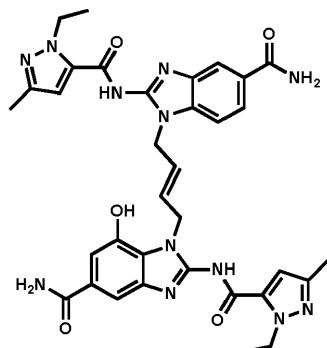
Una disolución de ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (51,4 mg, 0,333 mmol) y CDI (63,1 mg, 0,389 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a 60 °C durante 10 minutos, luego se añadieron dibromhidrato de (E)-1-(4-(2-amino-5-carbamoi-20 1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-((4-metoxibencil)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (233 mg, 0,278 mmol) y DIPEA (0,194 ml, 1,111 mmol). Después de calentar a 90 °C durante 4 horas, se añadieron CDI (20 mg) y ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (20 mg) adicionales y se continuó calentando durante 1,5 horas. Despues de enfriar hasta TA y añadir pequeños trozos de hielo mientras se agitaba, se añadió agua (5 ml) gota a gota. Se recogió el sólido resultante mediante filtración y se enjuagó con agua 25 para proporcionar el compuesto del título (225 mg, 0,27 mmol, rendimiento del 95 %) como un sólido marrón claro. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12,88 (s. a., 2H), 8,00 (m, 2H), 7,64-7,72 (m, 2H), 7,46 (s. a., 1H), 7,29-7,42 (m, 3H), 7,20 (d, $J=7,9$ Hz, 2H), 6,75 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 6,54 (s, 2H), 5,94 (m, 1H), 5,49 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,85 (s. a., 2H), 4,78 (s. a., 2H), 4,53 (m. a., 4H), 3,65 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,22-1,33 (m, 6H); CLEM (Método de CLEM F): Rt = 2,27 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 813,9$.

30

Ejemplo de referencia 16

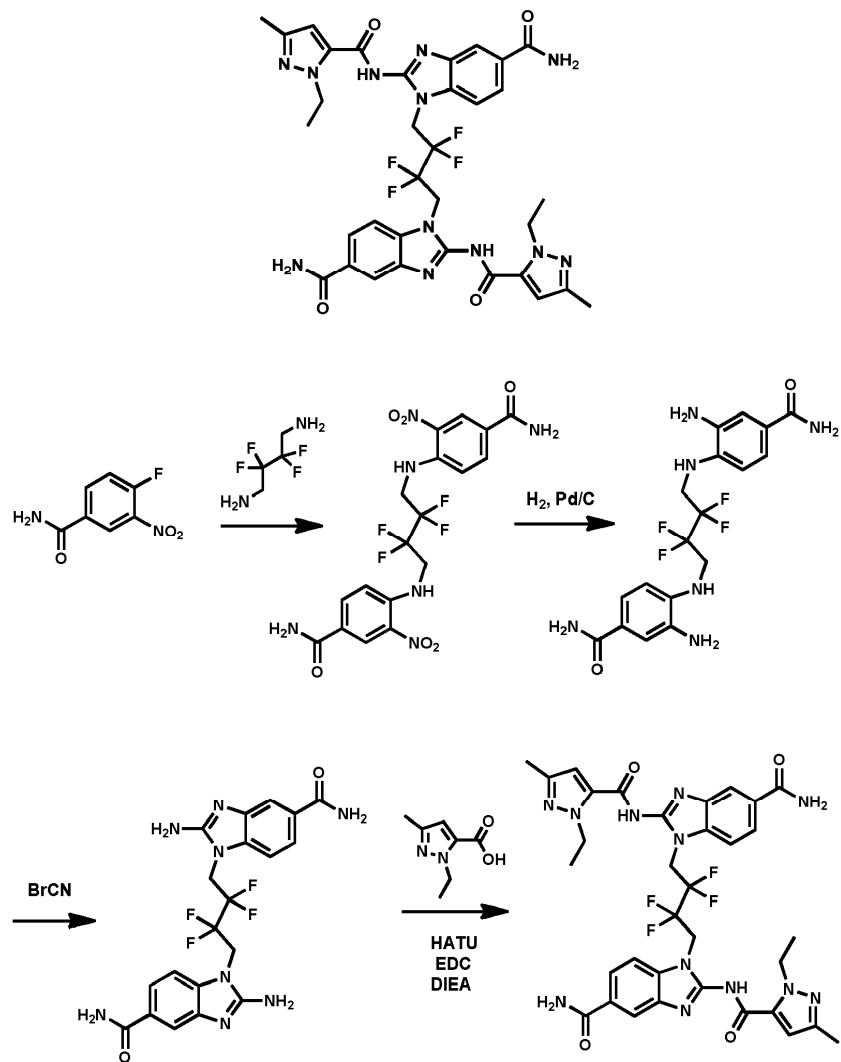
Diclorhidrato de (E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

35

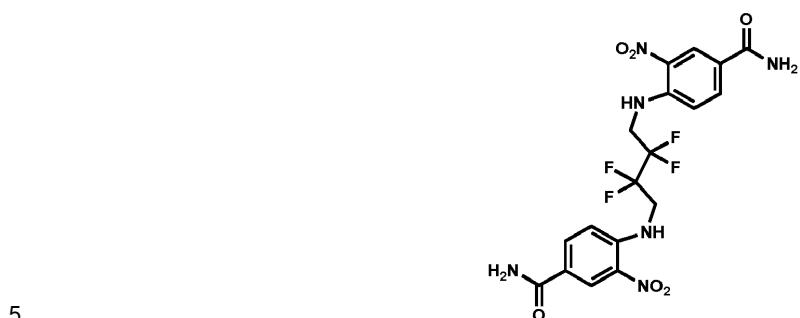


A (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]-imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-((4-metoxi-bencil)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (210 mg, 0,258 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (0,258 ml, 1,03 mmol). Después de 30 min a TA, se calentó la reacción hasta 50 °C durante 18 horas. Se añadió HCl 4 N en dioxano adicional (0,2 ml), y después de calentar otras 5 h, se enfrió la reacción, y se recogió el sólido resultante mediante filtración y se enjuagó con DCM para proporcionar el compuesto del título (168 mg, 0,219 mmol, rendimiento del 81 %) como un sólido tostado claro. ^1H -RMN (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 8,01 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,82 (dd, $J=8,5, 1,6$ Hz, 1 H), 7,49 - 7,55 (m, 2 H), 7,29 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 6,08- 6,18 (m, 1 H), 5,89 - 5,99 (m, 1 H), 5,30 (d, $J=5,6$ Hz, 2 H), 4,98-5,04 (m, 2 H), 4,65 (dq, $J=14,6, 7,2$ Hz, 4 H), 2,23 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 1,37 - 1,46 (m, 6 H); CLEM (Método de CLEM F): Rt = 1,73 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 693,4$.

Ejemplo de referencia 17
1,1'-(2,2,3,3-Tetrafluorobutano-1,4-diil)bis(2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida)



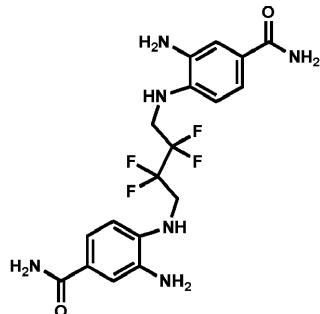
Etapa 1: 4,4'-(2,2,3,3-tetrafluorobutano-1,4-diil)bis(3-nitrobenzamida)



5

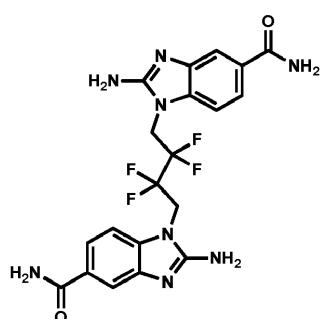
A 2,2,3,3-tetrafluorobutano-1,4-diamina (producto intermedio 4) (1,25 g, 7,81 mmol) y carbonato de potasio (3,24 g, 23,4 mmol) en DMF (50 ml) a TA se le añadió 4-fluoro-3-nitrobenzamida (3,59 g, 19,5 mmol) a lo largo de 5 min, y se agitó la reacción durante la noche. Se extinguío la mezcla con agua, y se recogió el sólido resultante mediante filtración y se trituró con MeOH para proporcionar el compuesto del título (600 mg, 1,23 mmol, rendimiento del 16 %) como un sólido amarillo. CLEM (Método de CLEM A): $\text{Rt} = 1,367 \text{ min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 489,0$.

Etapa 2: 4,4'-(2,2,3,3-tetrafluorobutano-1,4-diil)bis(3-aminobenzamida)



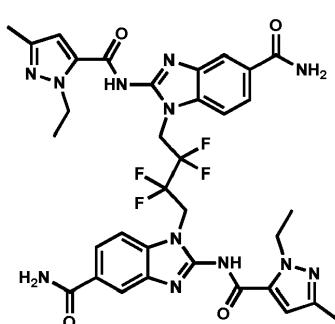
5 Se agitaron 4,4'-(2,2,3,3-tetrafluorobutano-1,4-diil)bis(azanodiil)bis(3-nitrobenzamida) (1,15 g, 2,36 mmol) y Pd sobre carbono (0,251 g, 2,36 mmol) en MeOH (100 ml) bajo H₂ a 30 °C durante la noche. Se filtró la reacción y se concentró el filtrado para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 0,584 mmol, rendimiento del 25 %). CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,165 min, [M+H]⁺ = 429,1.

10 **Etapa 3: 1,1'-(2,2,3,3-tetrafluorobutano-1,4-diil)bis(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida)**



15 A 4,4'-(2,2,3,3-tetrafluorobutano-1,4-diil)bis(azanodiil)bis(3-aminobenzamida) (20 mg, 0,047 mmol) en MeOH (1 ml) y agua (2 ml) se le añadió bromuro de cianógeno (29,7 mg, 0,280 mmol), y se agitó la reacción a 30 °C durante la noche. Se eliminó el MeOH a vacío y se recogió el sólido resultante mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 67 %). CLEM (Método de CLEM A): Rt = 0,629 min, [M+H]⁺ = 479,0.

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

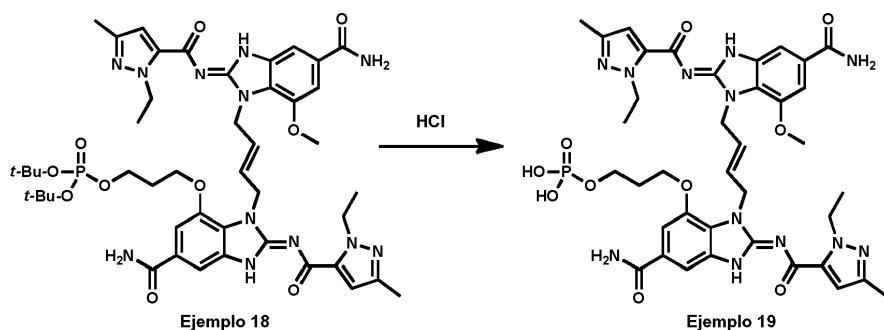
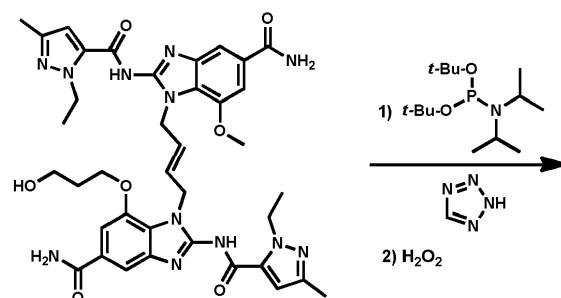
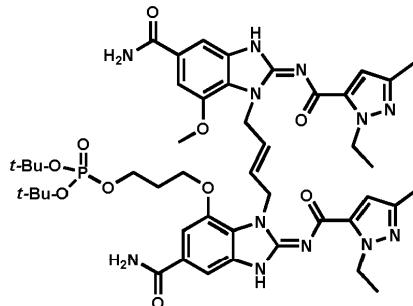


25 A HATU (763 mg, 2,01 mmol) y ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (227 mg, 1,47 mmol) en DMF (20 ml) a TA se le añadió EDC (385 mg, 2,01 mmol), 1,1'-(2,2,3,3-tetrafluorobutano-1,4-diil)bis(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) (320 mg, 0,667 mmol) y DIEA (0,467 ml, 2,68 mmol) en una carga. Se calentó la reacción hasta 70 °C durante 12 h, se concentró y se purificó para producir el compuesto del título (8 mg, 0,01 mmol, rendimiento del 2 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,05 (s, 2 H), 8,01 (d, *J*=8,6 Hz, 4 H), 7,81 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H), 7,53 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 7,38 (s, 2 H), 6,73 (s, 2 H), 5,32 (t, *J*=16,0 Hz, 4 H), 4,59 (dd, *J*=14,0, 6,9 Hz, 4 H), 2,06 (s, 6 H), 1,33 (t, *J*=7,1 Hz, 6 H); CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,367 min, [M+H]⁺ = 751,1.

30 **Ejemplo de referencia 18**

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

5

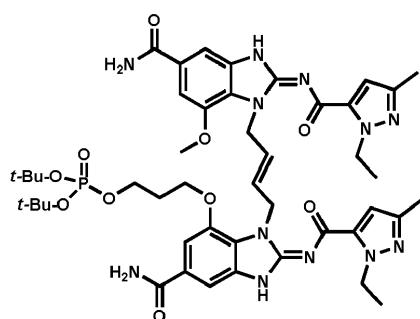


Ejemplo 18

Ejemplo 19

(3-(((Z)-6-Carbamoil-3-((E)-4-9(Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propil)fosfato de di-terc-butilo

10



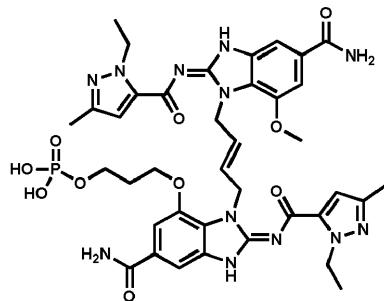
Una suspensión de (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-

carboxamida (1,00 g, 1,28 mmol) y 2H-tetrazol 0,45 M en acetonitrilo (14,2 ml, 6,40 mmol) en DMF (5 ml) se concentró en un evaporador rotatorio para eliminar el acetonitrilo. La mezcla heterogénea resultante en DMF se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió una disolución de di-terc-butildisopropilfosforamidita (1,617 ml, 5,12 mmol) en 5 ml de DMF. Poco después de la adición, la disolución se vuelve homogénea pero de nuevo se vuelve heterogénea a medida que 5 se agita la reacción a TA durante 2 horas adicionales. Se disminuyó la temperatura hasta 0 °C y se añadió H₂O₂ (al 30 % en peso en agua, 2,62 ml, 25,6 mmol). Después de agitar durante 20 min, se añadieron 10 eq. adicionales de H₂O₂ y se agitó la reacción hasta que fue homogénea (30 min). Se añadió una porción de 2 ml de NaHCO₃ y Na₂S₂O₃ 10 acuosos (0,4 M en NaHCO₃, 2 M en Na₂S₂O₃) a 200 ml de agua. Cuando se vertió la mezcla de reacción en esta disolución, se formó un precipitado. Entonces se recogió el precipitado sobre un filtro, se disolvió en 200 ml de THF, se secó con MgSO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (1,1 g, 1,13 mmol, rendimiento del 88 %. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,8 (s, 2 H), 10,2 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,65 (d, J=2,5 Hz, 2H), 7,34 (m, 4H), 6,51 (d, J=2,5 Hz, 2H), 5,83 (m, 2H), 4,91 (m, 4H), 4,52 (m, 4H), 4,09 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 2,11 (s, 6H), 1,90 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,4-1,3 (m, 18H, 1,27 (m, 6H); CLEM (Método de CLEM I): Rt = 1,09 min, [M+H]⁺ = 973,3.

15

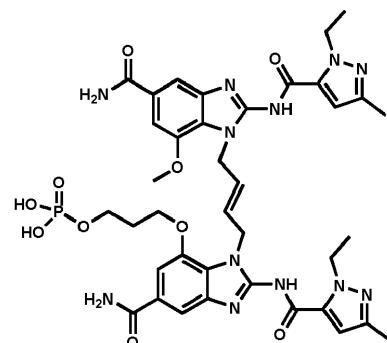
Ejemplo de referencia 19

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



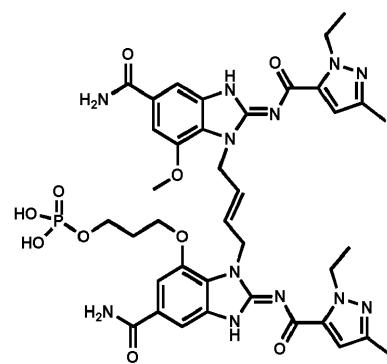
A (3-((Z)-6-carbamoil-3-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propilo de di-terc-butilo (18 mg, 0,018 mmol) suspendido en dioxano (1 ml) a TA se le añadió HCl 4 N en dioxano (0,028 ml, 0,11 mmol). Se formó inmediatamente algo de precipitado. Se agitó la reacción durante 2 h y se añadió HCl 4 N en dioxano adicional (0,028 ml, 0,11 mmol). Después de 2 h, se colocó la reacción en el congelador, y después de 16 h, se diluyó la reacción con dietil éter. Se ajustó la mezcla a pH de 2~3 con hidróxido de amonio conc. 25 30 35 Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con éter para producir el compuesto del título (15 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 92 %) como un sólido blanco. ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,85 (s a, 1H), 8,02 (d. a., J=6,6 Hz, 2 H), 7,65 (d, J=5,7 Hz, 2 H), 7,35 - 7,41 (m, 2 H), 7,34 (d. a., J=10,6 Hz, 2 H), 6,51 (d, J=12,8 Hz, 2 H), 5,74 - 5,89 (m, 2 H), 4,92 (dd. a., J=12,0, 4,9 Hz, 4 H), 4,50 (quin, J=7,0 Hz, 4 H), 4,10 (t. a., J=6,1 Hz, 2 H), 3,91 - 3,94 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 2,10 (d, J=3,1 Hz, 6 H), 1,84 - 1,93 (m, 2 H), 1,22 - 1,28 (m, 6 H); CLEM (Método de CLEM I): Rt = 0,68 min, [M+H]⁺ = 861,2.

El compuesto preparado mediante el proceso anterior puede existir en una forma tautomérica o isomérica, por ejemplo, como dihidrogenofosfato de (E)-3-((5-carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propilo



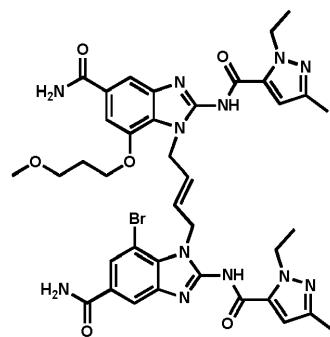
o dihidrogenofosfato de 3-(((E)-6-carbamoil-3-((E)-4-((E)-5-carbamoil-2-((1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propilo

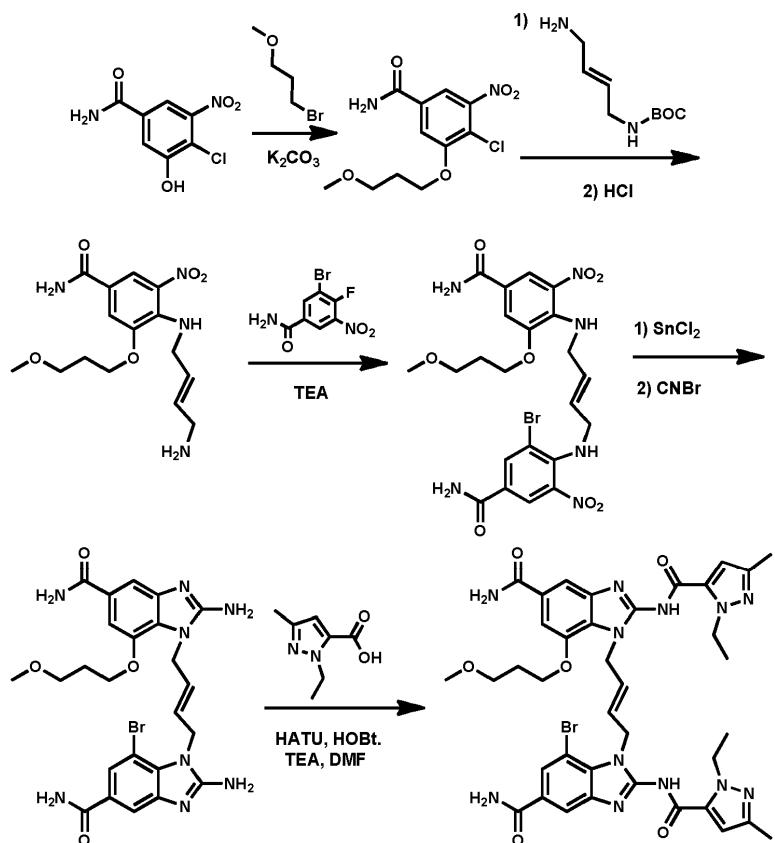
5



Ejemplo de referencia 20

10 Etapa 8: (E)-7-bromo-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



**Etapa 1: 4-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-5-nitrobenzamida**

5

A una suspensión de 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzamida (1,00 g, 4,62 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió 1-bromo-3-metoxipropano (1,06 g, 6,93 mmol) y K_2CO_3 (1,91 mg, 13,9 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C en un tubo sellado. Después de 3 h, se enfrió la reacción hasta TA y se vertió en agua. Se recogió el precipitado amarillo claro resultante mediante filtración y se lavó con dietil éter para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 3,8 mmol, rendimiento del 83 %). CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,84 min, $[M+H]^+ = 289,0$.

Etapa 2: (E)-(4-((4-carbamoil-2-(3-metoxipropoxi)-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo

15

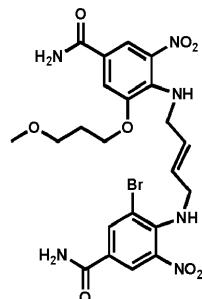
A una suspensión de 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzamida (1,50 g, 6,50 mmol) en EtOH (25 ml) se le añadió (E)-(4-aminobut-2-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (1,45 g, 7,81 mmol) y DIEA (3,41 ml, 19,5 mmol). Se calentó la reacción hasta 120 °C en un tubo sellado durante la noche y se permitió que se enfriara hasta TA. Se recogió el precipitado naranja resultante mediante filtración y se lavó con EtOH para proporcionar el compuesto del título (2,1 g, 5,5 mmol, rendimiento del 85 %). CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,96 min, $[M+H]^+ = 439,2$.

Etapa 3: diclorhidrato de (E)-4-((4-aminobut-2-en-1-il)amino)-3-(3-metoxipropoxi)-5-nitrobenzamida



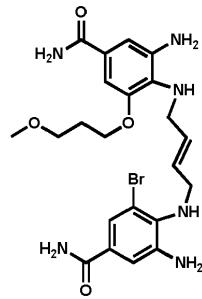
5 A (E)-4-((4-carbamoyl-2-(3-metoxipropoxi)-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo (1,43 g, 3,26 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (12,2 ml, 48,9 mmol). Después de 1 h a TA, se concentró la reacción, y se trituró el residuo con dietil éter para proporcionar el compuesto del título (1,3 g, 3,1 mmol, rendimiento del 96 %). CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,52 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 339,2$.

10 **Etapa 4: (E)-3-bromo-4-((4-((4-carbamoyl-2-(3-metoxipropoxi)-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-5-nitrobenzamida**



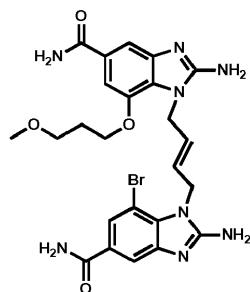
15 A una disolución de diclorhidrato de (E)-4-((4-aminobut-2-en-1-il)amino)-3-(3-metoxipropoxi)-5-nitrobenzamida (361 mg, 0,878 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió 3-bromo-4-fluoro-5-nitrobenzamida (220 mg, 0,836 mmol) y TEA (0,47 ml, 3,4 mmol). Después de agitar a TA durante la noche, se añadió agua (20 ml), y se recogió el sólido marrón claro resultante mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (475 mg, 0,719 mmol, rendimiento del 86 %). CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,91 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 583,2$.

20 **Etapa 5: (E)-3-amino-4-((4-((2-amino-4-carbamoyl-6-(3-metoxipropoxi)fenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-5-bromobenzamida**



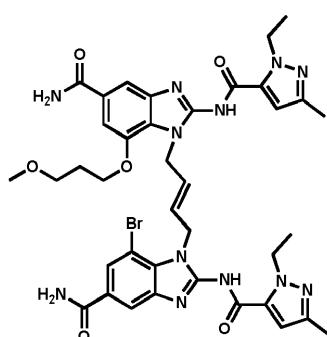
25 A una disolución de (E)-3-bromo-4-((4-((4-carbamoyl-2-(3-metoxipropoxi)-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-5-nitrobenzamida (400 mg, 0,585 mmol) en HCl 12 M ac. conc. (5 ml, 60 mmol) se le añadió cloruro de estaño (II) (665 mg, 3,51 mmol). Después de 5 min a TA, se añadió NaOH ac. 6 N para neutralizar la reacción, y se recogió el sólido resultante mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 0,288 mmol, rendimiento del 49 %). CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,55 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 521,2$.

30 **Etapa 6: (E)-2-Amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida**



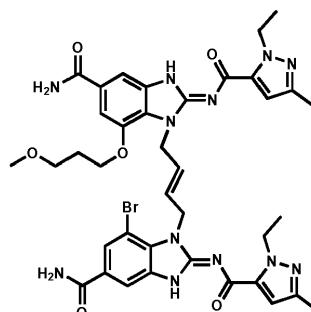
5 A una disolución de (E)-3-amino-4-((4-((2-amino-4-carbamoyl-6-(3-metoxipropoxy)fenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-5-bromobenzamida (150 mg, 0,288 mmol) en MeOH (3 ml) y DMSO (1 ml) se le añadió bromuro de cianógeno (183 mg, 1,73 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche, tiempo durante el cual precipitó un sólido. Se recogió este sólido mediante filtración para proporcionar el compuesto del título en bruto (120 mg, 0,210 mmol, rendimiento del 73 %). CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,47 min, [M+H]⁺ = 573,2.

10 **Etapa 8: (E)-7-bromo-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida**



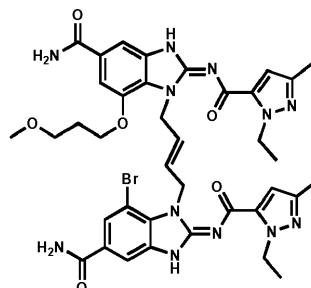
15 A ácido 1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (97 mg, 0,63 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió HATU (240 mg, 0,630 mmol) y HOBT (48 mg, 0,32 mmol). Después de 15 min a TA, se añadió TEA (0,18 ml, 1,3 mmol), seguido por (E)-2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (120 mg, 0,210 mmol). Después de agitar durante la noche, se añadió agua (5 ml), y se recogió el precipitado amarillo claro resultante mediante filtración. Se purificó este material en bruto sobre gel de sílice (columna Isco Rf de 25 g eluyendo con el 0-20 % de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 0,050 mmol, rendimiento del 24 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,06 (s. a., 1 H), 12,83 (s. a., 1 H), 8,07 (s. a., 1 H), 8,00 (d, J=8,62 Hz, 2 H), 7,88 - 7,96 (m, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,47 (s. a., 1 H), 7,28 - 7,39 (m, 2 H), 6,49 - 6,59 (m, 2 H), 5,70 - 5,92 (m, 2 H), 5,09 (s. a., 2 H), 4,93 (s. a., 2 H), 4,44 - 4,60 (m, 4 H), 4,03 (t, J=6,46 Hz, 2 H), 3,23 - 3,30 (m, 2 H), 3,14 (s, 3 H), 2,11 (d, J=12,17 Hz, 6 H), 1,71 - 1,83 (m, 2 H), 1,27 (q, J=7,10 Hz, 6 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,96 min, [M/2+H]⁺ = 422,1.

30 El compuesto preparado mediante el proceso anterior puede existir en una forma tautomérica o isomérica, por ejemplo, como (E)-7-bromo-1-((E)-4-((E)-5-carbamoyl-2-((1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-metoxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



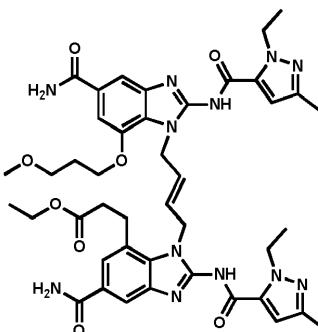
o (Z)-7-bromo-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-metoxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

5



Ejemplo de referencia 21

Etapa 9: (E)-3-(5-carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)propanoato de etilo

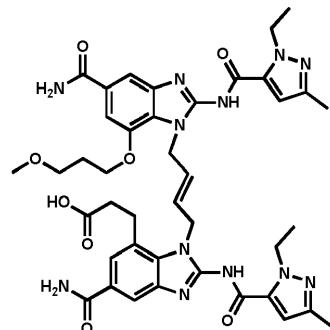


15 Una mezcla de (E)-7-bromo-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (50 mg, 0,059 mmol), Pd(amphos)Cl₂ (20 mg, 0,028 mmol) y bromuro de (3-ethoxy-3-oxopropil)zinc (II) (1,5 ml, 0,750 mmol) se calentó en el microondas a 100 °C. Después de 15 min, se enfrió la reacción, se concentró y se purificó el material en bruto mediante HPLC de fase inversa (HPLC Gilson (CH₃CN/H₂O del 10 al 60 %) para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 38,2 %). ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 7,85 (d, J=1,52 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=1,01 Hz, 1 H), 7,54 (d, J=1,52 Hz, 1 H), 7,32 (d, J=1,01 Hz, 1 H), 6,61 (d, J=7,10 Hz, 2 H), 5,92 (d, J=15,72 Hz, 1 H), 5,61 - 5,77 (m, 1 H), 4,99 - 5,23 (m, 4 H), 4,50 - 4,69 (m, 4 H), 4,08 (t, J=6,34 Hz, 2 H), 4,00 (q, J=7,18 Hz, 2 H), 3,41 (t, J=6,21 Hz, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,12 (t, J=7,86 Hz, 2 H), 2,53 - 2,65 (m, 2 H), 2,22 (s, 6 H), 1,85 (quin, J=6,27 Hz, 2 H), 1,24 - 1,47 (m, 9 H), 1,15 (t, J=7,10 Hz, 3 H); CLEM (Método de CLEM K): Rt = 0,87 min, [M+H]⁺= 865,2.

20

25 Ejemplo de referencia 22

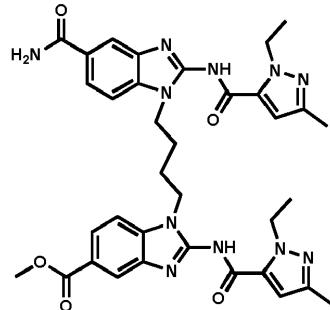
Etapa 10: ácido etil-(E)-3-(5-carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)propanoico

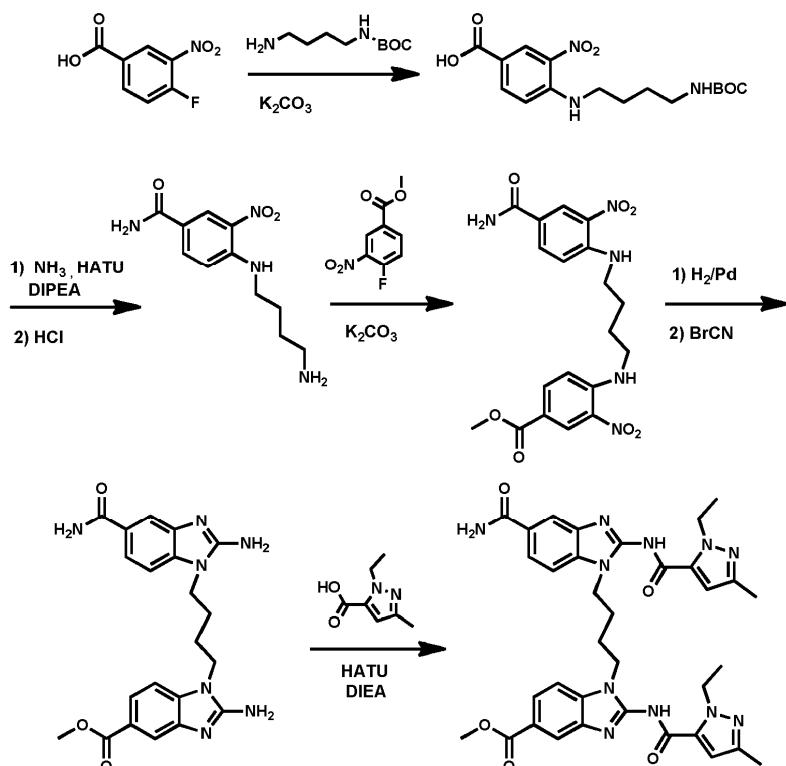
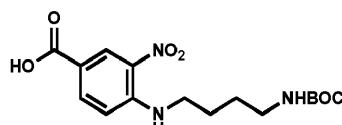


A (E)-3-(5-carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)propanoato de etilo (15 mg, 0,014 mmol, ejemplo de referencia 21) en THF (0,3 ml) se le añadió LiOH ac. 1 M (0,042 ml, 0,042 mmol) en agua (0,3 ml). Después de 1 h a TA, se eliminó el THF a vacío, y se añadió HCl ac. 5 N para neutralizar la reacción. Se recogió el sólido blanco resultante mediante filtración, y se purificó este material en bruto mediante HPLC (columna Gilson, Sunfire C18 OBD 30 x 100 mm con un gradiente del 10-60 % de acetonitrilo (TFA al 0,1 %)/agua (TFA al 0,1 %) y un caudal de 30 ml/min, tiempo de gradiente: 15 min) para proporcionar el compuesto del título (2,4 mg, 3 µmol, rendimiento del 20 %). ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,86 (d, J=1,52 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J=3,55, 1,27 Hz, 2 H), 7,31 (d, J=1,01 Hz, 1 H), 6,60 (d, J=5,83 Hz, 2 H), 5,92 (d, J=15,46 Hz, 1 H), 5,69 (d, J=15,46 Hz, 1 H), 5,12 (s. a., 2 H), 5,06 (d, J=4,82 Hz, 2 H), 4,60 (dq, J=14,61, 7,21 Hz, 4 H), 4,09 (t, J=6,46 Hz, 2 H), 3,42 (t, J=6,08 Hz, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,09 - 3,18 (m, 2 H), 2,56 - 2,65 (m, 2 H), 2,21 (d, J=4,82 Hz, 6 H), 1,86 (t, J=6,21 Hz, 2 H), 1,35 (dt, J=12,42, 7,10 Hz, 6 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 1,90 min, [M+H]⁺ = 838,0.

Ejemplo de referencia 23

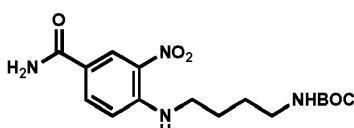
1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo, sal de ácido bis trifluoroacético



**Etapa 1: clorhidrato de ácido 4-((4-((terc-butoxicarbonil)amino)butil)amino)-3-nitrobenzoico**

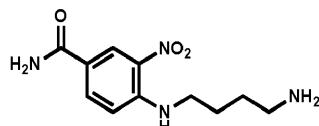
5

A (4-aminobutyl)carbamato de terc-butilo (4,00 g, 21,3 mmol) y carbonato de potasio (8,81 g, 63,7 mmol) en DMSO (70,8 ml) a TA se le añadió ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (3,93 g, 21,3 mmol). Se calentó la reacción hasta 80 °C durante 18 h, se enfrió hasta TA y se diluyó con EtOAc y agua. Se agitó la mezcla vigorosamente y se llevó cuidadosamente a pH 5 con HCl. Se aisló la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título en bruto (11,86 g, 21,3 mmol, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo, que se usó sin purificación adicional. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,89 (s. a., 1 H), 8,63 (d, J=2,02 Hz, 1 H), 8,50 - 8,60 (m, 1 H), 7,97 (d, J=9,09 Hz, 1 H), 7,16 (d, J=9,35 Hz, 1 H), 6,88 (s. a., 1 H), 3,44 (q, J=6,57 Hz, 2 H), 3,38 (s. a., 1 H), 2,98 (d, J=6,06 Hz, 2 H), 1,61 (d, J=6,57 Hz, 2 H), 1,43 - 1,54 (m, 2 H), 1,39 (s, 9 H); CLEM (Método de CLEM C): Rt = 0,91 min, [M+H]⁺ = 354,1.

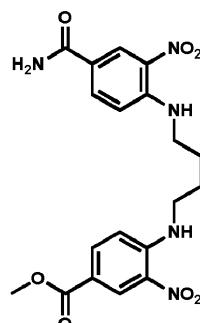
Etapa 2: (4-((4-carbamoi-2-nitrofenil)amino)butil)carbamato de terc-butilo

20

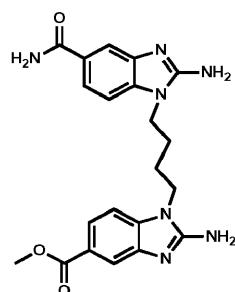
A clorhidrato de ácido 4-((4-((terc-butoxicarbonil)amino)butil)amino)-3-nitrobenzoico (10,7 g, 27,4 mmol) y HATU (12,5 g, 32,9 mmol) en DCM (91 ml) a TA se le añadió DIEA (10,5 ml, 60,3 mmol) seguido por amoniaco 7 M en MeOH (7,83 ml, 54,8 mmol). Después de 3 h, se recogió el sólido amarillo resultante mediante filtración y se lavó con DCM para producir el compuesto del título (8,52 g, 21,8 mmol, rendimiento del 79 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,41 (t, J=5,68 Hz, 1 H), 8,34 (dd, J=4,04, 1,26 Hz, 1 H), 8,13 (dd, J=8,34, 1,26 Hz, 1 H), 7,31 (s. a., 2 H), 7,07 - 7,15 (m, 1 H), 3,39 - 3,46 (m, 2 H), 3,36 (s. a., 1 H), 2,97 (q, J=6,57 Hz, 2 H), 1,55 - 1,67 (m, 2 H), 1,42 - 1,53 (m, 2 H), 1,38 (s, 9 H); CLEM (Método de CLEM C): Rt = 0,84 min, [M+H]⁺ = 353,1.

Etapa 3: diclorhidrato de 4-((4-aminobutil)amino)-3-nitrobenzamida

- 5 A 4-((4-carbamoyl-2-nitrofenil)amino)butil)carbamato de terc-butilo (4,42 g, 12,6 mmol) en dioxano (126 ml) a TA se le añadió HCl 4 M en dioxano (62,8 ml, 251 mmol). Después de 24 h, se concentró la reacción para producir el compuesto del título (4,08 g, 11,9 mmol, rendimiento del 95 %) como un sólido naranja amarillento. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,78 (dd, $J=4,42, 1,39$ Hz, 1 H), 8,68 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H), 8,55 (dd, $J=8,34, 1,52$ Hz, 1 H), 8,03 (dd, $J=9,09, 2,02$ Hz, 2 H), 7,90 (s. a., 3 H), 7,09 - 7,17 (m, 2 H), 3,46 (d, $J=6,06$ Hz, 2 H), 2,78 - 2,91 (m, 2 H), 1,67 (s. a., 4 H);
10 CLEM (Método de CLEM C): Rt = 0,40 min, $[\text{M}+\text{H}]^+= 253,0$.

Etapa 4: 4-((4-carbamoyl-2-nitrofenil)amino)butil)amino)-3-nitrobenzoato de metilo

- 15 A una suspensión de diclorhidrato de 4-((4-aminobutil)amino)-3-nitrobenzamida (1,84 g, 5,66 mmol) y K_2CO_3 (2,346 g, 16,97 mmol) en DMSO (11,32 ml) a 23 °C se le añadió 4-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo (1,13 g, 5,66 mmol). Después de 30 min, se formó un precipitado amarillo brillante. Se diluyó la reacción con agua (25 ml), y se recogió el sólido mediante filtración y se secó a vacío para producir el compuesto del título (4,1 g, 5,6 mmol, rendimiento del 99 %). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,64 (d, $J=2,28$ Hz, 1 H), 8,61 (d, $J=2,28$ Hz, 2 H), 8,42 (t, $J=5,70$ Hz, 1 H), 7,93 - 8,03 (m, 3 H), 7,30 (s. a., 1 H), 7,17 (d, $J=9,38$ Hz, 1 H), 7,12 (d, $J=9,12$ Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,48 (d, $J=6,08$ Hz, 4 H), 1,73 (s. a., 4 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,97 min, $[\text{M}+\text{H}]^+= 432,2$.

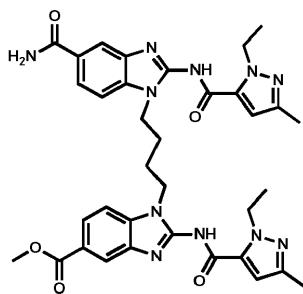
Etapa 5: dibromhidrato de 2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo

- 30 A 4-((4-carbamoyl-2-nitrofenil)amino)butil)amino)-3-nitrobenzoato de metilo (3,18 g, 7,37 mmol) y Pd/C al 10 % (1,2 g, 1,128 mmol) a TA se le añadió NMP (35 ml). Se evacuó el matraz y se cargó con nitrógeno, luego se evacuó una vez más y se cargó con 1 atm de H_2 suministrado por medio de un globo. Se agitó la mezcla a 70 °C durante 18 h, luego se filtró a través de Celite caliente. Se enfrió el filtrado hasta TA y se trató con bromuro ciánico (2,95 ml, 14,7 mmol). Despues de 2 h, se calentó la reacción hasta 70 °C durante 2 h, se enfrió hasta TA y se diluyó con EtOAc (120 ml) con agitación vigorosa. Se recogió el sólido gris resultante mediante filtración para producir el compuesto del título (4,91 g, 5,90 mmol, rendimiento del 80 %). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,85 (s. a., 2 H), 8,91 (s. a., 2 H), 8,78 (s, 2 H), 8,08 (s. a., 1 H), 7,82 - 7,99 (m, 4 H), 7,60 - 7,75 (m, 2 H), 7,47 (s. a., 1 H), 4,13 - 4,28 (m, 4 H), 3,89 (s, 3 H), 1,74 - 1,84 (m, 4 H); CLEM (Método de CLEM C): Rt = 0,49 min, $[\text{M}+\text{H}]^+= 422,2$.

Ejemplo de referencia 23

Etapa 6: 1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butyl)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo, sal de ácido bis trifluoroacético

5



Un vial de microondas de ácido 1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (0,502 g, 3,26 mmol), HATU (1,27 g, 3,34 mmol) y DIEA (1,497 ml, 8,57 mmol) en NMP (5,71 ml) se permitió que se agitara a TA durante 10 min. Se añadió una disolución separada de dibromhidrato de 2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (1,0 g, 1,7 mmol) disuelto en una cantidad mínima de NMP, y se selló el vial y se calentó con microondas hasta 140 °C. Después de 30 min, se enfrió la reacción hasta TA y se diluyó con agua (~50 ml). Se recogió el sólido gris resultante mediante filtración, se disolvió en una cantidad mínima de DMSO y se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna C18 50x30 mm Luna, 47 ml/min), eluyendo con el 10 - 40 % de acetonitrilo en agua (TFA al 0,1 %) para producir el compuesto del título (400 mg, 0,412 mmol, rendimiento del 24 %) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,89 (s, 1 H), 12,83 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,93 - 8,01 (m, 2 H), 7,84 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 7,77 (d, J=8,08 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J=17,68, 8,34 Hz, 2 H), 7,35 (s. a., 1 H), 6,60 (d, J=7,83 Hz, 2 H), 4,58 (q, J=6,74 Hz, 4 H), 4,22 - 4,34 (m, 4 H), 3,88 (s, 3 H), 2,11 (s, 6 H), 1,82 - 1,94 (m, 4 H), 1,31 (t, J=6,82 Hz, 6 H); CLEM (Método de CLEM C): Rt = 0,86 min, [M+H]⁺ = 694,6

10

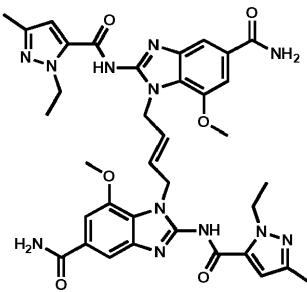
15 Un vial de microondas de ácido 1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (0,502 g, 3,26 mmol), HATU (1,27 g, 3,34 mmol) y DIEA (1,497 ml, 8,57 mmol) en NMP (5,71 ml) se permitió que se agitara a TA durante 10 min. Se añadió una disolución separada de dibromhidrato de 2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (1,0 g, 1,7 mmol) disuelto en una cantidad mínima de NMP, y se selló el vial y se calentó con microondas hasta 140 °C. Después de 30 min, se enfrió la reacción hasta TA y se diluyó con agua (~50 ml). Se recogió el sólido gris resultante mediante filtración, se disolvió en una cantidad mínima de DMSO y se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna C18 50x30 mm Luna, 47 ml/min), eluyendo con el 10 - 40 % de acetonitrilo en agua (TFA al 0,1 %) para producir el compuesto del título (400 mg, 0,412 mmol, rendimiento del 24 %) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,89 (s, 1 H), 12,83 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,93 - 8,01 (m, 2 H), 7,84 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 7,77 (d, J=8,08 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J=17,68, 8,34 Hz, 2 H), 7,35 (s. a., 1 H), 6,60 (d, J=7,83 Hz, 2 H), 4,58 (q, J=6,74 Hz, 4 H), 4,22 - 4,34 (m, 4 H), 3,88 (s, 3 H), 2,11 (s, 6 H), 1,82 - 1,94 (m, 4 H), 1,31 (t, J=6,82 Hz, 6 H); CLEM (Método de CLEM C): Rt = 0,86 min, [M+H]⁺ = 694,6

20

Ejemplo de referencia 24

25

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



30

El ejemplo de referencia 24 puede prepararse según el método 1 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación:

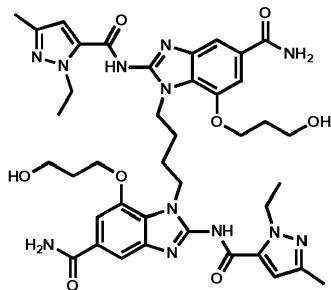
35

Una disolución de 1-alil-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (20 mg, 0,052 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,1 ml) se desgasificó con N₂ a 90 °C (era necesario calor para la disolución) durante 5 min, luego se añadió catalizador Zhan 1B (CAS 918870-76-5, 5,76 mg, 7,84 μmol). Despues de calentar 18 h, se agitó la reacción a TA 2 días. Se añadieron otros 10 mg de catalizador Zhan 1B, y volvió a calentarse la reacción hasta 90 °C. Despues de 1 h, se enfrió la mezcla y se recogió el sólido resultante mediante filtración para producir el compuesto del título (4 mg, 5 μmol, rendimiento del 10 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,84 (s, 2 H), 7,91 - 8,24 (m, 2 H), 7,64 (s, 2 H), 7,33 (s, 4 H), 6,53 (s, 2 H), 5,70 - 6,16 (m, 2 H), 4,91 (s. a., 4 H), 4,29 - 4,64 (m, 4 H), 3,77 (s, 6 H), 2,10 (s, 6 H), 1,27 (s, 6 H); CLEM (Método de CLEM L): Rt = 0,85 min, [M+H]⁺ = 737,5.

40

Ejemplo de referencia 25

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

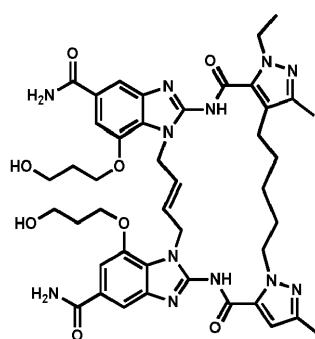


El ejemplo de referencia 25 puede prepararse según el método 2 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación:

A 1,1'-(butano-1,4-diil)bis(7-(3-((terc-butildimetsilsil)oxi)propoxi)-2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) (12 mg, 0,011 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (0,011 ml, 0,045 mmol). Después de 60 min, se concentró la reacción y se trituró con EtOAc, luego se aisló el sólido mediante filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 0,011 mmol, rendimiento del 98 %) como un sólido blanco. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,77 (s. a., 2 H), 8,02 (s. a., 2 H), 7,57 (s, 2 H), 7,29 - 7,39 (m, 4 H), 6,58 (s, 2 H), 4,56 (d, $J=7,10$ Hz, 4 H), 4,36 (s. a., 4 H), 4,15 (t, $J=6,21$ Hz, 4 H), 3,48 - 3,54 (m, 6 H), 2,10 (s, 6 H), 1,86 (s. a., 4 H), 1,74 - 1,83 (m, 4 H), 1,30 (t, $J=7,10$ Hz, 6 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,78 min, $[\text{M}+\text{H}]^+= 827,4$.

15 Ejemplo de referencia 26

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

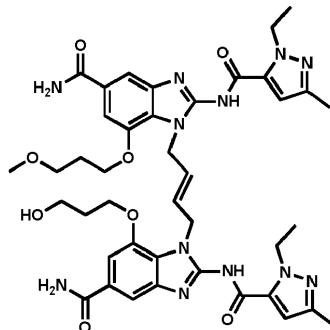


El ejemplo de referencia 26 puede prepararse según el método 6 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación:

A (E)-4,26-bis(3-((terc-butildimetsilsil)oxi)propoxi)-8-etyl-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-dodecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-2,24-dicarboxamida (269 mg, 0,246 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota HCl 4 N en dioxano (0,31 ml, 1,23 mmol). Después de 2 H, se recogió el sólido blanco resultante mediante filtración y se lavó con Et₂O para proporcionar el compuesto del título (226 mg, 0,241 mmol, rendimiento del 98 %). ^1H -RMN (600 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 7,71-7,74 (m, 2 H), 7,38 - 7,41 (m, 2 H), 6,82 (s, 1 H), 5,72 (s, 2 H), 5,00 - 5,07 (m, 4 H), 4,77 - 4,83 (m, 2 H), 4,67 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 3,88 - 3,98 (m, 4 H), 3,39 - 3,44 (m, 4 H), 2,85 - 2,92 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 1,93 - 2,02 (m, 2 H), 1,67 (t. a.., $J = 7,6$ Hz, 2 H), 1,49 (t, $J = 7,2$ Hz, 5 H), 1,34 - 1,44 (m, 4 H); CLEM (Método de CLEM L): Rt = 0,73 min, $[\text{M}+\text{H}]^+= 865,7017$.

Ejemplo de referencia 27

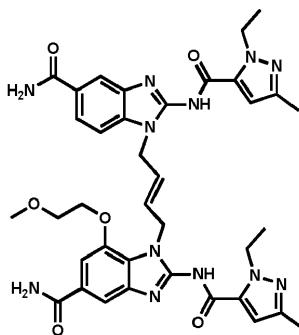
(E)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, diclorhidrato



El ejemplo de referencia 27 puede prepararse según una combinación de los métodos 2, 3 y 4 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación:

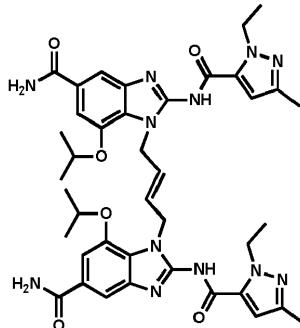
- 5 Se agitaron ácido 1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (216 mg, 1,40 mmol) y CDI (227 mg, 1,40 mmol) en DMF (0,7 ml) a 100 °C. Después de 10 min, se añadió dibromhidrato de (E)-2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoi-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (255 mg, 0,350 mmol), y se calentó la reacción a 110 °C. Después de 18 h, se añadió una disolución de NaOH 10 M (350 µl, 3,50 mmol) y se calentó la mezcla de reacción durante 1 h a 75 °C para hidrolizar una pequeña cantidad de subproducto de éster (~15 %). Entonces se vertió la mezcla en NH₄Cl ac. sat. (10 ml) y se recogió el sólido resultante mediante filtración. Se suspendió el sólido en MeOH caliente y se filtró para dar un polvo blanco. Se suspendió este sólido en dioxano (10 ml), y se añadió HCl 4 N en dioxano (74 µl, 0,30 mmol). Después de 10 min, se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con dietil éter para proporcionar el compuesto del título (110 mg, 0,121 mmol, rendimiento del 35 %). ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 7,66 (dd, J=5,32, 1,01 Hz, 2 H), 7,39 (dd, J=13,18, 1,27 Hz, 2 H), 6,68 (d, J=17,24 Hz, 2 H), 5,93 (s. a., 2 H), 5,17 (s. a., 4 H), 4,61 - 4,75 (m, 4 H), 4,06 - 4,22 (m, 4 H), 3,61 - 3,72 (m, 2 H), 3,45 (t, J=6,08 Hz, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,28 (d, J=4,06 Hz, 6 H), 1,88 (td, J=6,21, 2,28 Hz, 4 H), 1,35 - 1,50 (m, 6 H); CLEM (Método de CLEM L): Rt = 0,78 min, [M+H]⁺ = 839,6204.
- 10
- 15
- 20 **Ejemplo de referencia 28**

(E)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(2-metoxietoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



- 25 El ejemplo de referencia 28 puede prepararse según una combinación de los métodos 2 y 3 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación:
- 30 Una mezcla de HATU (894 mg, 2,35 mmol), DIEA (425 mg, 3,29 mmol), (E)-2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-(2-metoxietoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (450 mg, 0,940 mmol) y ácido 1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (362 mg, 2,35 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a 65 °C. Después de 12 h, se enfrió la reacción y se trató con agua. Se recogió el sólido resultante mediante filtración y se purificó adicionalmente mediante HPLC para producir el compuesto del título (350 mg, 0,466 mmol, rendimiento del 50 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,85 (s, 2 H), 7,95 - 7,99 (m, 4 H), 7,65 - 7,67 (m, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,45 - 7,48 (m, 1 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 6,55 (d, J=4,0 Hz, 2 H), 5,99 (dd, J=13,2, 7,7 Hz, 1 H), 5,85 (dd, J=13,3, 7,5 Hz, 1 H), 4,94 (d, J=5,3 Hz, 2 H), 4,83 (d, J=4,9 Hz, 2 H), 4,58 - 4,49 (m, 4 H), 4,15 - 4,12 (m, 2 H), 3,58 - 3,49 (m, 2 H), 3,16 (s, 3 H), 2,12 (s, 6 H), 1,26 - 1,35 (m, 6 H); CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,353 min, [M+H]⁺ = 751,1.
- 35
- 40 **Ejemplo de referencia 29**

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



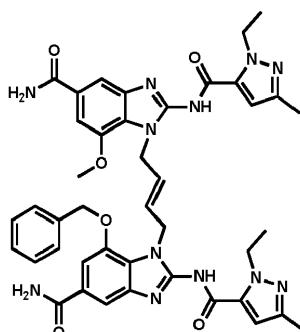
5

El ejemplo de referencia 29 puede prepararse según el método 2 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación:

- 10 Se agitaron ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (89 mg, 0,58 mmol) y CDI (107 mg, 0,659 mmol) en DMF (2 ml) durante 10 minutos. Se añadieron dibromhidrato de (E)-1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(2-amino-7-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) (180 mg, 0,264 mmol) y DIEA (0,18 ml, 1,1 mmol), y se calentó la reacción a 90 °C. Después de 3 h, se añadió hielo, y se recogió el sólido resultante mediante filtración, se agitó vigorosamente durante 3 h en EtOAc y se aisló. Se encontró mediante CL/EM que el sólido contenía ~ 5 % de mono-amida y se trató con CDI (14 mg, 0,086 mmol), ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (12 mg, 0,078 mmol) y DIEA (0,1 ml, 0,6 mmol) en DMF (1,5 ml). Se calentó la reacción hasta 90 °C 2 h, y se añadió otra porción de reactivos. Después de 4 h más, se enfrió la reacción hasta TA, se añadió hielo y se recogió el sólido resultante mediante filtración para producir el compuesto del título (122 mg, 0,154 mmol, rendimiento del 58 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,80 (s, 2 H), 7,94 (s. a., 2 H), 7,59 (s, 2 H), 7,32 (s, 2 H), 7,28 (s, 2 H), 6,55 (s, 2 H), 5,85 (s. a., 2 H), 4,94 (s. a., 4 H), 4,74 (dt, J=12,0, 5,8 Hz, 2 H), 4,55 (q, J=7,0 Hz, 4 H), 2,14 (s, 6 H), 1,28 (t, J=7,0 Hz, 6 H), 1,10 (d, J=6,1 Hz, 12 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 1,03 min, [M/2+H]⁺ = 397,4557.
- 15
- 20

Ejemplo de referencia 30

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



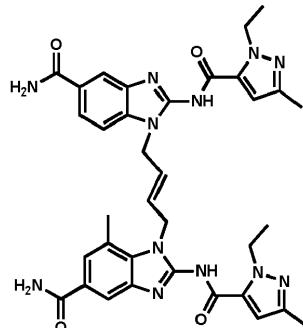
- 30 El ejemplo de referencia 30 puede prepararse según una combinación de los métodos 2, 3 y 4 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación:

- Se agitaron ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (20,2 mg, 0,131 mmol) y CDI (23,1 mg, 0,142 mmol) en DMF (1 ml) durante 10 minutos. Se añadieron dibromhidrato de (E)-2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoil-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-(bencilioxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (40 mg, 0,057 mmol) y DIEA (0,07 ml, 0,4 mmol), y se calentó la reacción a 90 °C. Después de 22 h, se añadió hielo con agitación vigorosa, y se recogió el sólido resultante mediante filtración, se enjuagó con agua y se trituró secuencialmente con acetato de etilo y metanol para producir el compuesto del título (10 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 21 %) como un sólido tostado. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,86 (d, J=5,8 Hz, 2 H), 7,99 (s. a., 2 H), 7,67 (d, J=2,3 Hz, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,37 (s. a., 2 H), 7,19 - 7,30 (m, 6 H), 6,53 (s, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 5,74 - 5,84 (m, 1 H), 5,53 - 5,62 (m, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 4,86 (dd, J=11,8, 4,9 Hz, 4 H), 4,44 - 4,58 (m, 4 H), 3,64 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 1,19 - 1,31 (m, 6 H);
- 35
- 40

CLEM (Método de CLEM D): Rt = 1,02 min, [M/2+H]⁺ = 407,4811.

Ejemplo de referencia 31

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

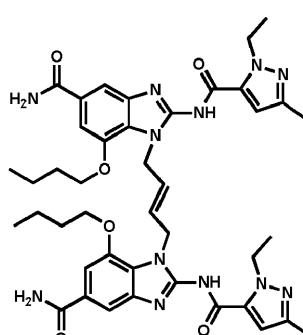


- 10 El ejemplo de referencia 31 puede prepararse según una combinación de los métodos 2 y 4 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación:

Una mezcla de HATU (568 mg, 1,49 mmol), DIET (0,31 ml, 1,8 mmol) y ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (203 mg, 1,31 mmol) en NMP (5 ml) se agitó a TA. Después de 1 h, se añadió (E)-2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (250 mg, 0,597 mmol), y se agitó la mezcla a 60 °C durante la noche. Se trató la reacción con agua, y se recogió el sólido resultante mediante filtración y se purificó adicionalmente mediante HPLC (Gemini-C18, 150x21,2 mm, 5 um, el 20-50 % de CH₃CN en H₂O, TFA al 0,1 %) para producir el compuesto del título (3 mg, 4 µmol, rendimiento del 0,7 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,08 - 12,70 (m, 2 H), 7,97 (d, J=10,4 Hz, 2 H), 7,87 (d, J=13,0 Hz, 2 H), 7,73 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,45 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,32 (d, J=17,7 Hz, 2 H), 6,54 (d, J=7,9 Hz, 2 H), 5,96 (d, J=15,3 Hz, 1 H), 5,52 (d, J=15,6 Hz, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 4,83 (s, 2 H), 4,53 (d, J=4,7 Hz, 4 H), 2,51 (s, 3 H), 2,12 (d, J=2,8 Hz, 6 H), 1,27 (t, J=7,1 Hz, 6 H); CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,321 min, [M+H]⁺ = 691,3.

Ejemplo de referencia 32

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



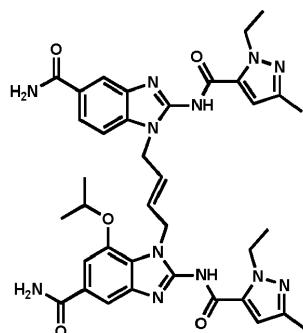
- 30 El ejemplo de referencia 32 puede prepararse según el método 2 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación:

A ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (17,4 mg, 0,113 mmol) y CDI (18,3 mg, 0,113 mmol) en DMF (650 ul) a 60 °C se le añadieron (E)-1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(2-amino-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) (25 mg, 0,045 mmol) y TEA (38 µl, 0,27 mmol), y se calentó la reacción hasta 120 °C. Después de 18 h, se añadió entonces una disolución de CDI (30 mg, 0,19 mmol) y ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (30 mg, 0,19 mmol) (calentado en DMF durante 10 min a 60 °C) adicionales a la reacción. Se enfrió la reacción, se añadió agua, y se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se trituró con MeOH caliente (1 ml) para producir el compuesto del título (6,9 mg, 8,4 µmol, rendimiento del 13 %) como un sólido tostado. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ ppm 12,87 (s, 2 H), 7,96 (s. a., 2 H), 7,65 (s, 2 H), 7,35 (s. a., 2 H), 7,26 (s, 2 H), 6,56 (s, 2 H), 5,81 (s. a., 2 H), 4,91 (s. a., 4 H), 4,49 - 4,62 (m, 4 H), 3,84 (t, J =6,46 Hz, 4 H), 2,14 (s, 6 H), 1,37 - 1,48 (m, 5 H), 1,30 (t, J =6,97 Hz, 6 H), 1,20 (dd, J =14,95, 7,60 Hz, 4 H), 0,74 (t, J =7,48 Hz, 6 H); CLEM (Método de CLEM L): Rt = 1,06 min, $[M+H]^+$ = 821,7039.

5 **Ejemplo de referencia 33**

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



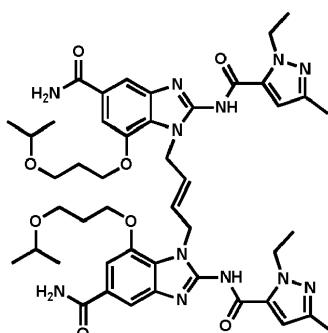
10

El ejemplo de referencia 33 puede prepararse según una combinación de los métodos 2 y 4 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación:

- 15 Una mezcla de HATU (190 mg, 0,500 mmol), DIEA (0,16 ml, 0,93 mmol) y ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (70 mg, 0,45 mmol) en NMP (3 ml) se agitó a TA. Después de 15 min, se añadió (E)-2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (86 mg, 0,19 mmol), y se agitó la mezcla a 60 °C 16 h. Se trató la reacción con agua, y se recogió el sólido resultante mediante filtración y se purificó adicionalmente mediante HPLC (Gemini-C18, 150x21,2 mm, 5 um, el 30-50 % de CH₃CN en H₂O, TFA al 0,1 %, 15 min de ejecución) para producir el compuesto del título (23 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 17 %) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,82 (s, 2 H), 7,96 (d, J =14,3 Hz, 3 H), 7,72 (d, J =8,5 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,44 (d, J =8,4 Hz, 1 H), 7,31 (d, J =11,6 Hz, 3 H), 6,55 (s, 2 H), 5,96 (dd, J =13,5, 7,7 Hz, 1 H), 5,80 (d, J =15,7 Hz, 1 H), 4,94 (d, J =5,4 Hz, 2 H), 4,84 (d, J =4,9 Hz, 2 H), 4,73 - 4,79 (m, 1 H), 4,54 (td, J =14,3, 7,1 Hz, 4 H), 2,13 (d, J =5,8 Hz, 6 H), 1,28 (dt, J =12,1, 7,1 Hz, 6 H), 1,14 (d, J =6,0 Hz, 6 H); CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,413 min, $[M+H]^+$ = 735,2.
- 20
- 25

Ejemplo de referencia 34

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



35 El ejemplo de referencia 34 puede prepararse según el método 2 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación:

- A una disolución de ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (110 mg, 0,711 mmol), HATU (271 mg, 0,711 mmol) y HOBr (54,5 mg, 0,356 mmol) en DMF (0,9 ml) se le añadió una suspensión de (E)-1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(2-amino-7-(3-isopropoxipropoxi)-1H-benzo[d]-imidazol-5-carboxamida) (151 mg, 0,237 mmol) y TEA (0,20 ml, 1,4 mmol) en DMF (3,8 ml). Después de agitar a TA durante la noche, se diluyó la reacción con agua, se extrajo con EtOAc (2X) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera y se concentraron. Se purificó el residuo resultante

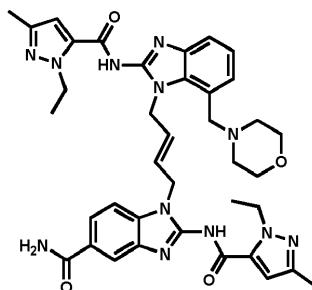
sobre gel de sílice (columna Isco Rf de 40 g), eluyendo con el 0-20 % de MeOH en DCM para producir la base libre del compuesto del título (105 mg, 0,116 mmol, rendimiento del 49 %) como un sólido amarillo pálido. Una porción de este material (80 mg, 0,088 mmol) se disolvió en MeOH (2 ml) y DCM (2 ml) y se trató con HCl 4 N en dioxano (0,044 ml, 0,18 mmol). Después de 5 min, se añadió la reacción a MeCN (precipitó una cantidad muy pequeña de sólido), y 5 se concentró la mezcla. Se trituró el residuo resultante con EtOAc para dar el compuesto del título (68 mg, 0,069 mmol, rendimiento del 79 %) como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (s. a., 2 H), 7,65 (d, J=1,01 Hz, 2 H), 7,35 (s. a., 2 H), 7,30 (d, J=1,01 Hz, 2 H), 6,55 (s, 2 H), 5,83 (s. a., 2 H), 4,94 (s. a., 4 H), 4,54 (q, J=7,10 Hz, 4 H), 4,00 (t, J=6,21 Hz, 4 H), 3,32 - 3,41 (m, 2 H), 3,21 - 3,31 (m, 4 H), 2,13 (s, 6 H), 1,69 (t, J=6,21 Hz, 4 H), 1,29 (t, J=7,10 Hz, 6 H), 0,98 (d, J=6,08 Hz, 12 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 1,10 min, [M/2+H]⁺ = 455,5857.

10

Ejemplo de referencia 35

(E)-2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(morpholinometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético

15



El ejemplo de referencia 35 puede prepararse según una combinación de los métodos 2 y 3 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación:

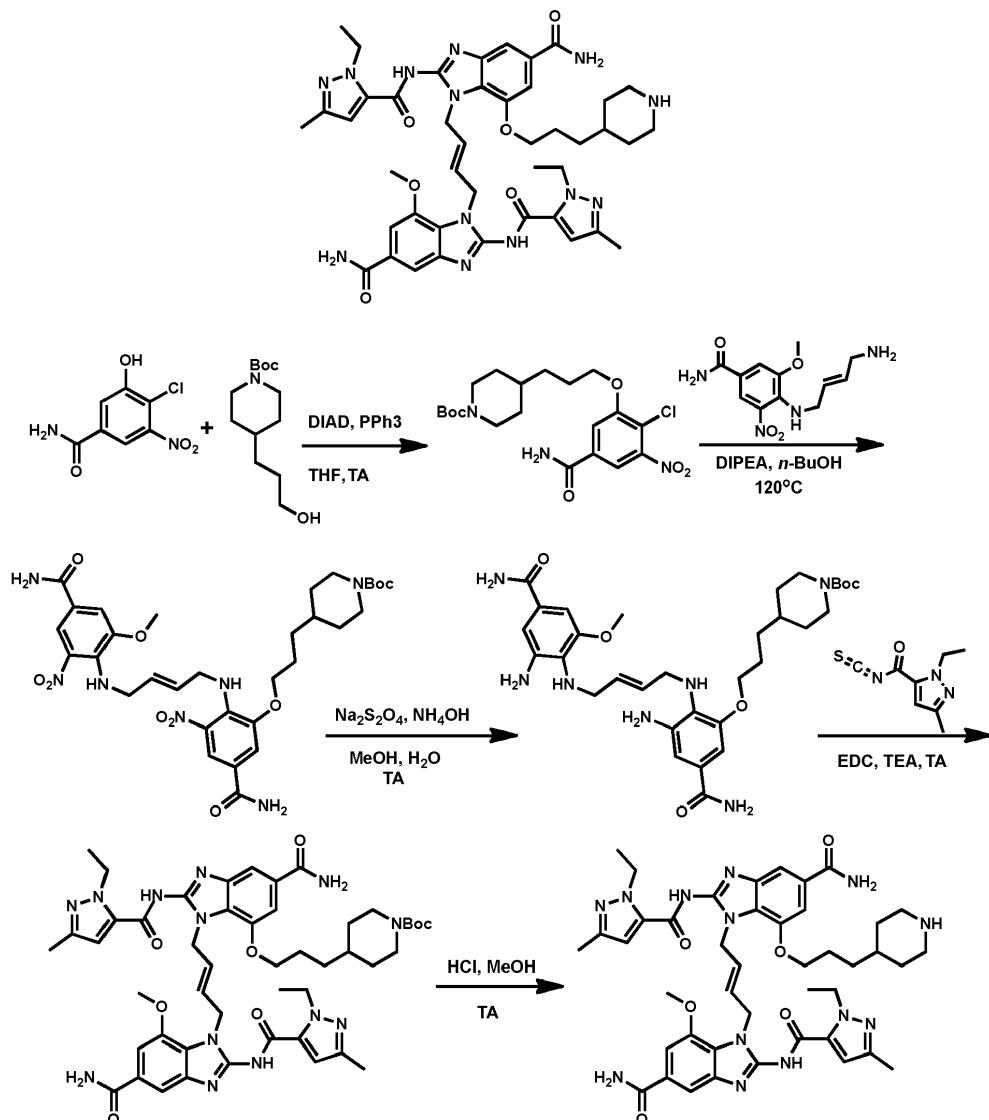
Una mezcla de ácido 1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (117 mg, 0,760 mmol), HATU (347 mg, 0,912 mmol) y DIEA (0,319 ml, 1,824 mmol) en DMF (6 ml) se agitó a TA. Después de 30 min, se añadió (E)-2-amino-1-(4-(2-amino-7-(morpholinometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (140 mg, 0,304 mmol), y 25 se agitó la reacción a 50 °C durante la noche. Se añadió agua, y se recogió el sólido resultante mediante filtración y se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 12 μmol, rendimiento del 3,9 %) como un sólido gris. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,98 (s. a., 2 H), 10,59 (s. a., 1 H), 7,91 - 8,01 (m, 2 H), 7,74 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,64 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,42 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,24 - 7,39 (m, 3 H), 6,56 (d, J=5,6 Hz, 2 H), 5,93 (d, J=16 Hz, 2 H), 5,38 - 5,50 (m, 2 H), 5,10 (s. a., 2 H), 4,79 (s. a., 2 H), 4,48 - 4,55 (m, 4 H), 3,69 - 3,85 (m, 4 H), 3,03 - 3,32 (m, 4 H), 2,13 (s, 6 H), 1,21 - 1,40 (m, 6 H); CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,328 min, [M+H]⁺ = 733,2

30

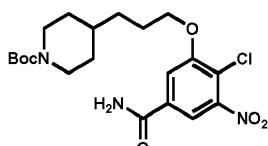
Ejemplo de referencia 36

(E)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-(piperidin-4-il)propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, clorhidrato

35



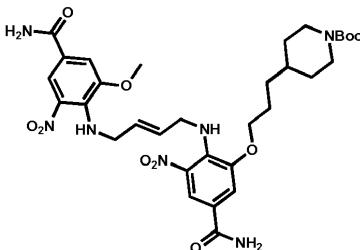
Etapa 1: 4-(3-(5-carbamoyl-2-chloro-3-nitrofenoxi)propil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



5

Se mezclaron 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzamida (1 g, 4,62 mmol), 4-(3-hidroxipropil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,348 g, 5,54 mmol) y trifenilfosfina (2,059 g, 7,85 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C, y luego se añadió (E)-diazeno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (1,545 ml, 7,85 mmol). Se mantuvo la reacción a TA durante 16 h, luego se concentró la disolución amarilla y se repartió el residuo entre NaHCO₃ ac. sat. y EtOAc. Se lavó la fase orgánica mediante salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta un residuo amarillo. Se purificó este residuo mediante Isco CombiFlash (el 10 %-50 % de (EtOAc/EtOH 3:1)/hexano, con NH₄OH al 2 %; columna RediSep de 40 g). Se combinaron las fracciones recogidas que contenían el producto y se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (2,83 g, puro al 61 %, 3,91 mmol, rendimiento del 85 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,29 (s, 1 H), 8,04 (d, J=1,77 Hz, 1 H), 7,87 (d, J=1,52 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 4,22 (t, J=6,34 Hz, 2 H), 3,93 (d, J=10,90 Hz, 2 H), 2,68 (s. a., 2 H), 1,77 - 1,88 (m, 2 H), 1,67 (d, J=11,41 Hz, 2 H), 1,47 (s. a., 1 H), 1,34 - 1,42 (m, 11 H), 0,89 - 1,05 (m, 2 H); CLEM (Método de CLEM K): Rt = 1,25 min, [M-100]⁺ = 342,0.

Etapa 2: (E)-4-(3-(5-carbamoil-2-((4-((4-carbamoil-2-metoxi-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-3-nitrofenoxi)propil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

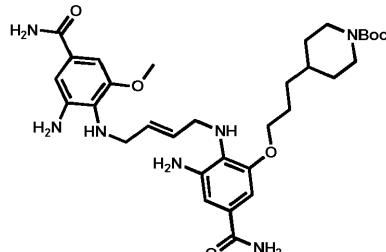


5

Se suspendió (E)-4-((4-aminobut-2-en-1-il)amino)-3-metoxi-5-nitrobenzamida, sal de ácido trifluoroacético (1 g, 2,54 mmol) en n-butanol (10 ml) a TA, y luego se añadieron DIPEA (2,66 ml, 15,22 mmol) y 4-(3-(5-carbamoil-2-cloro-3-nitrofenoxi)propil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,021 g, 2,79 mmol). Entonces se mantuvo la mezcla de reacción a 120 °C durante 48 h, luego se enfrió la mezcla de reacción hasta TA. Se recogió el sólido marrón mediante filtración, y se purificó mediante Isco CombiFlash (el 20 % - 80 % de (EtOAc/EtOH 3:1)/hexano, con NH₄OH al 2 %; columna RediSep de 40 g). Se combinaron las fracciones recogidas que contenían el producto y se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido rojo (204 mg, rendimiento del 12 %). CLEM (Método de CLEM K): Rt = 1,25 min, [M-100]⁺ = 586,2.

15

Etapa 3: (E)-4-(3-(3-amino-2-((4-((2-amino-4-carbamoil-6-metoxifenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-5-carbamoilfenoxi)propil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

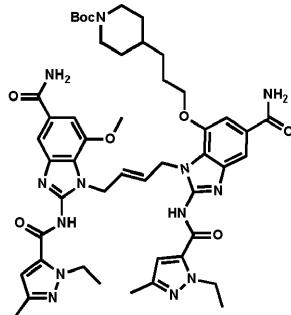


20

Se disolvió hidrosulfito de sodio (609 mg, 2,97 mmol) en H₂O (5 ml) a ta, y entonces se añadió esta disolución a una disolución en agitación de (E)-4-(3-(5-carbamoil-2-((4-((4-carbamoil-2-metoxi-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-3-nitrofenoxi)propil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (204 mg, 0,297 mmol) e hidróxido de amonio (0,799 ml, 5,95 mmol) en 20 ml de MeOH. Entonces se mantuvo la mezcla de reacción a TA durante 2 h, luego se filtró la mezcla y se concentró parcialmente el filtrado para eliminar el MeOH. Se repartió la mezcla acuosa amarilla resultante entre NaHCO₃ sat. (ac.) y EtOAc. Se lavó la fase orgánica mediante salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó mediante Isco CombiFlash (el 2 %-20 % de MeOH/CH₂Cl₂, el 10 % de TEA en MeOH; columna RediSep de 40 g). Se combinaron las fracciones recogidas que contenían el producto y se concentraron para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (77 mg, rendimiento del 42 %). ¹H-RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 6,94 (t, J=2,15 Hz, 2 H), 6,89 (dd, J=4,56, 1,77 Hz, 2 H), 5,74 (d, J=4,56 Hz, 2 H), 4,05 (d, J=13,43 Hz, 2 H), 3,96 (t, J=6,34 Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,52 - 3,62 (m, 4 H), 2,62 - 2,83 (m, 2 H), 1,77 - 1,88 (m, 2 H), 1,71 (d, J=11,91 Hz, 2 H), 1,35 - 1,52 (m, 12 H), 0,99 - 1,16 (m, 2 H). CLEM (Método de CLEM K): Rt = 0,64 min, [M+H]⁺ = 626,3.

35

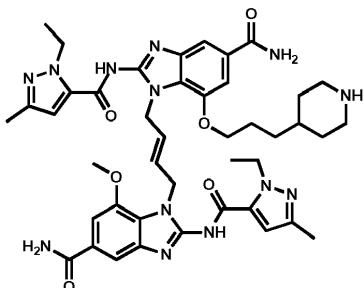
Etapa 4: (E)-4-(3-((5-carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-oxi)propil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se disolvió (E)-4-(3-(3-amino-2-((4-((2-amino-4-carbamoil-6-metoxifenil)amino)but-2-en-1-il)amino)-5-carbamoilfenoxi)propil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (77 mg, 0,123 mmol) en DMF (3 ml) a 0 °C, y luego se añadió isotiocianato de 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo (0,308 ml, 0,123 mmol). Entonces se mantuvo la mezcla de reacción a 0 °C durante 15 min. Luego se añadieron EDC (28,3 mg, 0,148 mmol) y TEA (0,043 ml, 0,308 mmol) a la mezcla de reacción. Entonces se mantuvo la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo amarillo sobre gel de sílice (el 20 %-50 % de MeOH/CH₂Cl₂, el 10 % de TEA en MeOH; columna RediSep de 40 g). Se combinaron las fracciones recogidas que contenían el producto y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (87 mg, rendimiento del 52 %). CLEM (Método de CLEM K): Rt = 1,11 min, [M+H]⁺ = 948,3.

Ejemplo de referencia 36

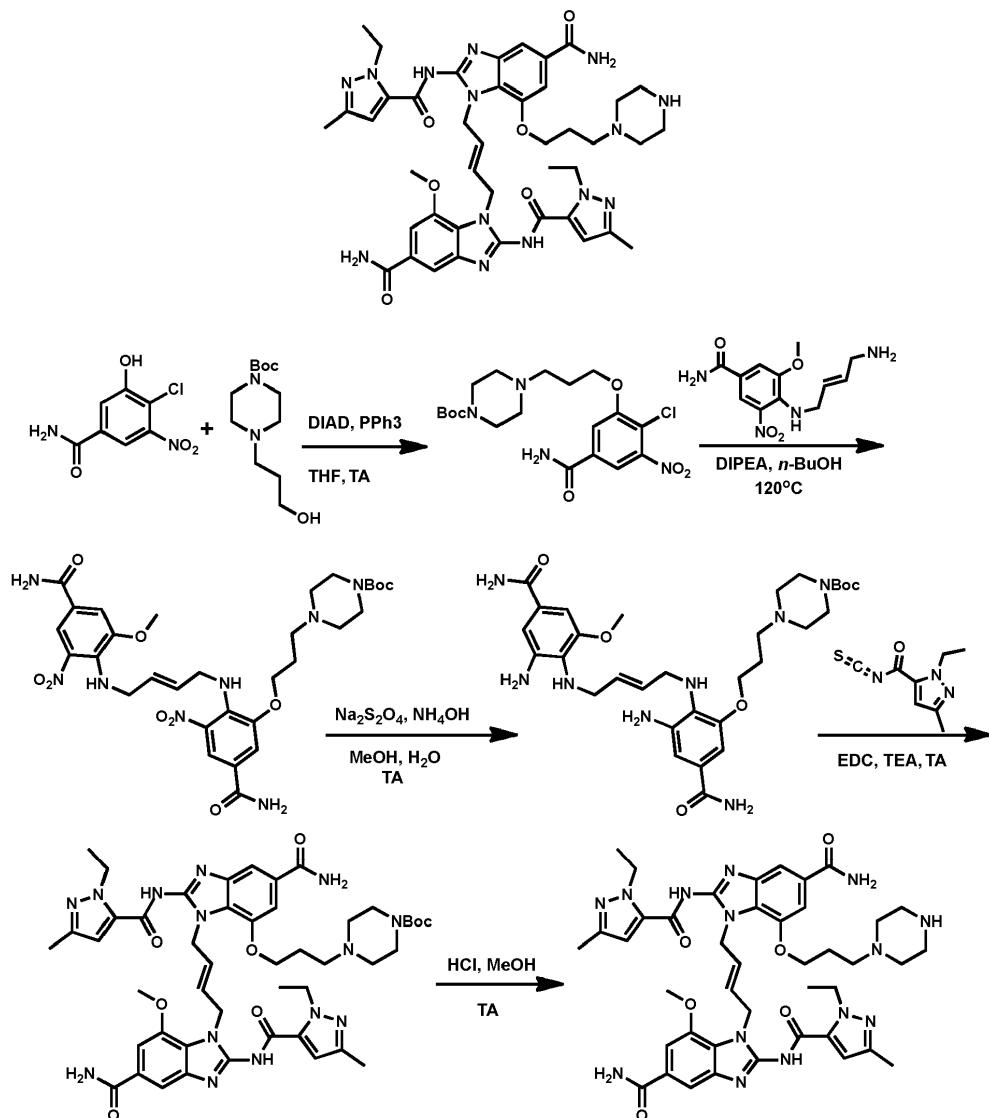
(E)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-(piperidin-4-il)propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, clorhidrato



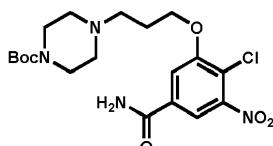
Etapa 5: Se suspendió (E)-4-(3-((5-carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (87 mg, 0,092 mmol) en MeOH (40 ml), y se añadió HCl (4 N en 1,4-dioxano) (0,575 ml, 2,30 mmol). Se mantuvo la mezcla de reacción a TA durante 48 h, luego se concentró la mezcla y se purificó el residuo mediante HPLC (columna XSELECT CSH C18, 150 mm X 30 mm de d. i., diámetro de empaquetamiento de 5 um, el 15 % - 85 % de bicarbonato de amonio 10 mM en agua con acetonitrilo). Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron parcialmente y se recogió el precipitado blanco para producir el compuesto del título como un sólido blanco (30 mg, rendimiento del 37 %). ¹H-RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,57 (s, 1 H), 7,63 (d, J=1,01 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 5,85 (s. a., 2 H), 5,03 (s. a., 4 H), 4,54 - 4,73 (m, 4 H), 3,81 (t, J=6,46 Hz, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,23 (d, J=12,93 Hz, 2 H), 2,72 - 2,85 (m, 2 H), 2,24 (d, J=12,17 Hz, 6 H), 1,74 (d, J=13,69 Hz, 2 H), 1,12 - 1,54 (m, 13 H). CLEM (Método de CLEM K): Rt = 0,72 min, [M+H]⁺ = 848,6.

Ejemplo de referencia 37

(E)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

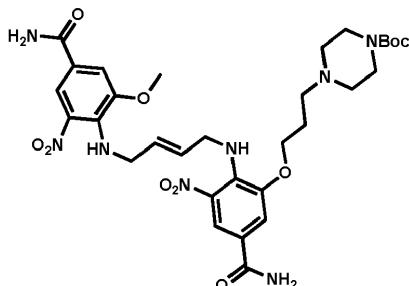


5 **Etapa 1: 4-(3-(5-carbamoyl-2-cloro-3-nitrofenoxi)propil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo**



Se mezclaron trifenilfosfina (2,059 g, 7,85 mmol), 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,692 g, 6,93 mmol) y (E)-diazeno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (1,587 g, 7,85 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C, y luego se añadió 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzamida (1 g, 4,62 mmol). Se mantuvo la disolución de reacción a TA durante 16 h, luego se repartió la disolución de reacción marrón entre NaHCO₃ sat. (ac.) y EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (el 20 %-80 % de (EtOAc/EtOH 3:1)/hexano, con el 2 % de NH₄OH; columna RediSep de 330 g). Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido blanco (970 mg, rendimiento del 47 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,30 (s, 1 H), 8,05 (d, J=1,77 Hz, 1 H), 7,88 (d, J=1,77 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 4,28 (t, J=6,21 Hz, 2 H), 3,31 (s. a., 4 H), 2,48 (t, J=7,10 Hz, 2 H), 2,33 (t, J=4,94 Hz, 4 H), 1,96 (t, J=6,59 Hz, 2 H), 1,40 (s, 9 H). CLEM (Método de CLEM K): Rt = 0,69 min, [M+H]⁺ = 443,4.

Etapa 2: (E)-4-(3-(5-carbamoyl-2-((4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-methoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)amino)-3-nitrofenoxi)propil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

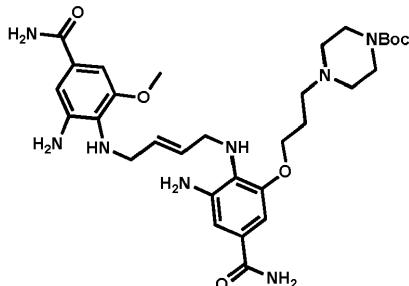


5

Se disolvió (E)-1-(4-aminobut-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-methoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, 2 clorhidrato (242 mg, 0,499 mmol) en n-butanol (10 ml) a TA, y luego se añadió DIPEA (0,476 ml, 2,72 mmol), seguido por 4-(3-(5-carbamoyl-2-cloro-3-nitrofenoxi)propil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (201 mg, 0,454 mmol). Se mantuvo la mezcla de reacción a 120 °C durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se recogió el sólido rojo mediante filtración (296 mg, rendimiento del 73 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,14 (d, J=1,77 Hz, 1 H), 8,00 (s. a., 2 H), 7,84 (t, J=6,46 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,30 - 7,41 (m, 3 H), 6,59 (s, 1 H), 5,61 - 5,87 (m, 2 H), 4,89 (d, J=5,58 Hz, 2 H), 4,58 (q, J=7,35 Hz, 2 H), 4,14 (s. a., 2 H), 3,89 (t, J=6,34 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,25 (s. a., 4 H), 2,27 (t, J=6,72 Hz, 2 H), 2,21 (s. a., 4 H), 2,16 (s, 3 H), 1,75 (d, J=6,08 Hz, 2 H), 1,39 (s, 9 H) 1,23 - 1,35 (m, 3 H). CLEM (Método de CLEM K): Rt = 0,78 min, [M+H]⁺ = 818,4.

10

Etapa 3: (E)-4-(3-(3-amino-5-carbamoyl-2-((4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-methoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)amino)fenoxy)propil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



15

Se disolvió hidrosulfito de sodio (371 mg, 1,81 mmol) en H₂O (2 ml) a TA, y luego se añadió una disolución de (E)-4-(3-(5-carbamoyl-2-((4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-methoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)amino)-3-nitrofenoxi)propil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (296 mg, 0,362 mmol) e hidróxido de amonio (0,486 ml, 3,62 mmol) en 5 ml de MeOH. Se mantuvo la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h, luego se filtró la mezcla de reacción y se concentró parcialmente el filtrado para eliminar el MeOH. Entonces se extrajo la mezcla amarilla resultante con EtOAc 3 veces, se combinaron los extractos orgánicos y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (114 mg, rendimiento del 40 %). ¹H-RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,60 (d, J=1,27 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=1,27 Hz, 1 H), 6,81 (d, J=1,77 Hz, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 6,59 (d, J=1,77 Hz, 1 H), 5,74 - 5,84 (m, 1 H), 5,53 - 5,65 (m, 1 H), 4,12 (q, J=7,18 Hz, 2 H), 3,84 - 3,91 (m, 3 H), 3,61 - 3,71 (m, 4 H), 3,38 (s. a., 4 H), 2,31 - 2,36 (m, 6 H), 2,26 (s, 3 H), 2,03 (s, 2 H), 1,68 - 1,78 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H), 1,42 (t, J=7,10 Hz, 3 H). CLEM (Método de CLEM K): Rt = 0,65 min, [M+H]⁺ = 788,5.

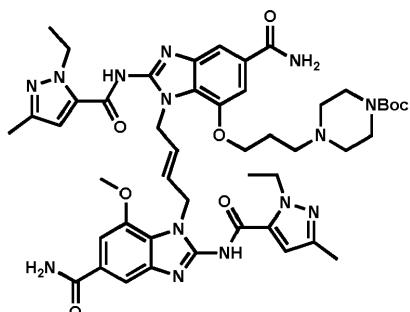
20

Etapa 4: (E)-4-(3-((5-carbamoyl-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-methoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)propil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

25

30

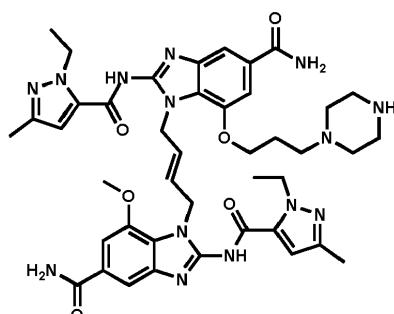
35



Se disolvió (E)-4-(3-(3-amino-5-carbamoyl-2-((4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-methoxy-1H-benzod[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)amino)propyl)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (114 mg, 0,145 mmol) en 5 DMF (10 ml) a 0 °C, y luego se añadió isotiocianato de 1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-carbonilo (0,362 ml, 0,145 mmol). Se mantuvo la mezcla de reacción a 0 °C durante 15 min, luego se añadieron TEA (0,050 ml, 0,362 mmol) y EDC (33,3 mg, 0,174 mmol) a la mezcla de reacción. Se mantuvo la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Entonces se añadió la mezcla de reacción a una disolución en agitación de NaHCO₃ sat. (ac). Se recogió el precipitado blanco resultante mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (103 mg, rendimiento del 75 %). CLEM (Método de CLEM K): Rt = 0,82 min, [M+H]⁺ = 950,5.

Ejemplo de referencia 37

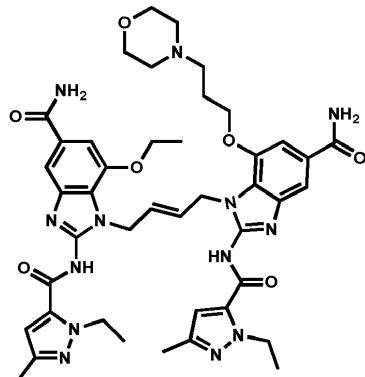
(E)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-methoxy-1H-benzod[d]imidazol-5-carboxamida



Etapa 5: Se disolvió (E)-4-(3-(5-carbamoyl-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-methoxy-1H-benzod[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzod[d]imidazol-7-il)oxi)propyl)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (103 mg, 0,109 mmol) en MeOH (2 ml) y DCM (2 ml), y luego se añadió HCl (4 N en 1,4-dioxano) (0,271 ml, 1,085 mmol). Se mantuvo la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Entonces se añadió DMSO (2 ml) a la mezcla de reacción, y se filtró esta mezcla y se concentró el filtrado y se purificó mediante HPLC (columna XSELECT CSH C18, 150 mm X 30 mm de d. i., diámetro de empaquetamiento de 5 um, el 20 30 % - 85 % de bicarbonato de amonio 10 mM en agua con acetonitrilo). Se combinaron las fracciones limpias después de la HPLC y se concentraron parcialmente para producir el compuesto del título como un precipitado blanco (25 mg, rendimiento del 27 %). ¹H-RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,57 (d, J=16,48 Hz, 2 H), 7,14 - 7,30 (m, 2 H), 6,50 - 6,70 (m, 2 H), 5,81 (d, J=3,04 Hz, 2 H), 4,99 (s. a., 4 H) 4,50 - 4,69 (m, 4 H) 3,86 (t, J=5,70 Hz, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 2,81 (t, J=4,69 Hz, 4 H) 2,32 - 2,36 (m, 6 H) 2,20 (d, J=12,93 Hz, 6 H), 1,70 (s. a., 2 H), 1,25 - 1,45 (m, 6 H). CLEM (Método de CLEM K): Rt = 0,67 min, [M+H]⁺ = 849,8.

Ejemplo de referencia 38

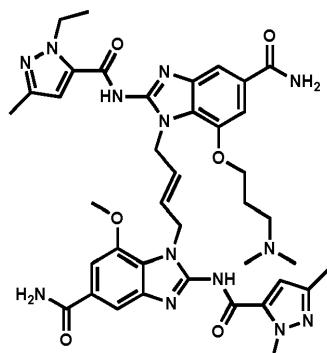
(E)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-etoxy-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzod[d]imidazol-5-carboxamida



El ejemplo de referencia 38 puede prepararse según el método 20 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: se disolvió (E)-1-(4-((2-amino-4-carbamoyl-6-(3-morpholinopropoxi)fenil)amino)but-2-en-1-il)-7-etoxy-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (46 mg, 0,065 mmol) en DMF (655 ul) a 0 °C, y luego se añadió isotiocianato de 1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo (196 ul, 0,079 mmol). Se mantuvo la disolución de reacción a 0 °C durante 15 min, luego se añadieron EDC (15,06 mg, 0,079 mmol) y TEA (22,81 ul, 0,164 mmol) y se mantuvo la disolución de reacción a TA. Despues de 16 h, se concentró la reacción y se purificó el residuo amarillo mediante HPLC (columna XSELECT CSH C18, 150 mm X 30 mm de d. i., diámetro de empaquetamiento de 5 um, el 15 % - 55 % de bicarbonato de amonio 10 mM en agua con acetonitrilo). Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (19,2 mg, rendimiento del 34 %). ¹H-RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,62 (d, J=1,27 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=1,27 Hz, 1 H), 7,24 (d, J=1,27 Hz, 1 H), 7,20 (d, J=1,27 Hz, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 5,78 (d, J=3,30 Hz, 2 H), 5,01 (d, J=2,79 Hz, 4 H), 4,63 (q, J=7,10 Hz, 4 H), 3,86 - 4,08 (m, 6 H), 3,69 - 3,81 (m, 2 H), 3,37 (s. a., 2 H), 3,16 - 3,23 (m, 2 H), 2,97 - 3,13 (m, 2 H), 2,23 (s, 6 H), 1,96 - 2,04 (m, 2 H), 1,39 (t, J=7,10 Hz, 6 H), 1,15 (t, J=6,97 Hz, 3 H). CLEM (Método de CLEM K): Rt = 0,76 min, [M+H]⁺ = 864,5.

Ejemplo de referencia 39

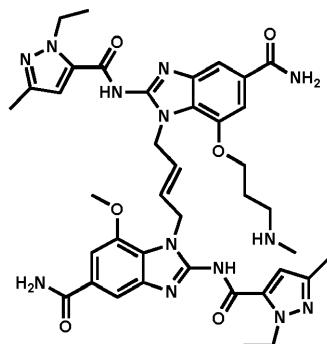
(E)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-(3-(dimetilamino)propoxi)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, 2 clorhidrato



A una disolución de (E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, clorhidrato (150 mg, 0,184 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió TEA (0,20 ml, 1,435 mmol). Se enfrió la disolución hasta 0 °C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (42,0 mg, 0,367 mmol) a esta temperatura. Se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 1 h, luego se añadió entonces otro 1 eq. de cloruro de metanosulfonilo (21,0 mg, 0,183 mmol), y se continuó la reacción a 0 °C durante 1 h. Entonces se añadió K₂CO₃ (127 mg, 0,918 mmol) a la mezcla de reacción seguido por 1 ml de dimetilamina (2 M en THF, 2,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C en un tubo sellado durante 2 horas, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente, y se purificó el material en bruto mediante HPLC dirigida por masa. Se realizó el análisis de HPLC en una columna XSELECT SCH C18. Condición de disolventes: A=bicarbonato de amonio 10 mM en H₂O ajustado a pH 10 con amoniaco, B= MeCN, % de B: 15-55. Se recogieron los picos de PM deseado. Se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en 1 ml de MeOH. Se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 10 min. Se eliminó el disolvente y se lavó el sólido con etil éter (5 ml X 2) para proporcionar el compuesto del título (76 mg, 0,082 mmol,

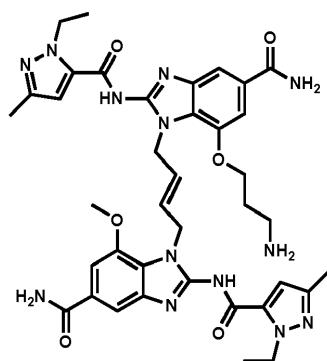
rendimiento del 44,7 %). ^1H -RMN (DMSO-d₆, 600 MHz): δ (ppm) 12,89 (s a, 2H), 10,18-10,41 (m, 1H), 7,96-8,04 (m, 2H), 7,66 (d, J=10,0 Hz, 2H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 6,53 (d, J=2,8 Hz, 2H), 5,82 (dt, J=15,5, 5,3 Hz, 1H), 5,71 (dt, J=15,4, 5,6 Hz, 1H), 4,85-4,98 (m, 4H), 4,52 (quin, J=6,5 Hz, 4H), 3,96-4,04 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,00-3,09 (m, 2H), 2,66 (d, J=4,8 Hz, 6H), 2,11 (d, J=4,4 Hz, 6H), 1,85-2,03 (m, 2H), 1,20-1,32 (m, 6H); Método de CLEM K: Rt = 0,67 min, [M+H]⁺ = 808,5.

5 **Ejemplo de referencia 40**
10 **(E)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-(metilamino)propoxi)-1H-
benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-
5-carboxamida, 2 clorhidrato**



15 A una disolución de (E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxi)-1H-
benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-methoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-
carboxamida, clorhidrato (100 mg, 0,122 mmol) se le añadió TEA (0,102 ml, 0,734 mmol). Se enfrió la disolución hasta
0 °C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (28,0 mg, 0,245 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h,
luego se añadió entonces otro 1 eq. de MsCl, y se continuó la reacción a 0 °C durante 2 h. Entonces se añadió K₂CO₃
(85 mg, 0,612 mmol) a la mezcla de reacción seguido por 1 ml de metanamina (2 M en THF, 2,0 mmol). Se agitó la
mezcla de reacción a 80 °C en un tubo sellado durante 2 h, entonces se permitió que la mezcla de reacción se enfriara
hasta TA y se filtró. Se purificó el filtrado en bruto mediante HPLC dirigida por masa. Se realizó el análisis de HPLC
en una columna XSELECT SCH C18. Condición de disolventes: A=bicarbonato de amonio 10 mM en H₂O ajustado a
pH 10 con amoniaco, B = MeCN, % de B: 15-55. Se recogieron los picos de PM deseado y se eliminó el disolvente.
20 Se disolvió el material en 2 ml de MeOH, y se añadió 1 ml de HCl 4 N en dioxano. Se agitó la mezcla a TA durante 15
min, luego se concentró para proporcionar el compuesto del título (33 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 30,2 %). ^1H -
RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,90(s. a., 1 H), 8,79 (s. a., 2 H) 8,03 (s. a., 2 H) 7,66 (d, J=7,10 Hz, 2 H) 7,26 -
7,48 (m, 4 H) 6,52 (s, 2 H) 5,68 - 5,90 (m, 2 H) 4,92 (dd, J=17,24, 4,06 Hz, 4 H) 4,52 (q, J=6,76 Hz, 4 H) 4,09 (t, J=5,58
Hz, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 2,90 (d, J=5,58 Hz, 2 H) 2,46 (t, J=5,32 Hz, 3 H) 2,11 (s, 6 H) 1,88 - 2,01 (m, 2 H) 1,27 (t, J=6,97
Hz, 6 H); Método de CLEM K: Rt = 0,66 min, [M+H]⁺ = 794,4.

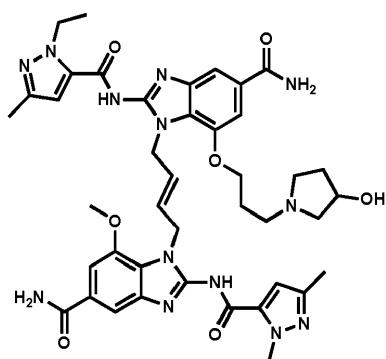
25 **Ejemplo de referencia 41**
30 **(E)-7-(3-Aminopropoxi)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-methoxy-1H-
benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-
carboxamida, sal de ácido 2 trifluoroacético**



A una disolución de (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, 2 clorhidrato (100 mg, 0,117 mmol) se le añadió TEA (0,049 ml, 0,351 mmol). Se enfrió la disolución hasta 0 °C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,014 ml, 0,176 mmol) y se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta TA y se agitó a TA durante 1 h. Entonces se añadieron otros 0,5 eq. de MsCl y se agitó a TA durante 2 h, luego se añadieron otros 0,5 eq. de MsCl y se agitó la reacción durante otra 1 h. Entonces se añadió K₂CO₃ (81 mg, 0,586 mmol) a la mezcla de reacción seguido por amoniaco 7 M en MeOH (0,167 ml, 1,171 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 50 °C en un tubo sellado durante la noche. Entonces se filtró la reacción y se purificó el filtrado en bruto mediante HPLC dirigida por masa para proporcionar el compuesto del título (15,6 mg, 13,2 %). Se realizó el análisis de HPLC en una columna XSELECT SCH C18. Condición de disolventes: A=H₂O (TFA al 0,1 %), B= MeCN (TFA al 0,1 %), % de B: 15-55. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,86 (s. a., 1 H), 7,99 (s. a., 2 H), 7,76 (s. a., 2 H), 7,65 (dd, J=6,21, 0,89 Hz, 2 H), 7,40 (s. a., 2 H), 7,28 - 7,36 (m, 2 H), 6,51 (d, J=8,87 Hz, 2 H), 5,72 - 5,88 (m, 4 H), 4,91 (dd, J=9,50, 4,44 Hz, 4 H), 4,43 - 4,59 (m, 4 H), 4,10 (t, J=5,96 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 2,83 - 2,97 (m, 2 H), 2,11 (d, J=5,07 Hz, 6 H), 1,90 (quin, J=6,40 Hz, 2 H), 1,26 (td, J=7,10, 4,82 Hz, 6 H); Método de CLEM K: Rt = 0,65 min, [M+H]⁺= 780,5.

Ejemplo de referencia 42

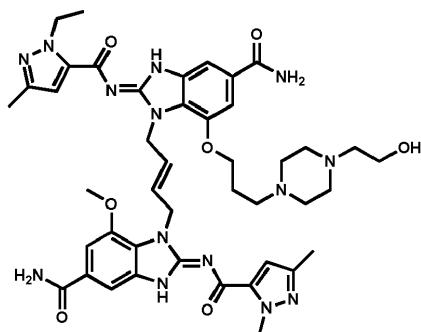
(E)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



A una disolución de (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, 2 clorhidrato (100 mg, 0,117 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió TEA (71,1 mg, 0,703 mmol). Se enfrió la disolución hasta 0 °C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (26,8 mg, 0,234 mmol) a esta temperatura. Se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 45 min. Entonces se añadió otro 1 eq. de MsCl (13,5 mg), se continuó agitando a 0 °C durante 2 h. Entonces se añadió K₂CO₃ (97 mg, 0,703 mmol) a la mezcla de reacción seguido por pirrolidin-3-ol (102 mg, 1,17 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C en un tubo sellado durante 1 h, luego se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta TA y se filtró la mezcla de reacción. Se purificó el filtrado en bruto mediante HPLC dirigida por masa para proporcionar el compuesto del título (56,6 mg, 0,063 mmol, rendimiento del 54,0 %). Se realizó el análisis de HPLC en una columna XSELECT SCH C18. Condición de disolventes: A=bicarbonato de amonio 10 mM en H₂O ajustado a pH 10 con amoniaco, B = MeCN, % de B: 15-55. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,84 (s. a., 2 H) 7,92 - 8,06 (m, 2 H) 7,61 - 7,69 (m, 2 H) 7,23 - 7,44 (m, 4 H) 6,46 - 6,61 (m, 2 H) 5,72 - 5,96 (m, 2 H) 4,91 (dd, J=13,05, 4,18 Hz, 4 H) 4,67 (s. a., 1 H) 4,52 (q, J=7,18 Hz, 4 H) 4,12 (s. a., 1 H) 3,97 (t, J=5,96 Hz, 2 H) 3,35 (s. a., 2 H) 2,54 - 2,65 (m, 1 H) 2,33 - 2,47 (m, 4 H) 2,26 (s. a., 2 H) 2,12 (d, J=8,36 Hz, 6 H) 1,81 - 1,96 (m, 1 H) 1,60 - 1,76 (m, 2 H) 1,46 (dd, J=8,24, 4,69 Hz, 1 H) 1,19 - 1,37 (m, 6 H); Método de CLEM K: Rt = 0,72 min, [M+H]⁺= 850,9.

Ejemplo de referencia 43

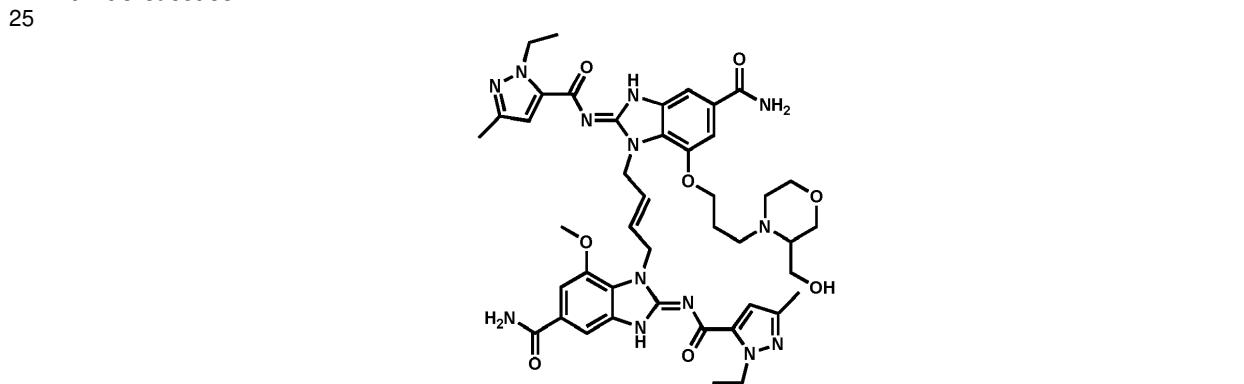
(E)-1-((E)-4-((E)-5-Carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



A una disolución de (E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-methoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, clorhidrato (80 mg, 0,098 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió TEA (0,136 ml, 0,979 mmol) a TA. Se agitó la disolución a TA durante 15 min, luego se añadió anhídrido metanosulfónico (51,1 mg, 0,294 mmol) a esta temperatura. Se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 45 min. Entonces se añadió K_2CO_3 (200 mg, 1,447 mmol) a la mezcla de reacción seguido por 2-(piperazin-1-il)etan-1-ol (127 mg, 0,979 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C en un tubo sellado durante 1 h y a 50 °C durante la noche, luego se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta TA y se filtró. Se purificó el filtrado en bruto mediante HPLC dirigida por masa. Se recogieron los picos de PM deseado. Se eliminó el disolvente para proporcionar el compuesto del título (45,1 mg, 0,051 mmol, rendimiento del 51,6 %). Se realizó el análisis de HPLC en una columna XSELECT SCH C18. Condición de disolventes: A=bicarbonato de amonio 10 mM en H_2O ajustado a pH 10 con amoniaco, B= MeCN, % de B: 15-55. 1H -RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,85 (s. a., 2 H) 7,98 (s. a., 2 H) 7,61 - 7,71 (m, 2 H) 7,21 - 7,45 (m, 4 H) 6,47 - 6,65 (m, 2 H) 5,75 - 5,92 (m, 2 H) 4,85 - 5,01 (m, 4 H) 4,48 - 4,65 (m, 4 H) 4,34 (s. a., 1 H) 3,91 (t, J=5,96 Hz, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,44 (q, J=6,08 Hz, 2 H) 2,18 - 2,39 (m, 10 H) 2,14 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,57 - 1,70 (m, 2 H) 1,29 (q, J=7,10 Hz, 6 H); Método de CLEM K: Rt = 0,66 min, [M+H]⁺= 893,4.

Ejemplo de referencia 44

(E)-1-((E)-4-((E)-5-Carbamoil-2-((1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-(3-hidroximetil)morfolino)propoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético 2



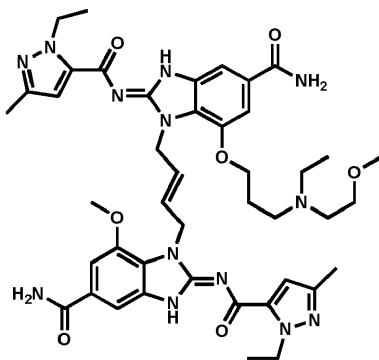
A una disolución de (E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-methoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, clorhidrato (100 mg, 0,122 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió TEA (0,20 ml, 1,435 mmol). Se enfrió la disolución hasta 0 °C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (28,0 mg, 0,245 mmol) a esta temperatura. Se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 1 h. Entonces se añadió otro 1 eq. de MsCl, se continuó agitando a 0 °C durante otras 3 h. Entonces se añadió K_2CO_3 (85 mg, 0,612 mmol) a la mezcla de reacción seguido por morfolin-3-ilmetanol (86 mg, 0,734 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 50 °C en un tubo sellado durante la noche, luego se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta TA y se filtró. Se purificó el filtrado en bruto mediante HPLC dirigida por masa para proporcionar el compuesto del título (13,1 mg, 9,66 %). Se realizó el análisis de HPLC en una columna XSELECT SCH C18. Condición de disolventes: A= H_2O (TFA al 0,1 %), B= MeCN (TFA al 0,1 %), % de B: 15-55. 1H -RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,49 - 13,47 (m, 1 H) 9,64 (s. a., 1 H) 7,99 (d, J=9,89 Hz, 2 H) 7,67 (d, J=7,60 Hz, 2 H) 7,40 (s. a., 2 H) 7,31 (d, J=8,11 Hz, 2 H) 6,54 (d, J=1,77 Hz, 2 H) 5,70 - 5,85 (m, 2 H) 4,80 - 5,01 (m, 6 H) 4,54 (dd, J=6,72, 3,68 Hz, 4 H) 3,84 - 4,13 (m, 5 H) 3,73 - 3,81 (m, 1 H) 3,54 - 3,66 (m, 2 H) 3,43 (d, J=11,91 Hz,

2 H) 2,91 - 3,32 (m, 5 H) 2,12 (d, $J=4,82$ Hz, 6 H) 1,89 (s. a., 2 H) 1,21 - 1,33 (m, 6 H); Método de CLEM K: Rt = 0,72 min, $[M+H]^+= 880,5$.

Ejemplo de referencia 45

5

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



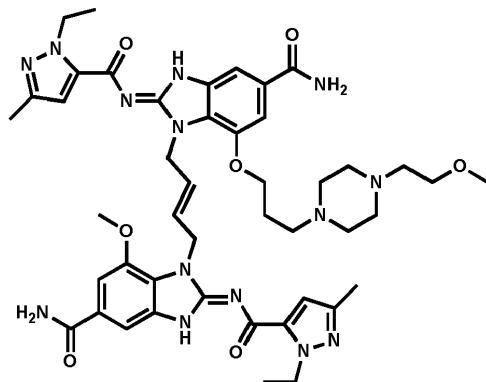
10

A una disolución de (E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, clorhidrato (100 mg, 0,122 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió TEA (0,171 ml, 1,224 mmol) a TA. Se añadió anhídrido metanosulfónico (42,6 mg, 0,245 mmol) a esta temperatura. Se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 1 h. Entonces se añadió otro 1 eq. de anhídrido metanosulfónico, se continuó agitando a TA durante 30 min. Entonces se añadió K_2CO_3 (169 mg, 1,224 mmol) a la mezcla de reacción seguido por N-etil-2-metoxietan-1-amina (126 mg, 1,224 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C en un tubo sellado durante 2 h, luego se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta TA y se filtró. Se purificó el filtrado en bruto mediante HPLC dirigida por masa (2 inyecciones). Se recogieron los picos de PM deseado y se eliminó el disolvente para proporcionar el compuesto del título (21,1 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 19,52 %). Se realizó el análisis de HPLC en una columna XSELECT SCH C18. Condición de disolvente: A=bicarbonato de amonio 10 mM en H_2O ajustado a pH 10 con amoniaco, B= MeCN, % de B: 15-55. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,81 (s. a., 2 H) 7,98 (s. a., 2 H) 7,59 - 7,71 (m, 2 H) 7,24 - 7,42 (m, 4 H) 6,46 - 6,61 (m, 2 H) 5,75 - 5,94 (m, 2 H) 4,92 (dd, $J=16,73, 4,06$ Hz, 4 H) 4,47 - 4,62 (m, 4 H) 3,96 (t, $J=5,83$ Hz, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 3,24 (t, $J=6,08$ Hz, 2 H) 3,11 (s, 3 H) 2,41 (t, $J=5,96$ Hz, 4 H) 2,34 (q, $J=7,10$ Hz, 2 H) 2,12 (d, $J=10,39$ Hz, 6 H) 1,55 - 1,66 (m, 2 H) 1,29 (q, $J=7,10$ Hz, 6 H) 0,82 (t, $J=6,97$ Hz, 3 H); Método de CLEM K: Rt = 0,69 min, $[M+H]^+= 866,4$.

Ejemplo de referencia 46

30

(E)-1-((E)-4-((E)-5-Carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)propoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido 3 trifluoroacético



35

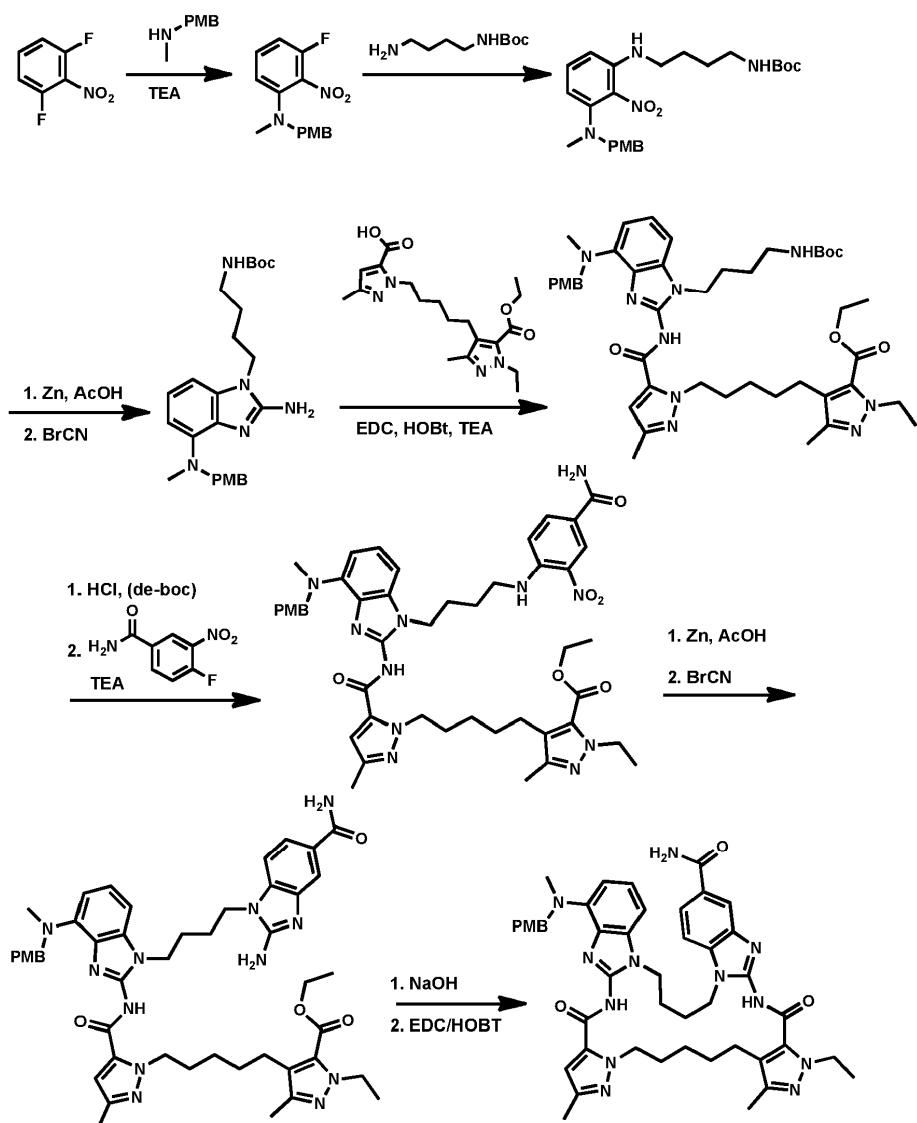
A una disolución de (E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-

carboxamida, clorhidrato (100 mg, 0,122 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió TEA (0,171 ml, 1,224 mmol). Se enfrió la disolución hasta 0 °C. Se añadió anhídrido metanosulfónico (42,6 mg, 0,245 mmol) a esta temperatura. Se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 1 h. Entonces se añadió otro 1 eq. de MsCl, se continuó agitando a 0 °C durante 2 h. Entonces se añadió K₂CO₃ (85 mg, 0,612 mmol) seguido por 1-(2-metoxietil)piperazina (176 mg, 1,224 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 50 °C en un tubo sellado durante la noche. Entonces se permitió que la reacción se enfriara hasta TA y se filtró. Se purificó el filtrado en bruto mediante HPLC dirigida por masa. Se recogieron los picos de PM deseado y se eliminó el disolvente para proporcionar el compuesto del título (39,6 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 25,9 %). Se realizó el análisis de HPLC en una columna XSELECT SCH C18. Condición de disolventes: A=H₂O (TFA al 0,1 %), B= MeCN (TFA al 0,1 %), % de B: 15-55. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,90 (s. a., 2 H) 8,00 (d, J=9,89 Hz, 2 H) 7,66 (s, 2 H) 7,40 (d, J=4,06 Hz, 2 H) 7,22 - 7,35 (m, 2 H) 6,53 (d, J=4,06 Hz, 2 H) 5,70 - 5,89 (m, 2 H) 4,91 (dd, J=9,63, 4,56 Hz, 4 H) 4,53 (dd, J=7,10, 3,55 Hz, 6 H) 3,94 - 4,04 (m, 3 H) 3,70 (s, 3 H) 3,60 (d, J=4,06 Hz, 2 H) 3,31 (s, 3 H) 3,09 - 3,25 (m, 5 H) 2,86 (s. a., 4 H) 2,12 (d, J=5,07 Hz, 6 H) 1,74 - 1,88 (m, 2 H) 1,28 (td, J=7,10, 3,30 Hz, 6 H); Método de CLEM K: Rt = 0,66 min, [M+H]⁺ = 907,4.

15 Ejemplo de referencia 47

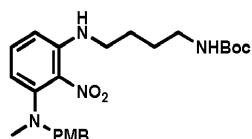
8-Etil-23-((4-metoxibencil)(metil)amino)-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3-carboxamida

20

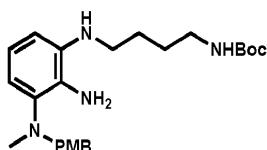


Etapa 1: 3-fluoro-N-(4-metoxibencil)-N-metil-2-nitroanilina

- 5 Una disolución de 1-(4-metoxifenil)-N-metilmelanamina (5,23 g, 34,6 mmol) en CHCl₃ (20 ml) se añadió a una disolución en agitación de 1,3-difluoro-2-nitrobenceno (5,5 g, 34,6 mmol) y TEA (5,78 ml, 41,5 mmol) en CHCl₃ (250 ml) a TA bajo N₂. Se agitó la mezcla a TA durante 30 min y luego se calentó hasta 50 °C durante la noche. Se añadió NaHCO₃ saturado, se separó la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa con DCM y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante 10 cromatografía en columna de sílice (el 0-12 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (8,5 g, 29,3 mmol, rendimiento del 85 %) como un aceite naranja. ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,29 - 7,34 (m, 1H) 7,20 (d, J = 8,28 Hz, 2H) 6,86 - 6,93 (m, 3H) 6,78 (t, J = 8,78 Hz, 1H) 4,29 (s, 2H) 3,82 (s, 3H) 2,80 (s, 3H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 1,28, [M+H]⁺ = 120,5.

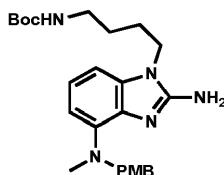
15 Etapa 2: (4-((3-((4-metoxibencil)(metil)amino)-2-nitrofenil)amino)-butil)carbamato de terc-butilo

- 20 A una disolución de 3-fluoro-N-(4-metoxibencil)-N-metil-2-nitroanilina (8,5 g, 29,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (60 ml) se le añadió (4-aminobutil)carbamato de terc-butilo (8,27 g, 43,9 mmol) a TA y se agitó la mezcla durante 10 min; entonces se añadió K₂CO₃ (8,09 g, 58,6 mmol) y se agitó la mezcla 80 °C durante la noche. Se enfrió la reacción hasta TA, se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó sucesivamente con agua (300 ml), LiCl al 5 % y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó el residuo resultante mediante 25 cromatografía en columna de sílice (el 0-30 % de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (10,68 g, 23,29 mmol, rendimiento del 80 %) como un aceite rojo. ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,09 - 7,28 (m, 3 H) 6,87 (d, J=7,53 Hz, 2 H) 6,40 (s. a., 1 H) 6,29 (d, J=7,03 Hz, 1 H) 4,57 (s. a., 1 H) 4,32 (s. a., 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,11 - 3,30 (m, 4 H) 2,77 (s. a., 3 H) 1,67 - 1,79 (m, 2 H) 1,55 - 1,67 (m, 2 H) 1,47 (s, 9 H). CLEM (Método de CLEM D): Rt = 1,37, [M+H]⁺ = 459,2.

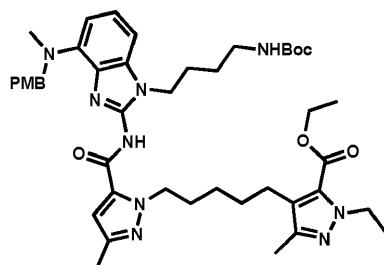
30 Etapa 3: (4-((2-amino-3-((4-metoxibencil)(metil)amino)fenil)amino)butil)carbamato de terc-butilo

- 35 Se añadió zinc (4,66 g, 71,3 mmol) en porciones a una disolución en agitación de (4-((3-((4-metoxibencil)(metil)amino)-2-nitrophenyl)amino)butyl)carbamato de terc-butilo (10,9 g, 23,77 mmol) en ácido acético (200 ml). Se agitó la mezcla durante 3 h y se añadió otra porción de zinc (4,66 g, 71,3 mmol). Se agitó la mezcla durante otros 30 min. Se separó el sólido por filtración y se concentró el filtrado a vacío. Se llevó el residuo a DCM (200 ml), se lavó con K₂CO₃ al 15 % y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y luego se concentró a vacío para dar el compuesto del título (9,95 g, 23,22 mmol, rendimiento del 98 %) como una espuma marrón que se usó para la siguiente etapa sin 40 purificación. ¹H-RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7,24 (d, J=8,53 Hz, 2 H) 6,85 (d, J=8,28 Hz, 2 H) 6,66 - 6,73 (m, 1 H) 6,57 - 6,63 (m, 1 H) 6,47 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 3,90 (s, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 3,13 (dt, J=13,30, 6,65 Hz, 4 H) 2,53 (s, 3 H) 1,58 - 1,76 (m, 4 H) 1,45 (s, 9 H). CLEM (Método de CLEM D): Rt = 1,00, [M+H]⁺ = 429,2.

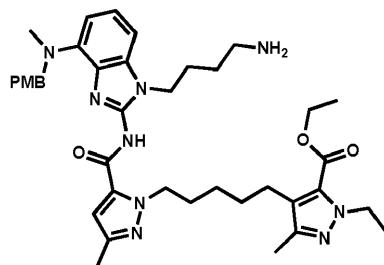
45 Etapa 4: (4-(2-amino-4-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)carbamato de terc-butilo, bromhidrato



- Se disolvió (4-((2-amino-3-((4-metoxibencil)(metil)amino)fenil)amino)butil)carbamato de terc-butilo (9,95 g, 23,22 mmol) en metanol (80 ml), se añadió bromuro de cianógeno (4,64 ml, 23,22 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 18 horas a TA, se concentró a vacío hasta ~1/4 del volumen original y se añadieron MeCN (50 ml) y tolueno (50 ml). Se concentró la mezcla hasta sequedad y se secó a vacío durante 16 h para proporcionar el compuesto del título (12,54 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido de color marrón oscuro. CLEM (Método de CLEM D): Rt = 1,04, [M+H]⁺ = 454,2.
- 10 **Etapa 5: 4-(5-((1-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)butil)-4-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo**

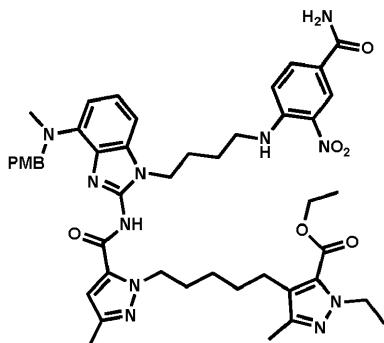


- 15 Una mezcla de ácido 1-(5-(5-(etoxicarbonil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)pentil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (1 g, 2,66 mmol), (4-(2-amino-4-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)butil)carbamato de terc-butilo, bromhidrato (1,704 g, 3,19 mmol), TEA (1,111 ml, 7,97 mmol), EDC (0,662 g, 3,45 mmol) y HOBt (0,610 g, 3,98 mmol) en NMP (25 ml) se agitó durante la noche a TA bajo nitrógeno. Se diluyó la reacción con EtOAc (100 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado, LiCl al 5 % y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó 20 el residuo mediante cromatografía en columna de sílice (el 0-45 % de EtOAc en DCM) para proporcionar el compuesto del título de etilo (1,3 g, 1,601 mmol, rendimiento del 60,3 %) como un sólido rosa. CLEM (Método de CLEM E): Rt = 1,56, [M+H]⁺ = 812,6.
- 25 **Etapa 6: 4-(5-((1-(4-aminobutil)-4-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo, 2 clorhidrato**



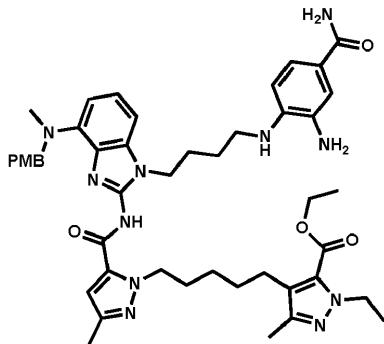
- 30 Se añadió HCl 4 N (2,232 ml, 8,93 mmol) a una disolución en agitación de 4-(5-((1-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)butil)-4-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (1,45 g, 1,786 mmol) en metanol (15 ml). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se concentró la reacción a vacío hasta ~1/5 del volumen original y se añadieron MeCN (10 ml) y tolueno (10 ml). Se concentró la mezcla hasta sequedad y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (1,45 g, 1,792 mmol, rendimiento del 100 %) como un sólido rojo anaranjado 35 que se usó para la siguiente etapa sin purificación. Se supuso rendimiento cuantitativo. CLEM (Método de CLEM E): Rt = 1,19, [M+H]⁺ = 712,6.

- 40 **Etapa 7: 4-(5-((1-(4-((4-carbamoi-2-nitrofenil)amino)butil)-4-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-3-metil-1H-pirazol-1-il) pentil-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo.**



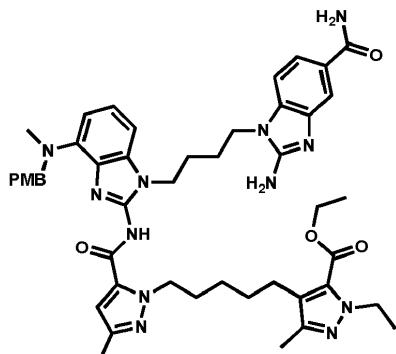
- A una disolución de 4-(5-((1-(4-aminobutil)-4-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo, 2 clorhidrato (100 mg, 0,124 mmol) en DMSO (1 ml) se le añadió TEA (0,086 ml, 0,618 mmol) seguido por 4-fluoro-3-nitrobenzamida (22,76 mg, 0,124 mmol) y se agitó la mezcla a 70 °C durante la noche. Se diluyó la reacción con agua, se extrajo tres veces con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice ultrarrápida (EtOH/EtOAc, el 0-5 %) para proporcionar el compuesto del título (74 mg, 0,084 mmol, rendimiento del 68,3 %) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,69 (s, 1 H) 7,91 (d, J=9,03 Hz, 1 H) 7,18 - 7,31 (m, 3 H) 7,09 (d, J=8,03 Hz, 1 H) 6,96 (d, J=9,04 Hz, 1 H) 6,82 - 6,92 (m, 3 H) 6,66 (s, 1 H) 4,65 (t, J=6,53 Hz, 2 H) 4,20 - 4,43 (m, 8 H) 3,76 (s, 3 H) 3,48 (t, J=6,27 Hz, 2 H) 2,88 (s, 3 H) 2,59 (t, J=7,40 Hz, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 2,03 - 2,08 (m, 2 H) 1,72 - 1,90 (m, 4 H) 1,41 - 1,55 (m, 2 H) 1,22 - 1,35 (m, 9 H). CLEM (Método de CLEM E): Rt = 1,41, [M+H]⁺ = 877,5.

15 Etapa 8: 4-(5-((1-(4-(2-amino-4-carbamoilfenil)amino)butil)-4-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



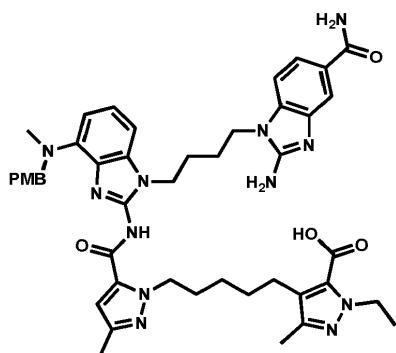
- 20 Se añadió zinc (0,240 g, 3,66 mmol) en porciones a una disolución en agitación de 4-(5-((1-(4-(4-carbamoil-2-nitrofenil)amino)butil)-4-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (1,07 g, 1,221 mmol) en ácido acético (10 ml). Se agitó la mezcla durante 30 min y se añadió otra porción de zinc (0,240 g, 3,66 mmol). Se agitó la mezcla durante otros 30 min, se separó el sólido por filtración y se concentró el filtrado a vacío. Se llevó el residuo a DCM (50 ml) y se lavó con K₂CO₃ al 15 % y luego salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y luego se concentró a vacío para dar el compuesto del título (1,16 g, 1,234 mmol) como una espuma marrón que se usó para la siguiente etapa sin purificación. Se supuso rendimiento cuantitativo. CLEM (Método de CLEM E): Rt = 1,29, [M+H]⁺ = 847,6.

30 Etapa 9: 4-(5-((1-(4-(2-amino-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-4-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



Se disolvió 4-(5-((1-(4-((2-amino-4-carbamoylphenyl)amino)butyl)-4-((4-methoxybenzyl)(methyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamoyl)-3-methyl-1H-pirazol-1-yl)pentyl-1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (1,03 g, 1,217 mmol) en metanol (5 ml) y se añadió bromuro de cianógeno (0,243 ml, 1,217 mmol). Se agitó la mezcla durante 18 horas at TA. Se concentró la reacción, se llevó el residuo al 10 % de MeOH en DCM (100 ml) y se lavó con K_2CO_3 al 10 % y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante chromatografía en sílice ultrarrápida (NH_3 2 M en MeOH/DCM, el 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (870 mg, 0,999 mmol, rendimiento del 82 %) como una espuma de color púrpura claro. 1H -RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,75 (s, 1 H) 7,55 (d, $J=8,28$ Hz, 1 H) 7,18 - 7,29 (m, 3 H) 7,15 (d, $J=8,28$ Hz, 1 H) 7,00 (d, $J=8,28$ Hz, 1 H) 6,81 - 6,93 (m, 3 H) 6,65 (s, 1 H) 4,62 (t, $J=6,65$ Hz, 2 H) 4,19 - 4,41 (m, 8 H) 4,03 - 4,13 (m, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,37 (s, 1 H) 2,88 (s, 3 H) 2,58 (t, $J=7,40$ Hz, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 2,10 (s, 3 H) 1,77 - 2,00 (m, 6 H) 1,42 - 1,54 (m, 2 H) 1,27 (t, $J=7,03$ Hz, 9 H). CLEM (Método de CLEM E): Rt = 1,20, $[M+H]^+ = 872,5$.

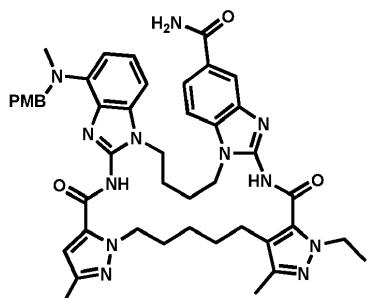
Etapa 10: ácido 4-(5-((1-(4-((2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-4-((4-methoxybenzyl)(methyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamoyl)-3-methyl-1H-pirazol-1-yl)pentyl-1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxílico



A una suspensión de 4-(5-((1-(4-((2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-4-((4-methoxybenzyl)(methyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamoyl)-3-methyl-1H-pirazol-1-yl)pentyl-1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (870 mg, 0,999 mmol) en metanol (8 ml) se le añadió NaOH (4,99 ml, 4,99 mmol) y se agitó la disolución homogénea resultante durante la noche a ta. Se añadió metanol (8 ml) seguido por adición gota a gota de HCl 1 M (5 ml). Se concentró la mezcla para eliminar la mayoría del metanol, y se añadió agua. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua, se secaron al aire y luego se secaron a vacío para dar el compuesto del título (782 mg, 0,928 mmol, rendimiento del 93 %) como un sólido de color rosa claro. 1H -RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,83 (s. a., 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,53 (d, $J=8,07$ Hz, 1 H) 7,01 - 7,22 (m, 7 H) 6,84 (d, $J=8,31$ Hz, 2 H) 6,67 (s. a., 1 H) 4,42 (s. a., 2 H) 4,34 (q, $J=7,09$ Hz, 2 H) 4,12 (s. a., 2 H) 3,97 - 4,06 (m, 2 H) 2,85 (s, 3 H) 2,52 - 2,56 (m, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 1,81 (s. a., 2 H) 1,70 (d, $J=6,36$ Hz, 4 H) 1,34 - 1,46 (m, 2 H) 1,14 - 1,27 (m, 6 H). CLEM (Método de CLEM E): Rt = 1,02, $[M+H]^+ = 843,5$.

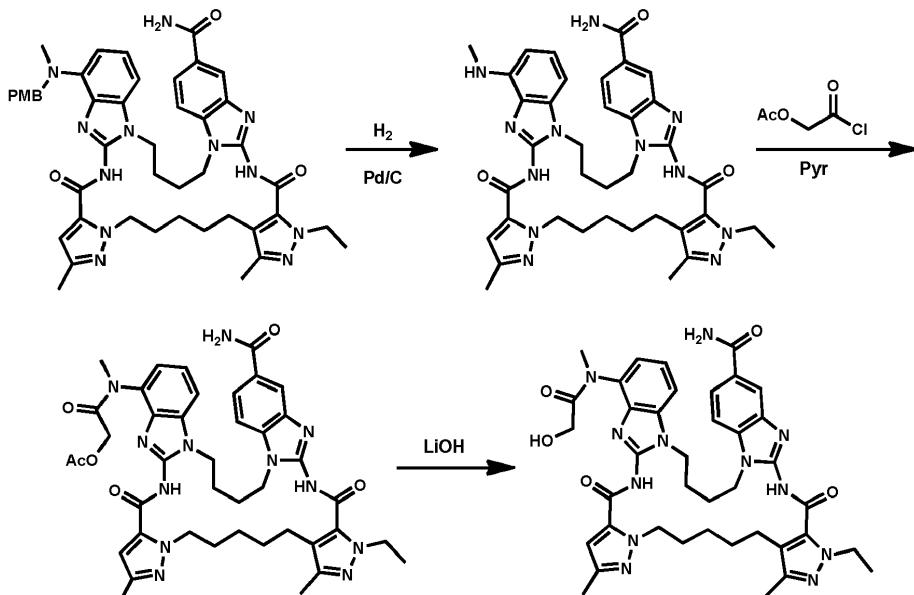
Ejemplo de referencia 47

35 8-Etil-23-((4-methoxybencil)(methyl)amino)-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3-carboxamida



Una disolución de ácido 4-(5-((1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butyl)-4-((4-metoxibencil)(metil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoyl)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (200 mg, 0,237 mmol) en DMF (5 ml) se añadió lentamente (8 horas) mediante una bomba de jeringa a una mezcla de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (64,1 mg, 0,475 mmol), DMAP (2,90 mg, 0,024 mmol) y EDC (68,2 mg, 0,356 mmol) en DMF (5 ml) a 60 °C bajo nitrógeno. Se agitó la reacción durante 24 h adicionales, se concentró a vacío y se disolvió el residuo en el 10 % de MeOH en DCM. Se añadió NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo la mezcla con el 10 % de MeOH en DCM. Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificó el residuo mediante chromatografía en sílice ultrarrápida (NH_3 2 M en MeOH/DCM, el 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 0,048 mmol, rendimiento del 20,44 %) como un sólido blanquecino. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,88 (s, 2 H) 8,02 (d, $J=1,47$ Hz, 2 H) 7,82 (d, $J=8,56$ Hz, 1 H) 7,49 - 7,65 (m, 1 H) 7,38 (s. a., 1 H) 7,20 (s. a., 3 H) 6,85 (s. a., 3 H) 6,50 - 6,64 (m, 1 H) 4,54 - 5,18 (m, 3 H) 4,48 (d, $J=7,09$ Hz, 2 H) 4,20 (s. a., 5 H) 3,71 (s, 3 H) 2,72 - 2,91 (m, 5 H) 2,18 (s. a., 3 H) 2,09 (s, 3 H) 1,77 - 1,97 (m, 6 H) 1,49 (s. a., 2 H) 1,30 (t, $J=7,09$ Hz, 5 H). CLEM (Método de CLEM D): Rt = 1,18, $[\text{M}+\text{H}]^+=$ 825,8.

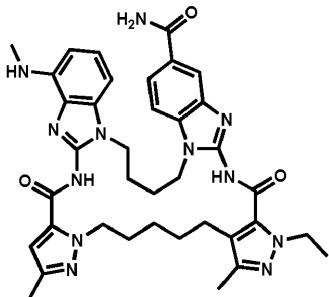
Ejemplos de referencia 48 - 50



20

Ejemplo de referencia 48

8-Etil-10,18-dimetil-23-(metilamino)-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31tetradeca-hidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazacicloheicosina-3-carboxamida

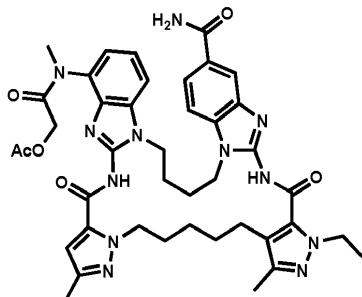


Se añadió Pd-C (0,258 g, 0,242 mmol) a una disolución de 8-etyl-23-((4-metoxibencil)(metilamino)-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo-[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-pentaazacicloheicosina-3-carboxamida (2,0 g, 2,424 mmol) en MeOH (20 ml) y DCM (20 ml). Se purgó el matraz con nitrógeno, luego hidrógeno y se agitó la mezcla bajo H₂. Después de 8 h, se separó el Pd/C por filtración y se concentró el filtrado a vacío para dar un sólido blanco que se lavó con MeOH para proporcionar el compuesto del título (1,25 g, 1,773 mmol, rendimiento del 73,2 %) como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,86 (s. a., 1 H) 12,53 (s. a., 1 H) 8,02 (s. a., 1 H) 7,99 (s. a., 1 H) 7,81 (d, J=8,07 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=8,07 Hz, 1 H) 7,34 (s. a., 1 H) 7,13 (t, J=7,70 Hz, 1 H) 6,83 (d, J=7,82 Hz, 1 H) 6,72 (d, J=4,16 Hz, 1 H) 6,55 (s, 1 H) 6,41 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 4,75 (s. a., 2 H) 4,48 (d, J=6,85 Hz, 2H) 4,22 (s. a., 4 H) 2,82 (d, J=3,91 Hz, 5 H), 2,16 (s. a., 3 H) 2,09 (s. a., 3 H) 1,90 (s. a., 4 H) 1,81 (s. a., 2 H) 1,49 (s. a., 2 H) 1,38 (s. a., 2 H) 1,30 (t, J=6,85 Hz, 3 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 1,01, [M+H]⁺ = 705,5.

15 Ejemplo de referencia 49

Acetato de 2-((3-carbamoyl-8-ethyl-10,18-dimethyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazacicloheicosin-23-il)(metilamino)-2-oxoetilo

20

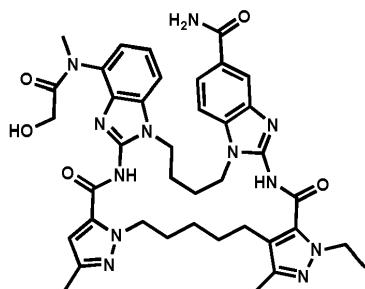


Se añadió acetato de 2-cloro-2-oxoetilo (0,069 ml, 0,638 mmol) a una suspensión de 8-etyl-10,18-dimetil-23-(metilamino)-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazacicloheicosina-3-carboxamida (300 mg, 0,426 mmol) en piridina (5 ml) a TA. Se agitó la mezcla durante la noche, luego se concentró, y se llevó el residuo al 10 % de MeOH en DCM (100 ml) y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice ultrarrápida (NH₃ 2 M en MeOH/DCM, el 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (198 mg, 0,246 mmol, rendimiento del 57,8 %) como un sólido rosa claro. ¹H-RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7,97 (s, 1 H) 7,86 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=6,78 Hz, 1 H) 7,38 - 7,53 (m, 2 H) 7,34 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 6,60 - 6,75 (m, 1 H) 4,76 (s. a., 2H) 4,48 - 4,60 (m, 3 H) 4,31 (s. a., 5 H) 3,54 (s. a., 1 H) 3,36 (s, 2 H) 2,89 (s. a., 2 H) 2,26 (s. a., 3 H) 2,18 (s, 3 H) 2,04 (s. a., 6 H) 1,96 (s, 1 H) 1,88 (d, J=6,53 Hz, 2 H) 1,60 (s. a., 2 H) 1,33 - 1,49 (m, 5 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,94, [M+H]⁺ = 805,6.

35 Ejemplo de referencia 50

8-Etil-23-(2-hidroxi-N-metilacetamido)-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazacicloheicosina-3-carboxamida

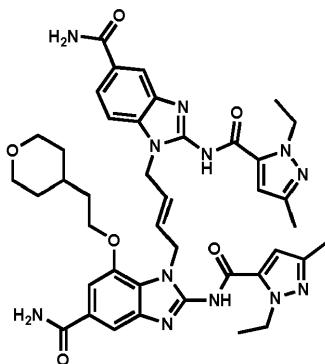
40



A una disolución de acetato de 2-((3-carbamoi-8-etyl-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-5][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosin-23-il)(metil)amino)-2-oxoetilo (132 mg, 0,164 mmol) en MeOH (4 ml) se le añadió hidróxido de litio (1,640 ml, 1,640 mmol) y se agitó la mezcla a TA. Después de 3 horas, se añadieron 1,64 ml de HCl 1 M a la suspensión para dar una disolución transparente. Se eliminó la mayoría del MeOH a vacío, se añadió agua y se aisló el sólido mediante filtración, se lavó con agua, se secó al aire y luego se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (119 mg, 0,156 mmol, rendimiento del 95 %) como un sólido blanco. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,87 (s, 2 H) 7,93 - 8,06 (m, 2 H) 7,83 (d, J =7,58 Hz, 1 H) 7,50 - 7,71 (m, 2 H) 7,35 (s. a., 2 H) 7,25 (d, J =7,09 Hz, 1 H) 6,56 (s. a., 1 H) 4,54 - 4,88 (m, 3 H) 4,49 (q, J =7,01 Hz, 2 H) 4,24 (s. a., 5 H) 3,49 - 3,88 (m, 2 H) 3,22 (s. a., 2 H) 2,82 (s. a., 2 H) 2,16 (s. a., 3 H) 2,10 (s, 3 H) 1,69 - 2,02 (m, 6 H) 1,50 (s. a., 2 H) 1,31 (t, J =7,09 Hz, 5 H); Método de CLEM D: Rt = 0,88 min, [M+H] $^+$ = 763,6.

15 Ejemplo de referencia 51

(E)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi)-1H-enzo[d]imidazol-5-carboxamida

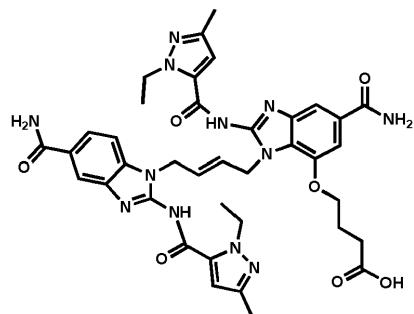


20

El ejemplo de referencia 51 puede prepararse según el método 14 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: Una mezcla de 4-(2-bromoetil)tetrahidro-2H-pirano (12,54 mg, 0,065 mmol), (E)-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (45 mg, 0,065 mmol) y carbonato de potasio (22,44 mg, 0,162 mmol) se calentó durante 3 h a 85 °C en DMSO (650 μ l) y NMP (650 μ l), luego se enfrió. Se purificó el residuo por medio de cromatografía de fase inversa ácida (del 5 % al 50 % en el 0,1 % de TFA en MeCN al 0,1 % de TFA en agua; columna 50x30 mm Fenomenex Eclipse, 5 μ M C18 columna, gradiente de 20 min). Se repartieron las fracciones puras entre EtOAc y bicarbonato de sodio saturado acuoso, se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío para proporcionar el compuesto del título (8 mg, rendimiento del 15,3 %) como un sólido blanco. ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ (ppm) 12,83 (s a, 2 H), 7,97-8,00 (m, 1 H), 7,93 (s a, 2 H), 7,69 (dd, J =8,4, 1,5 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,41 (d, J =8,3 Hz, 1 H), 7,33 (d. a., J =11,4 Hz, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 5,96-6,02 (m, 1 H), 5,70-5,79 (m, 1 H), 4,93 (d. a., J =5,0 Hz, 2 H), 4,82 (d. a., J =5,3 Hz, 2 H), 4,49-4,58 (m, 4 H), 3,96 (t. a., J =6,7 Hz, 2 H), 3,75 (dd. a., J =11,2, 2,9 Hz, 2 H), 3,16-3,23 (m, 2 H), 2,12 (d, J =12,7 Hz, 6 H), 1,50-1,53 (m, 1 H), 1,45-1,49 (m, 2 H), 1,43 (d. a., J =11,9 Hz, 2 H), 1,28 (m, 6 H), 1,08 (dd. a., J =12,0, 3,6 Hz, 2 H); CLEM (Método de CLEM K): Rt = 0,90 min, [M+H] $^+$ = 805,5.

Ejemplo de referencia 52

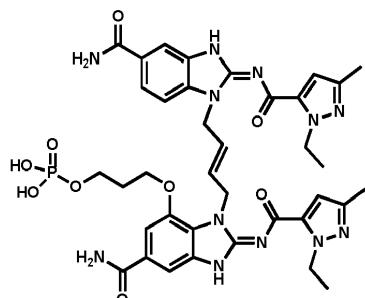
40 Ácido (E)-4-((5-carbamoi-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)butanoico



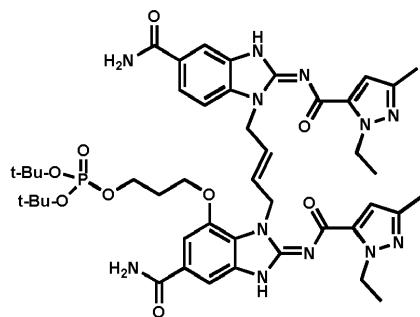
El ejemplo de referencia 52 puede prepararse según una combinación de los métodos 14 y 16 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: Se disolvió (*E*)-4-((5-carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-ethyl-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)butanoato de metilo (40 mg, 0,050 mmol) en MeOH y THF (1 ml cada uno) y se añadió hidróxido de sodio (101 µl, 0,505 mmol, 5 N), y se agitó la mezcla a 25 °C durante 18 h. Entonces se repartió la reacción entre EtOAc e hidrogenosulfato de potasio acuoso al 10 %. Se evaporó la mezcla de gel gomoso resultante hasta casi sequedad, se disolvió en 2 ml de MeOH con hidróxido de sodio acuoso (5 N) para disolverlo. Se purificó el residuo por medio de cromatografía de fase inversa básica (del 10 % al 55 % en el 0,1 % de NH₄OH en agua a MeCN; columna 50x30mm Fenomenex Gemini, 5 µM C18 110A, gradiente de 10 min). Se recogieron las fracciones puras y se aisló el producto mediante concentración a vacío, luego se secó a alto vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,45 - 8,76 (m, 1 H), 7,85 - 8,12 (m, 1 H), 7,49 - 7,78 (m, 2 H), 6,92 - 7,30 (m, 2 H), 6,31 - 6,58 (m, 2 H), 5,83 - 6,02 (m, 1 H), 5,56 - 5,75 (m, 1 H), 4,45-4,66 (m, 5 H), 3,91 - 4,16 (m, 4 H), 3,6 (q, J= 6,3 Hz, 4 H), 2,31 (m, 2 H), 2,18 (s, 6 H), 1,29 (q, J= 6,1 Hz, 4 H), 1,13 (t, J= 6,1 Hz, 6 H); Método de CLEM K: Rt = 0,75 min, [M+H]⁺ = 779,4.

Ejemplo de referencia 53

Dihidrogenofosfato de 3-((*Z*)-6-carbamoil-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-carbamoil-2-((1-ethyl-3-metil-1*H*-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-ethyl-3-metil-1*H*-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propilo, 2 clorhidrato



Etapa 1: (3-((*Z*)-6-carbamoil-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-carbamoil-2-((1-ethyl-3-metil-1*H*-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-ethyl-3-metil-1*H*-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propilo)fosfato de di-terc-butilo

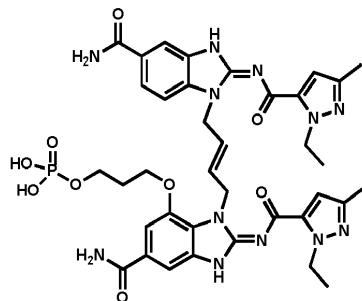


Se suspendió (E)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]-imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxi-propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (100 mg, 0,133 mmol) en DMF (1 ml), se añadió 2H-tetrazol en MeCN (1,480 ml, 0,666 mmol) y se concentró la mezcla en un evaporador rotatorio para eliminar el MeCN. Se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo-agua, y luego se añadió una disolución de diisopropilfosforamidita de di-terc-butilo (148 mg, 0,533 mmol) en DMF (1 ml). Se agitó la mezcla durante 1 h, se calentó lentamente hasta TA y se dejó durante la noche durante 16 h, luego se enfrió con un baño de hielo-agua y se añadieron 2 eq. de 2H-tetrazol en MeCN y 2 eq. de diisopropilfosforamidita de di-terc-butilo adicionales y se agitó la reacción durante 2 h. Se añadieron entonces 2 eq. de 2H-tetrazol en MeCN y 2 eq. de diisopropilfosforamidita de di-terc-butilo adicionales y se agitó la reacción durante 2 h. Entonces se enfrió la reacción en un baño de hielo-agua, se añadió H₂O₂ (0,272 ml, 2,66 mmol, 30 %) y se continuó agitando durante 30 min. Se vertió la mezcla de reacción en agua (50 ml) que contenía una mezcla de NaHCO₃ y Na₂S₂O₃ (1:1, 2 M, 1 ml). Se filtró la pasta pegajosa, se lavó con agua y se secó sobre el filtro durante 2 días. Se disolvió el residuo en THF, se combinó con los extractos del filtrado usando CHCl₃:EtOH 3:1, se secaron las fases orgánicas con MgSO₄, se concentraron, se cargaron en seco sobre gel de sílice (columna de 12 g) y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice usando el 1-10 % de MeOH en DCM (+NH₄OH al 1 %) durante 5 min, luego el 10 % durante 15 min para el compuesto del título (23 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 18,31 %) como un sólido blanco. Se usó el compuesto para la siguiente etapa directamente sin purificación. CLEM (Método de CLEM I): Rt = 1,03 min, [M+H]⁺ = 943,3.

20 Ejemplo de referencia 53

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

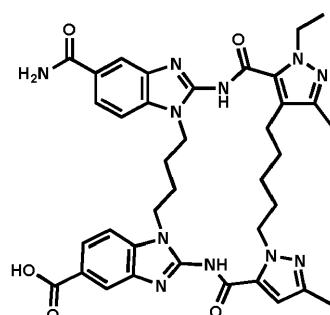
25



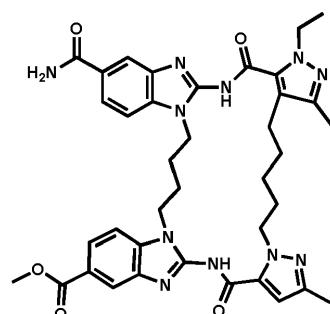
Se suspendió (3-((Z)-6-carbamoil-3-((E)-4-((Z)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propilo fosfato de di-terc-butilo (22 mg, 0,023 mmol) en dioxano (1 ml), se añadió HCl 3 M en CPME (0,156 ml, 0,467 mmol) a TA. Después de 2 h, se añadió dietil éter (50 ml), se filtró el precipitado bajo N₂, se lavó con éter, se secó en horno de vacío a 40 °C durante 2 h para dar el compuesto del título (18 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 85 %) como un sólido blanco. ¹H-RMN (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12,83 (s a, 2H), 7,92-8,05 (m, 4H), 7,73 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,64-7,67 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,30-7,39 (m, 4H), 6,55 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,02 (dt, *J* = 15,4, 5,5 Hz, 1H), 5,62-5,77 (m, 1H), 4,95 (d. a., *J* = 4,8 Hz, 3H), 4,83 (d. a., *J* = 5,4 Hz, 3H), 4,44-4,59 (m, 9H), 4,15 (t. a., *J* = 6,1 Hz, 5H), 3,94-3,99 (m, 4H), 2,11 (s, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,96 (quin, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,25 (q, *J* = 7,3 Hz, 8H); CLEM (Método de CLEM I): Rt = 0,64 min, [M+H]⁺ = 831,2.

40 Ejemplo de referencia 54

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



Etapa 1: 3-carbamoyl-8-ethyl-10,18-dimethyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazacicloheicosina-24-carboxilato de metilo



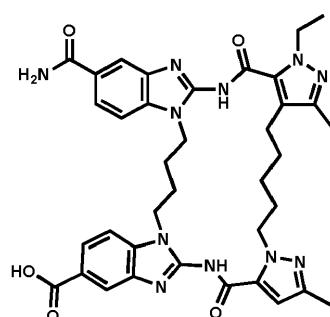
El ejemplo de referencia 54 puede prepararse según el método 13 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporcionan las últimas dos etapas de la preparación:

A una suspensión de 24-ciano-8-ethyl-10,18-dimethyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo-[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazacicloheicosina-3-carboxamida (900 mg, 1,284 mmol) en MeOH (40 ml) se le añadió eterato de trifluoruro de boro (0,814 ml, 6,42 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 48 h, luego se concentró a vacío y se vertió en agua con hielo. Se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (600 mg, 0,818 mmol, rendimiento del 63,7 %) como un sólido gris. CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,406 min, [M+H]⁺ = 733,7.

20 Ejemplo de referencia 54

Ácido 3-carbamoyl-8-ethyl-10,18-dimethyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazacicloheicosina-24-carboxílico

25



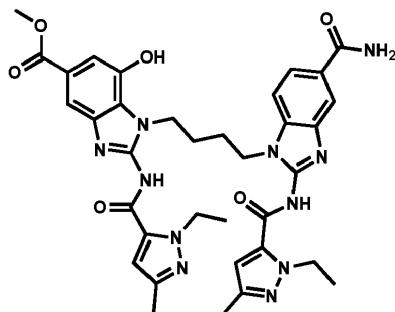
A una suspensión de 3-carbamoyl-8-ethyl-10,18-dimethyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazacicloheicosina-24-carboxilato de metilo (420 mg, 0,572 mmol) en MeOH (15 ml) y agua (15 ml) se le añadió NaOH (229 mg, 5,72 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 16 h. Se diluyó la mezcla

con agua (20 ml), se acidificó hasta pH=3 con HCl 2 N y se recogió el precipitado mediante filtración para proporcionar el producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa (columna Gemini Prep C18 OBD, 5 μ de sílice, diámetro de 21,2 mm, longitud de 150 mm), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía TFA al 0,1 %) y MeCN como eluyentes. Se evaporaron las fracciones que contenían el compuesto deseado 5 hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (190 mg, 0,264 mmol, rendimiento del 46,1 %) como un sólido blanquecino. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12,89 (s, 1H), 8,13 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 - 7,52 (m, 3H), 7,45 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,51 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,36 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,10 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,10 (t, J = 9,2 Hz, 6H), 1,87 - 1,61 (m, 6H), 1,46 (s, 2H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,19 (s, 2H); Método de CLEM A: Rt = 1,295 min, [M+H]⁺ = 720,2.

10

Ejemplo de referencia 55

1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo, sal de ácido 2 trifluoroacético 15



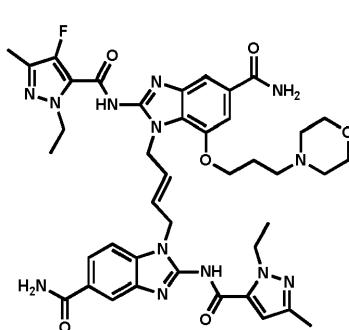
El ejemplo de referencia 55 puede prepararse según el método 11 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: En un matraz de RB de 50 ml, se agitó 1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (35 mg, 0,048 mmol) en DCM. Entonces se añadió tribromuro de boro (58,0 μ l, 0,058 mmol) en porciones. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche (aproximadamente 18 h), tras lo cual se extinguío la reacción con MeOH y se concentró a vacío. Se purificó el producto 20 en bruto que contenía ambos compuestos de metoxi y fenol en HPLC de fase inversa (manipulador de líquidos Gilson 115, bomba Gilson 333 Aquious, bomba Gilson 334 Organic, detector Gilson UV/VIS-155, ejecutando el software Trilution v1.4). Columna Lunar: eluyente de acetonitrilo, TFA al 0,1 %/agua, gradiente del 0-20 %. Se combinaron las fracciones deseadas y se secaron a vacío para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 5,07 umol, rendimiento del 10,47 %). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,62 - 13,04 (m, 2 H) 10,69 (s, 1 H) 7,99 (s, 2 H) 7,72 - 7,82 (m, 1 H) 25 7,65 (s, 1 H) 7,54 (d, J =8,34 Hz, 1 H) 7,34 (d, J =2,27 Hz, 2 H) 6,59 (s, 2 H) 4,57 (dd, J =6,82, 4,04 Hz, 5 H) 4,44 (s. a., 3 H) 3,80 - 3,90 (m, 3 H) 2,10 (d, J =4,55 Hz, 6 H) 1,89 (s. a., 4 H) 1,31 (t, J =7,07 Hz, 6 H); CLEM (Método de CLEM C): Rt = 0,87 min, [M+H]⁺ = 710,6.

25

Ejemplo de referencia 56

30

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

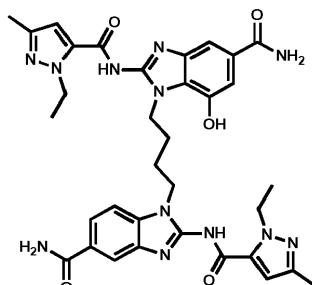


40

El ejemplo de referencia 56 puede prepararse según el método 20 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: A una suspensión de (E)-2-amino-1-(4-

carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (50 mg, 0,073 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió una disolución de ácido 1-etil-3-fluoro-4-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (31,5 mg, 0,183 mmol), HOBr (16,8 mg, 0,110 mmol), HATU (69,5 mg, 0,183 mmol) y trietilamina (0,04 ml, 0,3 mmol) en DMF (2 ml) a TA. Se agitó la mezcla durante la noche, luego se 5 calentó hasta 50 °C durante 30 min. Se añadió agua, y se enfrió la disolución turbia en una nevera hasta que se formó un precipitado. Se recogió el sólido mediante filtración y se purificó sobre gel de sílice (columna de sílice Isco de 4 g), eluyendo con el 0 - 20 % de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 4,77 µmol, rendimiento 10 del 6,5 %) como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,81 (s. a., 2 H), 7,99 - 8,03 (m, 2 H), 7,92 - 7,97 (m, 1 H), 7,67 - 7,73 (m, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,30 - 7,44 (m, 4 H), 6,53 (s. a., 1 H), 5,93 - 6,04 (m, 1 H), 5,68 - 5,82 (m, 1 H), 4,90 - 4,97 (m, 2 H), 4,76 - 4,84 (m, 2 H), 4,45 - 4,57 (m, 4 H), 3,98 (s. a., 2 H), 3,44 - 3,49 (m, 4 H), 2,21 - 2,29 (m, 2 H), 2,17 - 2,21 (m, 4 H), 2,07 - 2,15 (m, 6 H), 1,63 - 1,74 (m, 2 H), 1,13 - 1,21 (m, 6 H); CLEM (Método de CLEM J): Rt = 0,65 min, [M+H]⁺ = 838,3.

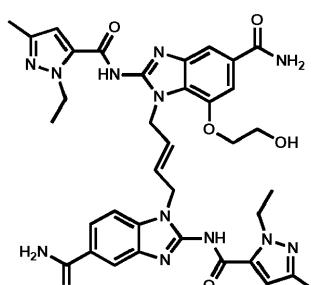
Ejemplo de referencia 57
15 **1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido trifluoracético**



20 El ejemplo de referencia 57 puede prepararse según el método 20 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación:

A 1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido bis trifluoroacético (17 mg, 0,018 mmol) en DCM (2 ml) a -78 °C se le añadió BBr₃ 1 M en DCM (50 µl, 0,050 mmol). Después de 1 h, se calentó la reacción hasta TA, y el análisis de CL/EM no mostró progresión de la reacción. Se enfrió la reacción hasta 0 °C, y se añadieron otros 100 µl de BBr₃ 1 M en DCM. Se permitió que la reacción se calentara lentamente hasta TA a lo largo de 72 h, se devolvió a 0 °C y luego se añadieron otros 100 µl de BBr₃ 1 M en DCM. Después de 24 h adicionales, se 25 añadió MeOH (~ 2 ml), y se concentró la reacción. Se purificó el residuo por medio de HPLC de fase inversa, eluyendo con el 20 - 45 % de MeCN en H₂O (con TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 0,01 mmol, rendimiento del 55 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,80 (s. a., 1H), 10,48 (s, 1 H), 7,98 (d, J=1,27 Hz, 2 H), 7,83 (s. a., 1 H), 7,75 (dd, J=8,36, 1,52 Hz, 1 H), 7,53 (d, J=8,36 Hz, 1 H), 7,43 (d, J=1,27 Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,34 (s. a., 1 H), 7,14 (d, J=1,52 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 6,58 (d, J=9,63 Hz, 2 H), 4,49 - 4,65 (m, 4 H), 4,43 (t, J=6,40 Hz, 2 H), 4,27 (t, J=7,00 Hz, 2 H), 2,10 (d, J=6,34 Hz, 6 H), 1,82 - 1,95 (m, 4 H), 1,30 (td, J=7,03, 3,68 Hz, 6 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,78 min, [M+H]⁺ = 695,4.

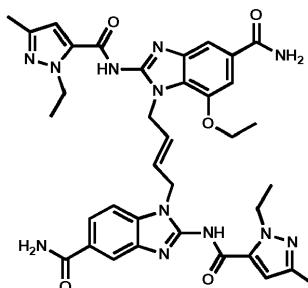
Ejemplo de referencia 58
40 **(E)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(2-hidroxietoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida**



- El ejemplo de referencia 58 puede prepararse según el método 9 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: A (E)-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(2-metoxietoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (300 mg, 0,400 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se le añadió BBr_3 (501 mg, 2,00 mmol). Después de 3 h, se extinguío la reacción con agua (5 ml), y se recogió el sólido resultante mediante filtración. Se purificó este sólido por medio de HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 7 %) como un sólido gris. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,83 (s, 2 H), 7,97 (d, $J=12,2$ Hz, 3 H), 7,62 - 7,78 (m, 2 H), 7,29 - 7,50 (m, 4 H), 6,54 (d, $J=14,1$ Hz, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 4,99 (s, 3 H), 4,82 (s, 2 H), 4,53 (d, $J=6,8$ Hz, 4 H), 4,07 (s, 2 H), 3,63 (s, 2 H), 2,11 (s, 6 H), 1,27 (s, 6 H); CLEM (Método de CLEM A): $R_t = 1,333$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 737,1$.
- 5 1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (300 mg, 0,400 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se le añadió BBr_3 (501 mg, 2,00 mmol). Después de 3 h, se extinguio la reacción con agua (5 ml), y se recogió el sólido resultante mediante filtración. Se purificó este sólido por medio de HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 7 %) como un sólido gris. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,83 (s, 2 H), 7,97 (d, $J=12,2$ Hz, 3 H), 7,62 - 7,78 (m, 2 H), 7,29 - 7,50 (m, 4 H), 6,54 (d, $J=14,1$ Hz, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 4,99 (s, 3 H), 4,82 (s, 2 H), 4,53 (d, $J=6,8$ Hz, 4 H), 4,07 (s, 2 H), 3,63 (s, 2 H), 2,11 (s, 6 H), 1,27 (s, 6 H); CLEM (Método de CLEM A): $R_t = 1,333$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 737,1$.
- 10 1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (300 mg, 0,400 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se le añadió BBr_3 (501 mg, 2,00 mmol). Después de 3 h, se extinguio la reacción con agua (5 ml), y se recogió el sólido resultante mediante filtración. Se purificó este sólido por medio de HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 7 %) como un sólido gris. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,83 (s, 2 H), 7,97 (d, $J=12,2$ Hz, 3 H), 7,62 - 7,78 (m, 2 H), 7,29 - 7,50 (m, 4 H), 6,54 (d, $J=14,1$ Hz, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 4,99 (s, 3 H), 4,82 (s, 2 H), 4,53 (d, $J=6,8$ Hz, 4 H), 4,07 (s, 2 H), 3,63 (s, 2 H), 2,11 (s, 6 H), 1,27 (s, 6 H); CLEM (Método de CLEM A): $R_t = 1,333$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 737,1$.

Ejemplo de referencia 59

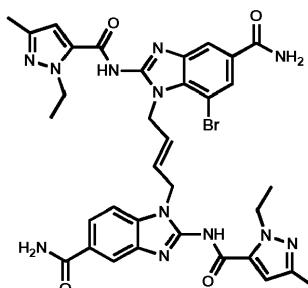
- 15 (*E*)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-etoxi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



- 20 El ejemplo de referencia 59 puede prepararse según el método 9 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: A ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (58 mg, 0,38 mmol) en NMP (3 ml) a TA se le añadió HATU (171 mg, 0,450 mmol) y DIEA (0,14 ml, 0,77 mmol). Después de 15 min, se añadió (*E*)-2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (65 mg, 0,15 mmol), y se calentó la mezcla hasta 60 °C. Después de 16 h, se añadió agua, y se recogió el sólido resultante mediante filtración. Se purificó este material mediante HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 0,047 mmol, rendimiento del 33 %) como un sólido amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,85 (s, 2 H), 7,97 (d, $J=11,7$ Hz, 3 H), 7,72 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,43 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J=12,3$ Hz, 3 H), 6,55 (s, 2 H), 5,91 - 6,02 (m, 1 H), 5,78 (dd, $J=13,3, 7,7$ Hz, 1 H), 4,94 (d, $J=4,7$ Hz, 2 H), 4,83 (d, $J=4,9$ Hz, 2 H), 4,50 - 4,57 (m, 4 H), 3,99 - 4,06 (s, 2 H), 2,12 (d, $J=3,8$ Hz, 6 H), 1,28 (dd, $J=12,7, 6,9$ Hz, 6 H), 1,18 (t, $J=6,9$ Hz, 3 H); CLEM (Método de CLEM A): $R_t = 1,382$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 721,2$.
- 25 1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (65 mg, 0,15 mmol) en NMP (3 ml) a TA se le añadió HATU (171 mg, 0,450 mmol) y DIEA (0,14 ml, 0,77 mmol). Después de 15 min, se añadió (*E*)-2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (65 mg, 0,15 mmol), y se calentó la mezcla hasta 60 °C. Después de 16 h, se añadió agua, y se recogió el sólido resultante mediante filtración. Se purificó este material mediante HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 0,047 mmol, rendimiento del 33 %) como un sólido amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,85 (s, 2 H), 7,97 (d, $J=11,7$ Hz, 3 H), 7,72 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,43 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J=12,3$ Hz, 3 H), 6,55 (s, 2 H), 5,91 - 6,02 (m, 1 H), 5,78 (dd, $J=13,3, 7,7$ Hz, 1 H), 4,94 (d, $J=4,7$ Hz, 2 H), 4,83 (d, $J=4,9$ Hz, 2 H), 4,50 - 4,57 (m, 4 H), 3,99 - 4,06 (s, 2 H), 2,12 (d, $J=3,8$ Hz, 6 H), 1,28 (dd, $J=12,7, 6,9$ Hz, 6 H), 1,18 (t, $J=6,9$ Hz, 3 H); CLEM (Método de CLEM A): $R_t = 1,382$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 721,2$.
- 30 1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (65 mg, 0,15 mmol) en NMP (3 ml) a TA se le añadió HATU (171 mg, 0,450 mmol) y DIEA (0,14 ml, 0,77 mmol). Después de 15 min, se añadió (*E*)-2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (65 mg, 0,15 mmol), y se calentó la mezcla hasta 60 °C. Después de 16 h, se añadió agua, y se recogió el sólido resultante mediante filtración. Se purificó este material mediante HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 0,047 mmol, rendimiento del 33 %) como un sólido amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,85 (s, 2 H), 7,97 (d, $J=11,7$ Hz, 3 H), 7,72 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,43 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J=12,3$ Hz, 3 H), 6,55 (s, 2 H), 5,91 - 6,02 (m, 1 H), 5,78 (dd, $J=13,3, 7,7$ Hz, 1 H), 4,94 (d, $J=4,7$ Hz, 2 H), 4,83 (d, $J=4,9$ Hz, 2 H), 4,50 - 4,57 (m, 4 H), 3,99 - 4,06 (s, 2 H), 2,12 (d, $J=3,8$ Hz, 6 H), 1,28 (dd, $J=12,7, 6,9$ Hz, 6 H), 1,18 (t, $J=6,9$ Hz, 3 H); CLEM (Método de CLEM A): $R_t = 1,382$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 721,2$.

Ejemplo de referencia 60

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



- 40 El ejemplo de referencia 60 puede prepararse según el método 9 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: Se calentaron ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (1,12 g, 7,28 mmol), (*E*)-2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (1,6 g, 3,3 mmol), HATU (3,14 g, 8,28 mmol) y trietilamina (1,01 g, 9,93 mmol) hasta 60 °C en DMF (30 ml). Después de 12 h, se añadió agua (5 ml), y se recogió el sólido resultante mediante filtración. Se purificó este material mediante HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (700 mg,

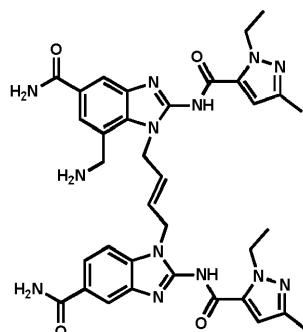
0,926 mmol, rendimiento del 28 %) como un sólido marrón. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,05 (s. a., 1 H), 12,80 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,91 - 8,00 (m, 4 H), 7,72 (d, J =8 Hz, 1 H), 7,43 - 7,47 (m, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 6,54 (d, J =4 Hz, 2 H), 5,95 - 6,05 (m, 1 H), 5,60 - 5,70 (m, 1 H), 5,06 - 5,13 (m, 2 H), 4,75 - 4,81 (m, 2 H), 4,45 - 4,61 (m, 4 H), 2,12 (d, J =4 Hz, 6 H), 1,18 - 1,35 (m, 6 H); CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,367 min, [M+H]⁺ = 755,1.

5

Ejemplo de referencia 61

(E)-7-(Aminometil)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético

10



El ejemplo de referencia 61 puede prepararse según el método 9 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación:

A (E)-(5-carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)metil)carbamato de terc-butilo (410 mg, 0,509 mmol) en MeOH (10 ml) a TA se le añadió HCl al 36,5 % (0,5 ml, 0,51 mmol). Se calentó la reacción hasta 40 °C

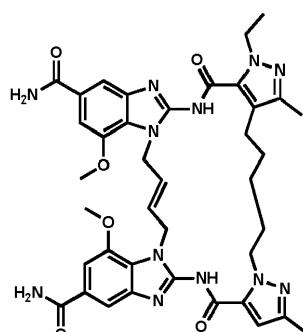
20

y se concentró después de 3 h. Se purificó el residuo mediante HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 11 μ mol, rendimiento del 2 %). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,07 - 12,88 (m, 1 H), 8,34 (s, 3 H), 8,00 (d, J =7,3 Hz, 2 H), 7,95 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,74 (d, J =8,4 Hz, 1 H), 7,43 (d, J =8,4 Hz, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 6,56 (d, J =15,5 Hz, 2 H), 5,92 (d, J =15,9 Hz, 1 H), 5,58 (d, J =16,0 Hz, 1 H), 5,23 - 5,29 (m, 2 H), 5,00 (s, 2 H), 4,82 (s, 2 H), 4,53 (dd, J =13,6, 6,6 Hz, 4 H), 4,15 (d, J =4,6 Hz, 2 H), 2,12 (d, J =3,9 Hz, 6 H), 1,28 (d, J =4,2 Hz, 6 H); CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,183 min, [M+H]⁺ = 706,3.

Ejemplo de referencia 62

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

25



35

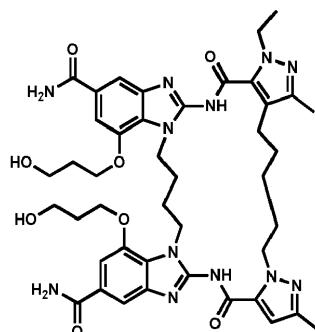
El ejemplo de referencia 62 puede prepararse según el método 6 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación:

A una disolución de ácido 4-(5-(5-carboxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (37,5 mg, 0,108 mmol), HATU (101 mg, 0,267 mmol) y TEA (86 μ l, 0,62 mmol) en DMF (4,1 ml) se le añadió diclorhidrato de (E)-4,4'-(but-2-eno-1,4-diilbis(azanodil))bis(3-amino-5-metoxibenzamida) (50 mg, 0,10 mmol). Se calentó la reacción hasta 100 °C, y después de 3 h, se añadió agua. Se recogió el sólido resultante mediante filtración y se purificó

mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (1 mg, 1 µmol, rendimiento del 1 %; bajo rendimiento parcialmente debido a un mal funcionamiento del puerto de inyección durante la purificación por HPLC). ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 7,68 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,37 (d, *J*=4,56 Hz, 2 H), 6,63 (s, 1 H), 5,76 (d, *J*=12,67 Hz, 2 H), 5,05 (d, *J*=12,93 Hz, 4 H), 4,70 (s. a., 2 H), 4,46 - 4,57 (m, 2 H), 3,72 (d, *J*=8,36 Hz, 6 H), 2,81 (d, *J*=6,59 Hz, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 1,86 (s. a., 2 H), 1,58 (s. a., 2 H), 0,89 - 0,96 (m, 5 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,91 min, [M/2+H]⁺ = 389,5.

Ejemplo de referencia 63

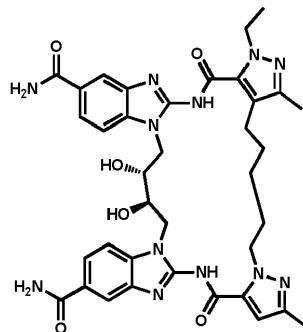
10 **Diclorhidrato de 8-etil-1,26-bis(3-hidroxipropoxi)-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamida**



15 El ejemplo de referencia 63 puede prepararse según el método 6 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: A 1,26-bis(3-((terc-butildimethylsilyl)oxi)propoxi)-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamida (18 mg, 0,016 mmol) en THF (0,5 ml) a 0 °C se la añadió HCl 4 N (0,025 ml, 0,099 mmol). Después de 60 min, se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se lavó con EtOAc para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 97 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,95 - 8,08 (m, 2 H), 7,64 - 7,70 (m, 2 H), 7,29 - 7,42 (m, 4 H), 6,51 - 6,58 (m, 1 H), 4,63 - 4,72 (m, 2 H), 4,31 - 4,50 (m, 6 H), 4,11 - 4,20 (m, 4 H), 3,42 - 3,48 (m, 4 H), 2,74 - 2,85 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,78 - 1,91 (m, 6 H), 1,64 - 1,74 (m, 4 H), 1,48 - 1,58 (m, 2 H), 1,37 - 1,47 (m, 2 H), 1,26 - 1,32 (m, 3 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,82 min, [M+H]⁺ = 867,5.

Ejemplo de referencia 64

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



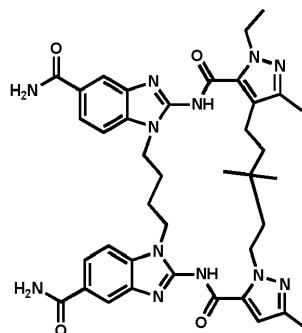
35 El ejemplo de referencia 64 puede prepararse según el método 19 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación:

Se agitaron (28a*R*,31a*R*)-8-etyl-10,18,30,30-tetrametil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,-20,21,28,28a,31a,32-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p][1,3]dioxolo[4,5-s]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamida (500 mg, 0,632 mmol), ácido fórmico (15 ml, 391 mmol) y agua (1,5 ml) a 25 °C. Después de 48 h, se concentró la mezcla y se purificó el residuo mediante HPLC prep. (columna Gemini-C18,

5 μ de sílice, 21 mm de diámetro, 150 mm de longitud), eluyendo con el 10 - 30 % de agua en MeCN (con ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título (7,5 mg, 9,5 μ mol, rendimiento del 1,5 %) como un sólido blanco.
¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8,01 (d, J =13,1 Hz, 2 H), 7,81 - 7,93 (m, 2 H), 7,63 - 7,76 (m, 2 H), 6,66 (s, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 4,62 - 4,74 (m, 1 H), 4,42 - 4,63 (m, 6 H), 4,12 - 4,33 (m, 2 H), 2,90 - 3,00 (m, 1 H), 2,71 - 2,82 (m, 1 H), 2,23 (d, J =18,2 Hz, 6H), 1,84 - 2,00 (m, 2 H), 1,61 - 1,73 (m, 2 H), 1,37 - 1,47 (m, 2 H), 1,38 (t, J =7,1 Hz, 3 H); CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,295 min, [M+H]⁺ = 751,2.

Ejemplo de referencia 65

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

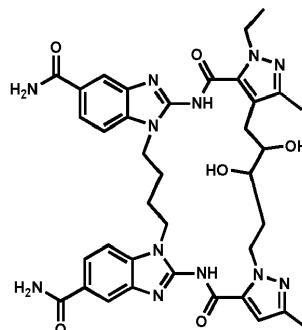


15 El ejemplo de referencia 65 puede prepararse según el método 19 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación:

20 A ácido 4-(5-(5-carboxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3,3-dimetilpentil)-1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (192 mg, 0,510 mmol) en NMP (10 ml) se le añadió HATU (194 mg, 0,510 mmol). Se calentó la reacción hasta 40 °C, y se añadió 1,1'-(propano-1,3-diil)bis(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) (200 mg, 0,510 mmol). Después de calentar durante la noche, se purificó la reacción mediante HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 3,4 %). ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8,01 (d, J =8,4 Hz, 2 H), 7,85 (d, J =8,4 Hz), 7,51 (t, J =8,4 Hz, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 4,73 - 4,77 (m, 2 H), 4,45 - 4,53 (m, 2 H), 4,28 - 4,33 (m, 4 H), 2,78 - 2,87 (m, 2 H), 2,29 (d, J =11,6 Hz, 6 H), 1,98 (s, a., 4 H), 1,88 (t, J =7,6 Hz, 2 H), 1,45 - 1,54 (m, 2 H), 1,27 - 1,39 (m, 5 H), 1,07 (s, 6 H); CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,397 min, [M+H]⁺ = 747,3.

Ejemplo de referencia 66

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



35 El ejemplo de referencia 66 puede prepararse según el método 19 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: A 8-ethyl-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,14,15,20,21,28,29,30,31-dodecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-I][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamida (350 mg, 0,488 mmol) y NMO (114 mg, 0,977 mmol) en terc-BuOH (9 ml) y agua (3 ml) se le añadió tetróxido de osmio (7,7 μ l, 0,024 mmol). Después de 4 h a 25 °C, se

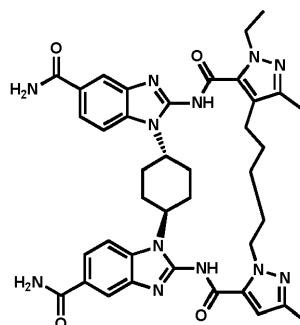
extinguió la reacción con Na₂SO₃ y se diluyó con DCM (50 ml). Se lavó la mezcla con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el residuo mediante HPLC prep. (columna Gemini-C18, 5 μ de sílice, 21 mm de diámetro, 150 mm de longitud), eluyendo con el 20 - 40 % de MeCN en agua (con TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 3,0 %) como un sólido blanco.

5 ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8,14 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,94 (dd, J=27,0, 8,4 Hz, 2 H), 7,68 (dd, J=37,9, 8,5 Hz, 2 H), 6,68 (s, 1 H), 5,29 - 5,41 (m, 1 H), 4,38 - 4,61 (m, 6 H), 4,20 - 4,29 (m, 1 H), 3,74 (t, J=12,4 Hz, 2 H), 3,16 (dd, J=14,1, 10,2 Hz, 1 H), 2,95 (d, J=11,2 Hz, 1 H), 2,38 - 2,49 (m, 1 H), 2,29 (s, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,04 - 2,15 (m, 3 H), 1,92 - 1,99 (m, 1 H), 1,45 (t, J=8 Hz, 3 H); CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,270 min, [M+H]⁺ = 750,9.

10 Ejemplo de referencia 67

(1r,39r)-14-Etil-16,25-dimetil-12,28-dioxo-2,9,11,14,15,23,24,29,31,38-decaazaoctaciclo[37.2.2.0^{2,10,0^{3,8,0^{13,17,0^{23,27,0^{30,38,0^{32,37]tritetraconta-3,5,7,9,13(17),15,24,26,30,32,34,36-dodecaeno-6,34-dicarboxamida}}}}}}

15



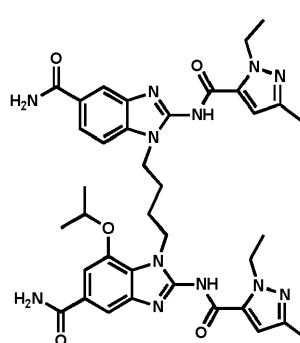
El ejemplo de referencia 67 puede prepararse según el método 19 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: A ácido 4-(5-(5-carboxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (483 mg, 1,39 mmol) en DMF (10 ml) a 25 °C se le añadió HATU (1,10 g, 2,89 mmol) y DIEA (1,01 ml, 5,78 mmol). Despues de 4 h, se añadió 1,1'-(1R,4R)-ciclohexano-1,4-diil)bis(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) (500 mg, 1,16 mmol), y se agitó la reacción a 80 °C durante 16 h. Se añadió agua, apareció un sólido marrón y se recogió. Se sometió el sólido a purificación dos veces para dar el producto (3 mg, 4 μmol, rendimiento del 0,3 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,04 (s, 2 H), 8,07 (d, J=8,2 Hz, 6 H), 7,88 (d, J=8,2 Hz, 2 H), 7,39 (s, 2 H), 6,58 (s, 1 H), 4,95 (s. a., 2 H), 4,69 (s. a., 2 H), 4,48 (s. a., 2 H), 2,60-2,85 (m, 6 H), 1,99 - 2,24(m, 10 H), 1,80 - 2,01 (m, 3 H), 1,49 - 1,65 (m, 4 H), 1,34 (s. a., 4 H); CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,413 min, [M+H]⁺ = 745,3.

20

Ejemplo de referencia 68

25

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



30

El ejemplo de referencia 68 puede prepararse según el método 9 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: A ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (215 mg, 1,40 mmol) en DMF (5 ml) a 25 °C se le añadió DIEA (0,489 ml, 2,80 mmol) y HATU (638 mg, 1,68 mmol). Despues de 30 min, se añadió 2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-7-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (260 mg, 0,560 mmol). Despues de 16 h, se añadió agua, y se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se lavó con MeOH para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 0,075 mmol,

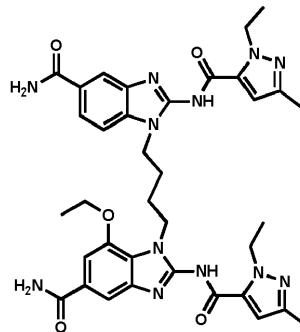
rendimiento del 13 %) como un sólido marrón. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,80 (d, $J=12,5$ Hz, 2 H), 7,88 - 8,01 (m, 3 H), 7,75 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,55 - 7,60 (m, 2 H), 7,30 (s. a., 3 H), 6,59 (s, 2 H), 4,74 - 4,84 (m, 1 H), 4,52 - 4,63 (m, 4 H), 4,29 - 4,36 (m, 4 H), 2,11 (d, $J=6,5$ Hz, 6 H), 1,77 - 1,94 (m, 4 H), 0,98 - 1,44 (m, 12 H); CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,428 min, [M+H]⁺ = 737,2.

5

Ejemplo de referencia 69

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

10

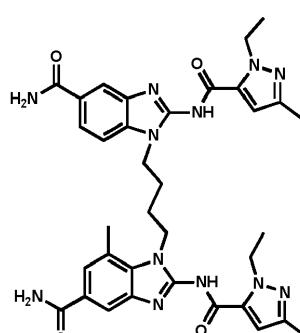


El ejemplo de referencia 69 puede prepararse según el método 9 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: A ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (191 mg, 1,24 mmol) en DMF (10 ml) a 25 °C se le añadió DIEA (0,550 ml, 3,15 mmol) y HATU (600 mg, 1,58 mmol). Después de 30 min, se añadió 2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-7-etoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (270 mg, 0,599 mmol). Después de 16 h, se añadió agua, y se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se lavó con MeOH para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 6 %). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (s, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 7,74 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,50 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,35 (s, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 6,59 (s, 2 H), 4,50 - 4,64 (m, 4 H), 4,31 (d, $J=36,9$ Hz, 4 H), 4,12 (d, $J=7,0$ Hz, 2 H), 2,10 (d, $J=1,7$ Hz, 6 H), 1,86 (s, 4 H), 1,29 (dd, $J=7,7, 6,6$ Hz, 6 H), 1,24 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H); CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,426 min, [M+H]⁺ = 723,2.

Ejemplo de referencia 70

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

25

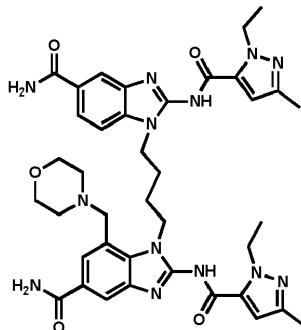


30

El ejemplo de referencia 70 puede prepararse según el método 9 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: A ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (331 mg, 2,15 mmol) en NMP (10 ml) a TA se le añadió DIEA (0,900 ml, 5,15 mmol) y HATU (979 mg, 2,58 mmol). Después de 30 min, se añadió dibromhidrato de 2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (500 mg, 0,859 mmol), y se calentó la reacción hasta 60 °C durante la noche. Se añadió agua, y se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 0,065 mmol, rendimiento del 7,6 %) como un sólido blanco. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,85 (s, 2 H), 7,98 (s, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,77 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,54 - 7,64 (m, 2 H), 7,32 (d, $J=9,9$ Hz, 2 H), 6,60 (d, $J=15,5$ Hz, 2 H), 4,56 (dd, $J=10,8, 7,1$ Hz, 4 H), 4,39 (s, 2 H), 4,29 (s, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,09 (d, $J=13,4$ Hz, 6 H), 1,89 (d, $J=22,1$ Hz, 4 H), 1,30 (q, $J=7,3$ Hz, 6 H); CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,341 min, [M+H]⁺ = 693,3.

Ejemplo de referencia 71

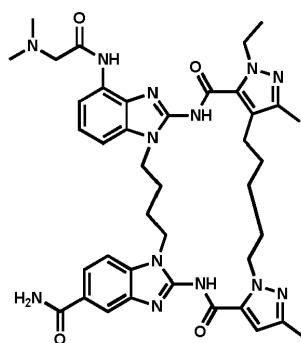
5 **1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(morpholinometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida**



10 El ejemplo de referencia 71 puede prepararse según el método 9 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: A ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (302 mg, 1,96 mmol) en NMP (3 ml) a TA se le añadió DIEA (0,777 ml, 4,45 mmol) y HATU (846 mg, 2,23 mmol). Después de 1 h, se añadió 2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-7-(morpholinometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (450 mg, 0,890 mmol), y se calentó la reacción hasta 60 °C durante la noche. Se añadió agua, y se recogió el precipitado resultante mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 0,090 mmol, rendimiento del 10 %) como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,99 (s. a., 2 H), 9,89 (s. a., 2 H), 7,99 - 8,11 (m, 5 H), 7,87 (s, 1 H), 7,76 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,51 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 4,53 - 4,61 (m, 5 H), 4,47 (s, 2 H), 4,26 (s, 2 H), 3,92 (s. a., 2 H), 3,60 (s. a., 2 H), 3,36 (s. a., 2 H), 2,10 (s, 3 H), 2,07 (s, 3 H), 1,83 (d, J=22,7 Hz, 4 H), 1,23 - 1,45 (m, 6 H); CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,255 min, [M+H]⁺ = 778,3.

20 **Ejemplo de referencia 72**

25 **4-(2-(Dimetilamino)acetamido)-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-24-carboxamida**

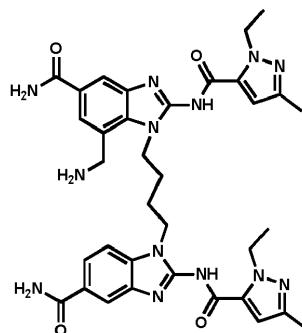


30 El ejemplo de referencia 72 puede prepararse según el método 13 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: A 4-amino-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-24-carboxamida (200 mg, 0,290 mmol), ácido 2-(dimetilamino)acético (119 mg, 1,158 mmol), HOBT (44,3 mg, 0,290 mmol), DIEA (0,405 ml, 2,32 mmol) y DMAP (17,7 mg, 0,145 mmol) en DMF (5 ml) a 60 °C se le añadió HATU (661 mg, 1,74 mmol) en 10 porciones a intervalos de 30 min. Se enfrió la reacción hasta TA, se diluyó con agua y se recogió el sólido resultante mediante filtración, se lavó con agua y se secó al aire. Entonces se purificó el sólido sobre gel de sílice (columna CombiFlash Rf de 120 g, 85 ml/min), eluyendo con el 0 - 20 % de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (205 mg, 0,251 mmol, rendimiento del 87 %) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,90 (s. a., 1 H), 12,55 (s. a., 1 H), 10,37 (s. a., 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,99 (s. a., 1 H), 7,83 (dd, J=8,6, 1,5 Hz, 1 H), 7,66 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,35 (d, J=7,6 Hz, 2 H), 7,22 - 7,29 (m, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 4,69 - 4,80 (m, 2 H), 4,47 (d, J=7,1 Hz,

2 H), 4,14 - 4,34 (m, 4 H), 3,25 (s, 2 H), 2,81 (s. a., 2 H), 2,33 (s, 6 H), 2,16 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,91 (s. a., 4 H), 1,76 - 1,86 (m, 2 H), 1,48 (d, $J=5,9$ Hz, 2 H), 1,38 (d, $J=5,1$ Hz, 2 H), 1,29 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,82 min, [M+H]⁺ = 776,7.

5 **Ejemplo de referencia 73**

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



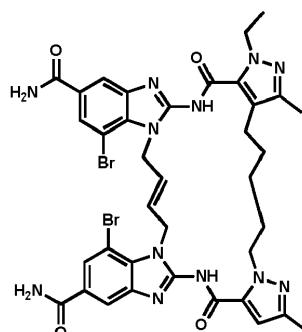
10

El ejemplo de referencia 73 puede prepararse según el método 9 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: A ((5-carbamoi-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-

15 benzo[d]imidazol-7-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,248 mmol) en MeOH (10 ml) a TA se le añadió HCl 12 M (0,5 ml, 16,5 mmol). Después de agitar durante la noche, se concentró la mezcla y se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 0,071 mmol, rendimiento del 29 %) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,21 (s, 1 H), 7,89 - 8,01 (m, 5 H), 7,76 (d, $J=6,5$ Hz, 2 H), 7,56 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,33 (s, 2 H), 6,59 (d, $J=12,7$ Hz, 2 H), 4,47 - 4,62 (m, 6 H), 4,28 (s, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 2,08 (d, $J=10,8$ Hz, 6 H), 20 1,89 (d, $J=17,6$ Hz, 4 H), 1,29 (q, $J=6,9$ Hz, 6 H); CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,176 min, [M+H]⁺ = 708,3.

Ejemplo de referencia 74

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

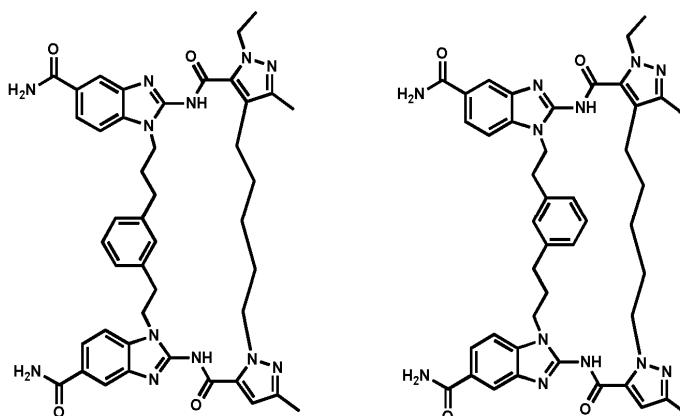


30 El ejemplo de referencia 74 puede prepararse según el método 6 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: A (E)-1,1'-(but-2-eno-1,4-diil)bis(2-amino-7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) (500 mg, 0,889 mmol), ácido 4-(5-(5-carboxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (310 mg, 0,889 mmol) y HATU (1,01 g, 2,67 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió DIEA (0,466 ml, 2,67 mmol), y se calentó la reacción hasta 90 °C. Después de 1,5 h, se vertió la mezcla en agua, y se recogió el sólido resultante mediante filtración. Se purificó el material en bruto sobre gel de sílice, eluyendo con DCM:MeOH 5:1 con NH₃ ac. al 0,1 % para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 0,215 mmol, rendimiento del 24 %) como un sólido marrón. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,04 (s. a., 2 H), 8,02 - 8,10 (m, 4 H), 7,92 (s, 2 H), 7,47 (s, 2 H), 6,51 (s, 1 H), 5,72 - 5,78 (m, 2 H), 5,01 - 5,25 (m, 4 H), 4,52 - 4,66 (m, 2 H), 4,39 - 4,50 (m, 2 H), 2,71 - 2,76 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,62 - 1,76 (m, 2 H), 1,45 - 1,54 (m, 2 H), 1,24 - 1,40 (m, 5 H); CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,448 min, [M+H]⁺ = 873,2.

Ejemplo de referencia 75

El ejemplo de referencia 75 es una mezcla de dos isómeros, 28-etil-17,26-dimetil-14,30-dioxo-4,11,13,18,19,27,28,31,33,40-decaazaoctaciclo[42.3.1.0^{4,12,0}_{5,10,0}^{15,19,0}_{25,29,0}^{32,40,0}_{34,39}]octatetraonta-1(48),5,7,9,11,15,17,25(29),26,32,34,36,38,44,46-pentadecaeno-8,36-dicarboxamida y 16-etil-18,27-dimetil-14,30-dioxo-4,11,13,16,17,25,26,31,33,40-decaazaoctaciclo[42.3.1.0^{4,12,0}_{5,10,0}^{15,19,0}_{25,29,0}^{32,40,0}_{34,39}]octatetraonta-1(48),5,7,9,11,15(19),17,26,28,32,34,36,38,44,46-pentadecaeno-8,36-dicarboxamida

10



15

El ejemplo de referencia 75 puede prepararse según el método 19 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: A ácido 4-(5-(5-carboxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (140 mg, 0,403 mmol) en NMP (10 ml) a 40 ° se le añadió HATU (153 mg, 0,403 mmol) y 2-amino-1-(3-(3-(2-(2-amino-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-propil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (200 mg, 0,403 mmol). Después de agitar durante la noche, se purificó la reacción mediante HPLC prep. para proporcionar el compuesto del títulos como una mezcla (2 mg, 2 µmol, rendimiento del 0,6 %). ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 7,97 (s, 1 H), 7,84 - 7,91 (m, 2 H), 7,73 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,51 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,20 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 6,93 - 6,98 (m, 2 H), 6,81 - 6,89 (m, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 4,66 - 4,72 (m, 2 H), 4,49 - 4,57 (m, 2 H), 4,40 - 4,47 (m, 2 H), 4,25 - 4,31 (m, 2 H), 2,96 - 3,02 (m, 2 H), 2,78 - 2,84 (m, 2 H), 2,60 - 2,66 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 1,83 - 1,92 (m, 2 H), 1,56 - 1,64 (m, 2 H), 1,29 - 1,39 (m, 7 H); CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,428 min, [M+H]⁺ = 809,3.

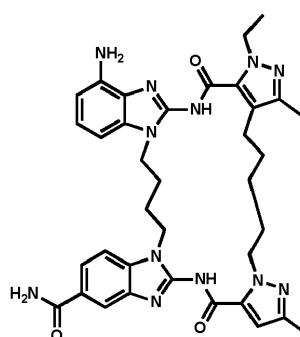
20

Ejemplo de referencia 76

25

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

30

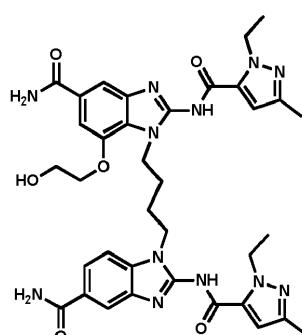


El ejemplo de referencia 76 puede prepararse según el método 13 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: A (24-carbamoil-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaaazaciclohenicosina-4-il)carbamato de terc-butilo puro (2,85 g, 3,60 mmol) se le añadió lentamente TFA (10 ml, 130 mmol). Después de 30 min, se concentró la reacción. Se suspendió el residuo en agua, se trató con NaHCO₃ hasta que era básico, se filtró y se lavó con agua. Se purificó este material sobre gel

de sílice (columna de 120 g), eluyendo con el 0 - 20 % de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (2,35 g, 3,23 mmol, rendimiento del 90 %) como un sólido blanquecino. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,90 (s, 1 H), 12,36 (s, 1 H), 8,02 (d, J =1,2 Hz, 1 H), 7,99 (s. a., 1 H), 7,83 (dd, J =8,4, 1,3 Hz, 1 H), 7,64 (d, J =8,3 Hz, 1 H), 7,34 (s. a., 1 H), 6,91 - 7,03 (m, 1 H), 6,70 (d, J =7,8 Hz, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 6,48 (d, J =7,8 Hz, 1 H), 5,92 (s, 2 H), 4,74 (t, J =7,1 Hz, 2 H), 4,48 (q, J =7,1 Hz, 2 H), 4,26 (s. a., 2 H), 4,14 (s. a., 2 H), 2,74 - 2,88 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,72 - 1,96 (m, 6 H), 1,48 (d, J =5,4 Hz, 2 H), 1,38 (d, J =5,6 Hz, 2 H), 1,29 (t, J =7,1 Hz, 3 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,91 min, [M+H]⁺ = 691,5.

Ejemplo de referencia 77

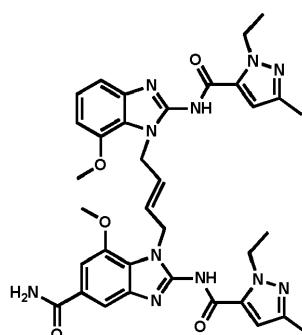
10 **1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(2-hidroxietoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida**



15 El ejemplo de referencia 77 puede prepararse según el método 4 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: A una suspensión de 1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(2-metoxietoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (100 mg, 0,133 mmol) en DCM (5 ml) a TA se le añadió, gota a gota, BBr₃ (0,126 ml, 1,33 mmol). Después de 2 H se extinguío la reacción con MeOH, se concentró y se purificó el residuo mediante HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 15 %) como un sólido blanco. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,81 (s. a., 2 H), 7,93 - 8,01 (m, 3 H), 7,75 (d, J =8,8 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,51 (d, J =8,4 Hz, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 3 H), 6,59 (d, J =11,6 Hz, 2 H), 4,94 (s. a., 1 H), 4,54 - 4,61 (m, 4 H), 4,40 - 4,49 (m, 2 H), 4,21 - 4,32 (m, 2 H), 4,12 - 4,20 (m, 2 H), 3,70 - 3,76 (m, 2 H), 2,08 (d, J =5,6 Hz, 6 H), 1,77 - 1,91 (m, 4 H), 1,22 - 1,35 (m, 6 H); CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,290 min, [M+H]⁺ = 739,2.

Ejemplo de referencia 78

30 **(E)-2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido bis trifluoroacético**



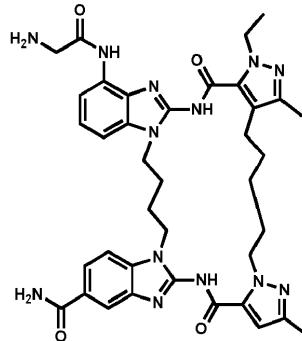
35 El ejemplo de referencia 78 puede prepararse según el método 11 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: A (E)-2-amino-1-(4-(2-amino-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (250 mg, 0,178 mmol), HATU (203 mg, 0,534 mmol), HOEt (40,9 mg, 0,267 mmol) y ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (82 mg, 0,53 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió TEA (0,149 ml, 1,07 mmol). Después de agitar a lo largo del fin de semana, se hizo pasar la reacción a través de un filtro de jeringa y se purificó por medio de HPLC de fase inversa (columna Gilson, Sunfire Prep C18 OBD 5 μm 30x100 mm), eluyendo con el 20 - 90 % de MeCN en agua (TFA al 0,1 %) para proporcionar el

compuesto del título (18 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 11 %). ^1H -RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 7,60 (d, $J=1,27$ Hz, 1 H), 7,33 (d, $J=1,27$ Hz, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,13 (d, $J=8,11$ Hz, 1 H), 6,87 (d, $J=8,11$ Hz, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 6,54 - 6,57 (m, 1 H), 5,85-5,93 (m, 2 H), 5,14 (s. a., 2 H), 5,06 (d, $J=3,80$ Hz, 2 H), 4,59 (dd, $J=13,81, 6,97$ Hz, 4 H), 3,79 (s, 6 H), 2,20 (d, $J=1,77$ Hz, 6 H), 1,36 (td, $J=7,16, 2,91$ Hz, 6 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 1,02 min, [M+H]⁺ = 694,5.

5

Ejemplo de referencia 79

10 **8-4-(2-Aminoacetamido)-8-etyl-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazacaciclohenicosina-24-carboxamida**



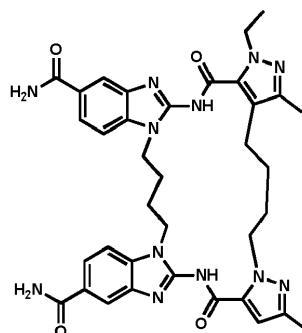
15 El ejemplo de referencia 79 puede prepararse según el método 13 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: A (2-((24-carbamoyl-8-etyl-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazacaciclohenicosin-4-il)amino)-2-oxoetyl)carbamato de *terc*-butilo (350 mg, 0,413 mmol) se le añadió lentamente TFA (3,00 ml, 38,9 mmol). Después de 30 min, se concentró la reacción. Se 20 suspendió el residuo resultante en agua y se trató con NaHCO₃ hasta que era básico. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con agua. Se purificó este material sobre gel de sílice (columna de 80 g), eluyendo con el 0 - 20 % de (NH₃ 2 N en MeOH) en DCM para proporcionar el compuesto del título (270 mg, 0,343 mmol, rendimiento del 83 %) como un sólido blanquecino. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,03 (d, $J=1,2$ Hz, 1 H), 7,99 (s. a., 1 H), 7,83 (dd, $J=8,3, 1,5$ Hz, 1 H), 7,58 - 7,69 (m, 2 H), 7,34 (d, $J=7,3$ Hz, 2 H), 7,20 - 7,31 (m, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 4,74 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H), 4,47 (q, $J=7,1$ Hz, 2 H), 4,14 - 4,34 (m, 4 H), 3,54 (s, 2 H), 2,76 - 2,85 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 1,91 (s. a., 4 H), 1,82 (d, $J=6,6$ Hz, 2 H), 1,48 (d, $J=5,6$ Hz, 2 H), 1,38 (d, $J=4,9$ Hz, 2 H), 1,29 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H); CLEM 25 (Método de CLEM D): Rt = 0,78 min, [M+H]⁺ = 748,6.

20

Ejemplo de referencia 80

30

8-Etil-10,17-dimetil-7,19-dioxo-7,8,11,12,13,14,19,20,27,28,29,30-dodecahidro-6H-benzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-o]dipirazolo[5,1-e:4',3'-k][1,3,6,14,16]pentaazacicloicosina-3,23-dicarboxamida

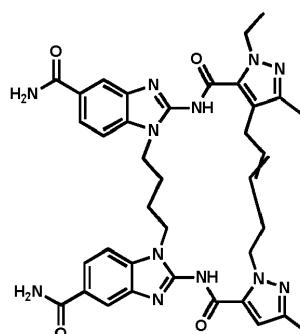


35

El ejemplo de referencia 80 puede prepararse según el método 19 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: Una mezcla de ácido 4-(4-(5-carboxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)butil)-1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (165 mg, 0,492 mmol), 1,1'-(butano-1,4-diil)bis(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) (200 mg, 0,492 mmol), HATU (561 mg, 1,48 mmol) y DIEA (382 mg, 2,95 mmol) en NMP (8 ml) se agitó a 120 °C durante 18 h. Se concentró la mezcla, y se purificó el residuo sobre gel de sílice, eluyendo 40

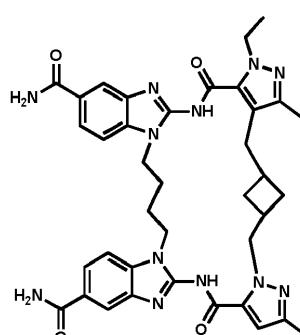
con DCM:MeOH:NH₄OH(ac.) 80:20:1. El producto parcialmente puro se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 10 µmol, rendimiento del 2 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,83 (s. a., 2 H), 7,90 - 8,01 (m, 4 H), 7,79 (t, J=6 Hz, 2 H), 7,52 - 7,62 (m, 2 H), 7,35 (s. a., 2 H), 6,56 (s, 1 H), 4,80 (s. a., 2 H), 4,46 - 4,54 (m, 2 H), 4,25 (s. a., 4 H), 2,90 - 3,01 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,78 - 1,89 (m. a., 6 H), 1,53 - 1,57 (m, 2 H), 1,30 (t, J=6 Hz, 3 H); CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,316 min, [M+H]⁺ = 704,7.

5 **Ejemplo de referencia 81**
10 **8-Etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,14,15,20,21,28,29,30,31-dodecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamida**



15 El ejemplo de referencia 81 puede prepararse según el método 19 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: A ácido 4-(5-carboxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)pent-2-en-1-il)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (320 mg, 0,924 mmol), 1,1'-(butano-1,4-diil)bis(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) (488 mg, 1,20 mmol) y DIEA (0,484 ml, 2,77 mmol) en NMP (10 ml) se le añadió HATU (878 mg, 2,31 mmol). Se agitó la reacción a 80 °C durante 16 h, luego se vertió en Et₂O (50 ml). Se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se lavó con Et₂O y agua. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa (columna Gemini-C18, 5 µ de sílice, 21 mm de diámetro, 150 mm de longitud), eluyendo con el 20 - 40 % de MeCN en agua (que contenía TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 15 µmol, rendimiento del 1,7 %) como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8,00 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,81 (t, J=9,7 Hz, 2 H), 7,56 - 7,40 (m, 2 H), 6,66 (s, 1 H), 5,77 (d, J=15,2 Hz, 1 H), 5,42 (d, J=15,5 Hz, 1 H), 4,78 - 4,85 (m, 1 H), 4,68 - 4,52 (m, 2 H), 4,37 - 4,22 (m, 4 H), 3,62 (d, J=5,8 Hz, 2 H), 2,82 - 2,49 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 2,09 - 1,93 (m, 5 H), 1,41 (t, J=8,0 Hz, 3 H); CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,376 min, [M+H]⁺ = 716,9.

20
25 **Ejemplo de referencia 82**
30 **35-Etil-5,37-dimetil-8,33-dioxo-3,4,9,11,18,23,30,32,35,36-decaazaoctaciclo[38.1.1.0³,7,0^{10,18,0^{12,17,0^{23,31,0^{24,29,0^{34,38]dotetraconta-4,6,10,12,14,16,24,26,28,30,34(38),36-dodecaeno-14,27-dicarboxamida}}}}}**

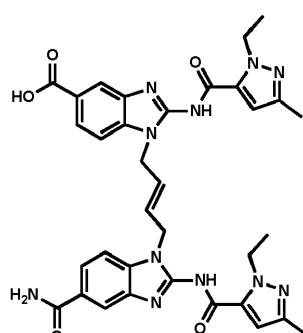


35 El ejemplo de referencia 82 puede prepararse según el método 19 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: A ácido 4-((3-((5-carboxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)metil)ciclobutil)metil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (175 mg, 0,486 mmol), 1,1'-(butano-1,4-diil)bis(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) (220 mg, 0,541 mmol) y HATU (559 mg, 1,47 mmol) en NMP (2 ml) a TA se le añadió lentamente DIEA (0,514 ml, 2,94 mmol). Se calentó la mezcla hasta 70 °C durante 4 h y se vertió en agua.
40 Se recogió el producto en bruto mediante filtración, y se concentró el filtrado para producir un segundo lote de producto

en bruto, que se lavó con agua. Se purificó el producto en bruto combinado mediante HPLC prep. (columna Gemini-C18, 5 μ de sílice, 21 mm de diámetro, 150 mm de longitud), eluyendo con el 30 - 60 % de MeCN en agua (que contenía TFA 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 12,87 (s, 2 H), 8,02 (t, J=9,0 Hz, 4 H), 7,83 (dd, J=19,9, 8,4 Hz, 2 H), 7,65 (dd, J=23,0, 8,2 Hz, 2 H), 7,37 (d, J=2,1 Hz, 2 H), 6,52 (s, 1 H), 4,64 (d, J=5,3 Hz, 2 H), 4,44 (m, 2 H), 4,28 (s, 4 H), 2,91 (d, J=7,3 Hz, 2 H), 2,47 (m, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,96 (s, 6 H), 1,53 (m, 2 H), 1,28 (t, J=7,1 Hz, 3 H); CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,351 min, [M+H]⁺ = 731,3.

Ejemplo de referencia 83

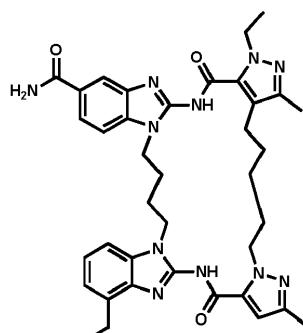
Ácido (*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carboxílico



El ejemplo de referencia 83 puede prepararse según el método 11 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: A (*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (1,26 g, 1,82 mmol) en MeOH (10 ml), DMF (10 ml) y agua (10 ml) a TA se le añadió NaOH (0,729 g, 18,2 mmol). Después de 3 h, se añadió otra porción de NaOH (0,729 g, 18,2 mmol), y se agitó la reacción durante la noche. Se concentró la mezcla, y se diluyó el residuo con agua (100 ml) y se acidificó con HCl 3 N hasta pH = 3. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (1,06 g, 1,56 mmol, rendimiento del 86 %) como un sólido blanco amarillento. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,80-12,87 (m, 2 H), 7,93 - 7,98 (m, 3 H), 7,85 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,71 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,43 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 6,54 (d, J=6,6 Hz, 2 H), 5,90 - 5,98 (m, 2 H), 4,86 (d, J=20,0 Hz, 4 H), 4,52 (d, J=6,7 Hz, 4 H), 2,12 (s, 6 H), 1,27 (m, J=6,8, 4,6 Hz, 6 H); CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,376 min, [M+H]⁺ = 677,9.

Ejemplo de referencia 84

23-(Aminometil)-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazacicloheicosina-3-carboxamida

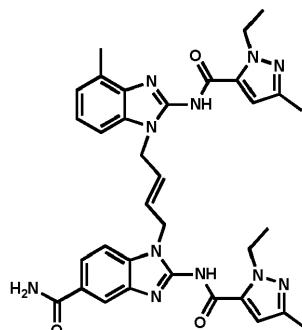


El ejemplo de referencia 84 puede prepararse según el método 13 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: A ((3-carbamoyl-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,-28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazacicloheicosin-23-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (410 mg, 0,509 mmol) se le añadió lentamente TFA (3 ml, 38,9 mmol). Después de 30 min, se concentró la reacción. Se suspendió el residuo

resultante en agua y se trató con NaHCO₃ hasta que era básico. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con agua. Se purificó este material sobre gel de sílice (columna de 80 g), eluyendo con el 0 - 20 % de (NH₃ 2 N en MeOH) en DCM para proporcionar el compuesto del título (340 mg, 0,458 mmol, rendimiento del 90 %) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,02 (d, J=1,2 Hz, 1 H), 7,98 (s. a., 1 H), 7,82 (dd, J=8,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,48 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,34 (s. a., 1 H), 7,24 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 4,74 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 4,47 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 4,18 - 4,32 (m, 4 H), 4,12 (s, 2 H), 2,77 - 2,88 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,05 - 2,11 (m, 3 H), 1,91 (s. a., 4 H), 1,77 - 1,86 (m, 2 H), 1,43 - 1,56 (m, 2 H), 1,38 (m, 2 H), 1,30 (t, J=7,1 Hz, 3 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,77 min, [M+H]⁺ = 705,6.

10 **Ejemplo de referencia 85**

(E)-2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



15

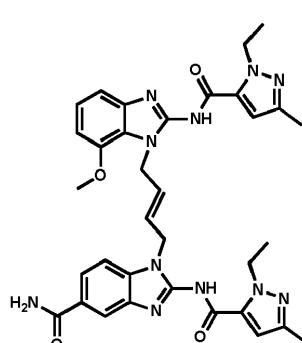
El ejemplo de referencia 85 puede prepararse según el método 11 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: A ácido 1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (208 mg, 1,35 mmol) en NMP (8 ml) se le añadió HATU (616 mg, 1,62 mmol) y DIEA (0,57 ml, 3,2 mmol). Después de 20 30 min, se añadió dibromohidrato de (E)-2-amino-1-(4-(2-amino-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (290 mg, 0,540 mmol), y se calentó la reacción hasta 60 °C. Después de agitar durante la noche, se añadió agua, y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se concentró la fase orgánica y se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 0,069 mmol, rendimiento del 13 %) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,79 (s. a., 1 H), 12,19 (s. a., 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,72 - 7,75 (m, 1 H), 7,44 - 7,47 (m, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,24 - 7,27 (m, 1 H), 7,00 - 7,12 (m, 2 H), 6,56 (s, 2 H), 5,78 - 5,89 (m, 2 H), 4,75 - 4,85 (m, 4 H), 4,49 - 4,56 (m, 4 H), 2,48 - 2,52 (m, 3 H), 2,13 (s, 6 H), 1,21 - 1,29 (m, 6 H); CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,507 min, [M+H]⁺ = 648,2.

20

Ejemplo de referencia 86

30

(E)-2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



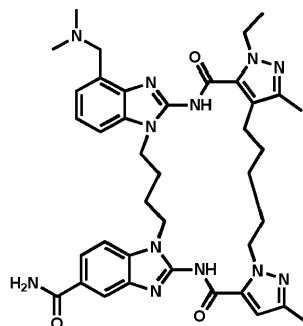
35

El ejemplo de referencia 86 puede prepararse según el método 11 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: A ácido 1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (295 mg, 1,92 mmol) en NMP (8 ml) a TA se le añadió HATU (874 mg, 2,30 mmol) y DIPEA (0,803 ml, 4,60 mmol). Después de 30 min, se añadió (E)-2-amino-1-(4-(2-amino-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (300 mg, 0,766 mmol), y se calentó la reacción hasta 60 °C durante la noche. Se añadió agua, y se recogió el sólido resultante mediante filtración y se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar

el compuesto del título (78 mg, 0,12 mmol, rendimiento del 15 %). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,75 (s, 2 H), 7,95 (d, $J=12,1$ Hz, 2 H), 7,70 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,40 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,17 - 7,09 (m, 2 H), 6,80 (dd, $J=6,8, 2,4$ Hz, 1 H), 6,53 (d, $J=17,1$ Hz, 2 H), 5,92 - 5,96 (m, 1 H), 5,71 - 5,75 (m, 1 H), 4,91 (d, $J=4,9$ Hz, 2 H), 4,81 (d, $J=5,4$ Hz, 2 H), 4,52 (q, $J=7,1$ Hz, 4 H), 3,69 (s, 3 H), 2,11 (d, $J=4,0$ Hz, 6 H), 1,26 (td, $J=7,1, 2,0$ Hz, 6 H);
5 CLEM (Método de CLEM A): Rt = 1,494 min, [M+H] $^+$ = 664,2.

Ejemplo de referencia 87

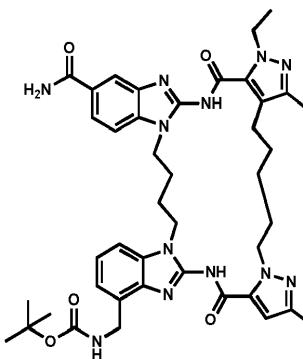
10 4-((Dimetilamino)metil)-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-24-carboxamida



15 El ejemplo de referencia 87 puede prepararse según el método 13 con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: Una mezcla de 4-(aminometil)-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo-[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-24-carboxamida (100 mg, 0,142 mmol) y formaldehído (al 37 % en agua) (0,106 ml, 1,42 mmol) en ácido acético (5 ml) se agitó a TA durante 20 min y luego se enfrió hasta 0 °C. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (301 mg, 1,42 mmol), se agitó la reacción a 0 °C durante 1 h y luego a TA durante la noche. Se eliminó el disolvente, y se suspendió el residuo en agua y se trató con NaHCO₃ hasta que era básico. Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 X), y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (2 X), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (columna de 40 g), eluyendo con el 0 - 20 % de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 27 %) como un sólido blanquecino. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,89 (s. a., 1 H), 12,24 (s. a., 1 H), 7,96 - 8,09 (m, 2 H), 7,84 (dd, $J=8,44, 1,59$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J=8,31$ Hz, 1 H), 7,51 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H), 7,35 (s. a., 1 H), 7,26 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H), 7,14 (d, $J=7,58$ Hz, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 4,74 (t, $J=7,09$ Hz, 2 H), 4,47 (q, $J=7,01$ Hz, 2 H), 4,13 - 4,34 (m, 4 H), 3,73 (s, 2 H), 2,74 - 2,88 (m, 2 H), 2,23 (s, 6 H), 2,16 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 1,92 (s. a., 4 H), 1,81 (m, 2 H), 1,49 (m, 2 H), 1,39 (m, 2 H), 1,29 (t, $J=7,09$ Hz, 3 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 0,80 min, [M+H] $^+$ = 733,6.

Ejemplo de referencia 88

35 ((3-Carbamoil-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosin-23-il)metil)carbamato de terc-butilo

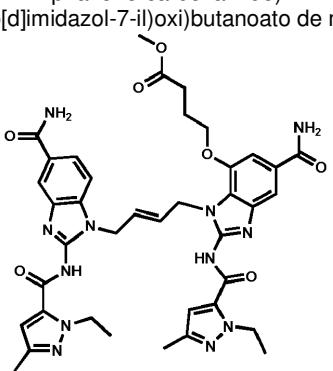
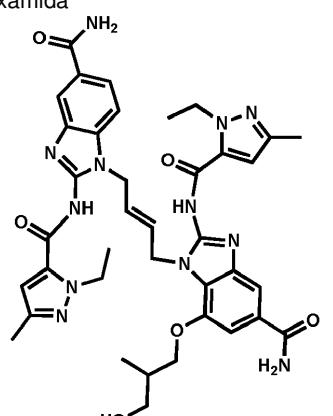


40 El ejemplo de referencia 88 puede prepararse según el método 13 con modificaciones conocidas por un experto

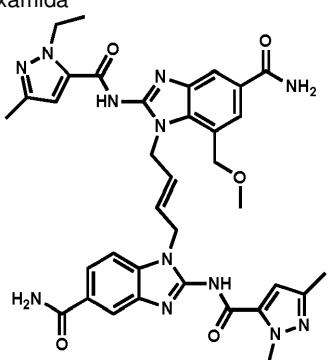
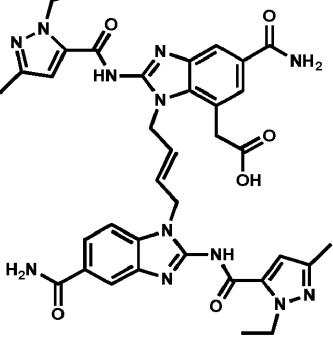
- habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de la preparación: A ácido 4-(5-((1-(4-(2-amino-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pentil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (1,50 g, 1,82 mmol), HOBr (0,335 g, 2,19 mmol) y EDC (0,524 g, 2,73 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió DIEA (1,27 ml, 7,29 mmol) y DMAP (22 mg, 0,18 mmol). Se calentó 5 la reacción hasta 60 °C. Después de 6 h, se enfrió la mezcla hasta TA, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NH₄Cl saturado (2 x) y salmuera (2 x), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó este residuo sobre gel de sílice (columna de 120 g), eluyendo con el 0 – 10 20 % de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (860 mg, 1,0 mmol, rendimiento del 56 %) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,85 (s, 1 H), 12,41 (s, 1 H), 8,02 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,98 (s. a., 1 H), 7,82 (dd, J=8,6, 1,5 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,57 (s. a., 1 H), 7,54 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,34 (s. a., 1 H), 7,27 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 4,74 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 4,48 (q, J=7,1 Hz, 2 H), 4,37 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 4,25 (m, 4 H), 2,75 - 2,87 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,91 (s. a., 4 H), 1,75 - 1,86 (m, 2 H), 1,49 (s. a., 2 H), 1,39 (m, 11 H), 1,30 (t, J=7,1 Hz, 3 H); CLEM (Método de CLEM D): Rt = 1,11 min, [M+H]⁺ = 805,7.
- 15 La tabla 1 proporciona el ejemplo de referencia 89 al ejemplo de referencia 197. Los compuestos pueden prepararse usando los métodos de síntesis descritos anteriormente.

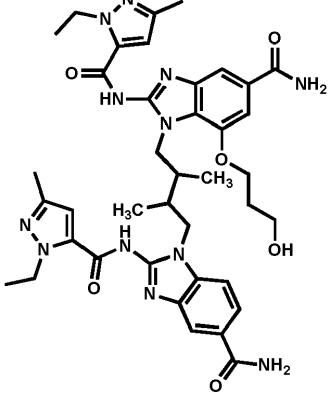
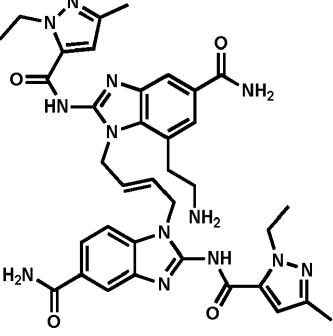
Ejemplo de referencia	Estructura/nombre	Método de síntesis	RMN	CLEM
Ejemplo de referencia 89	1-(((4R,5R)-5-((5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	Método 9	¹ H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ ppm 7,58 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,58 (s, 2H), 5,11 - 4,99 (m, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,61 (m, 5H), 4,46-4,36 (m, 1H), 4,31 (dd, J = 13,4, 3,2 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 14,0, 3,4 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 15,1, 6,4 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 14,9, 6,4 Hz, 1H), 3,83 - 3,72 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,05 (dd, J = 11,5, 5,9 Hz, 2H), 1,64 (d, J = 10,3 Hz, 6H), 1,50 - 1,28 (m, 6H)	Método de CLEM A: Rt = 1,338 min, [M+H] ⁺ = 824,8
Ejemplo de referencia 90	1-(4-(4-((Dimetilamino)metil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,86 (s, 2H), 9,55 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 6,7, 2,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 3H), 6,61 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 4,68 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 4,56 (dd, J = 13,9, 6,8 Hz, 4H), 4,28 (s, 4H), 2,77 (d, J = 4,5 Hz, 6H), 2,11 (s, 6H), 1,87 (s, 4H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 6H)	Método de CLEM A: Rt = 1,275 min, [M+H] ⁺ = 693,3

Ejemplo de referencia 91	(E)-1,1'-(But-2-eno-1,4-dil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida)	Método 2	¹ H-RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ ppm 7,52-7,65 (m, 2 H), 7,23 - 7,37 (m, 2 H), 6,55 - 6,69 (m, 2 H), 5,78 - 5,93 (m, 2 H), 5,03 - 5,10 (m, 4 H), 4,49 - 4,70 (m, 4 H), 3,98-4,10 (m, 4 H), 3,36 - 3,46 (m, 6 H), 2,24 (s, 6 H), 1,71 - 1,90 (m, 4 H), 1,35 - 1,47 (m, 6 H).	Método de CLEM F: Rt = 0,87 min, [M+H] ⁺ =853,7
Ejemplo de referencia 92	1,1'-(Ciclopentano-1,3-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida)	15	¹ H-RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ ppm 7,59-7,78 (m, 2 H), 7,46 - 7,55 (m, 2 H), 6,57 - 6,72 (m, 2 H), 5,78-6,04 (m, 2 H), 4,48 - 4,71 (m, 4 H), 4,32 - 4,45 (m, 4 H), 3,74 - 3,89 (m, 4 H), 2,92 - 3,02 (m, 2 H), 2,29 - 2,44 (m, 2 H), 2,15-2,26 (m, 4 H), 2,09 (s, 6 H), 1,32 (m, 6 H), 0,84 - 0,99 (m, 2 H)	Método de CLEM F: Rt = 0,80 min, [M+H] ⁺ =839,7
Ejemplo de referencia 93	(E)-3-(5-Carbamoilo-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)propanoato de etilo	Método 10	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,66-13,00 (m, 2 H), 7,89 - 8,05 (m, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 7,71 (d, J=8,11 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,42 (d, J=8,36 Hz, 1 H), 7,34 (d, J=9,38 Hz, 2 H), 6,53 (d, J=3,55 Hz, 2 H), 5,95 - 6,07 (m, 1 H), 5,49 - 5,65 (m, 1 H), 4,96-5,08 (m, 2 H), 4,79 - 4,88 (m, 2 H), 4,37 - 4,63 (m, 4 H), 3,97 (q, J=7,10 Hz, 2 H), 3,03 - 3,15 (m, 2 H), 2,63 (t, J=7,73 Hz, 3 H), 2,12 (d, J=6,08 Hz, 6 H), 1,28 (d, J=3,80 Hz, 6 H), 1,09 (t, J=7,10 Hz, 3 H)	Método de CLEM F: Rt = 0,86 min, [M+H] ⁺ =777,5

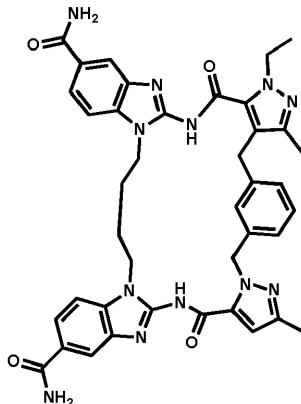
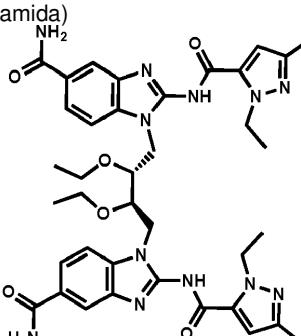
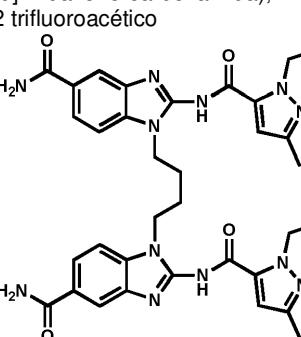
Ejemplo de referencia 94	(E)-4-((5-Carbamoil-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)butanoato de metilo 	Método 10	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,71-12,97 (m, 2 H), 7,98 (d, J=1,27 Hz, 2 H), 7,91-7,96 (m, 1 H), 7,67 - 7,76 (m, 1 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,42 (d, J=7,60 Hz, 1 H), 7,33 - 7,39 (m, 2 H), 7,28 - 7,32 (m, 1 H), 6,47-6,58 (m, 2 H), 5,92 - 6,05 (m, 1 H), 5,67 - 5,80 (m, 1 H), 4,91-4,99 (m, 2 H), 4,78 - 4,87 (m, 2 H), 4,46 - 4,58 (m, 4 H), 4,03 (s, 2 H), 3,55 (s, 3 H), 2,29 - 2,39 (m, 2 H), 2,12 (d, J=3,80 Hz, 6 H), 1,71 - 1,93 (m, 2 H), 1,22 - 1,32 (m, 6 H)	Método de CLEM K: Rt = 0,85 min, [M+H] ⁺ = 793,5
Ejemplo de referencia 95	(E)-1-((E)-4-((E)-5-Carbamoil-2-((1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 14	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,62-12,93 (m, 1 H), 7,91 - 8,05 (m, 3 H), 7,71 (d, J=8,11 Hz, 1 H), 7,58 - 7,68 (m, 1 H), 7,41 (d, J=7,86 Hz, 1 H), 7,28 - 7,37 (m, 3 H), 6,47 - 6,55 (m, 2 H), 5,93-6,08 (m, 1 H), 5,70 - 5,84 (m, 1 H), 4,90 - 5,00 (m, 2 H), 4,77-4,87 (m, 2 H), 4,62 (t, J=5,80 Hz, 1 H), 4,45-4,58 (m, 4 H), 3,99 - 4,08 (m, 2 H), 3,84 - 3,93 (m, 1 H), 2,11 (s, 6 H), 1,87 (m, 1H), 1,27 (d, J=6,84 Hz, 6 H), 0,80 - 0,89 (m, 3 H)	Método de CLEM K: Rt = 0,81 min, [M+H] ⁺ = 765,5

Ejemplo de referencia 96	(E)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida		Método 14	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,64 - 13,10 (m, 2 H), 7,97 - 8,13 (m, 1 H), 7,86 - 7,97 (m, 1 H), 7,66 - 7,76 (m, 1 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,37 - 7,47 (m, 1 H), 7,21 - 7,37 (m, 3 H), 6,53 (s, 2 H), 5,87 - 6,09 (m, 1 H), 5,60 - 5,87 (m, 1 H), 4,98 (d, J=4,82 Hz, 2 H), 4,81 (d, J=4,80 Hz, 2 H), 4,44-4,67 (m, 5 H), 4,40 (s, 1 H), 3,98 - 4,19 (m, 2 H), 2,11 (s, 6 H), 1,70 (t, J=7,10 Hz, 2 H), 1,28 (m, 6 H), 1,07 (s, 6 H)	Método de CLEM K: Rt = 0,85 min, [M+H] ⁺ = 779,5
Ejemplo de referencia 97	(E)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético		Método 9	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,91 (a, 1H), 7,89 - 8,16 (m, 4 H) 7,64 (s, 1 H) 7,47 (s. a., 1 H) 7,25 - 7,40 (m, 2 H) 6,47-6,60 (m, 2 H) 5,82 (d, J=15,72 Hz, 1 H) 5,54 (d, J=15,72 Hz, 1 H), 4,91 (s. a., 4 H) 4,41 - 4,65 (m, 4 H) 4,03 (t, J=6,46 Hz, 2 H) 3,29 (t, J=6,08 Hz, 2 H) 3,14 (s, 3 H), 2,55 (a, 2H), 2,11 (d, J=12,17 Hz, 6 H) 1,69 - 1,84 (m, 2 H), 1,36(m, 1H), 1,27 (q, J=7,10 Hz, 6 H), 0,69(s, J=6,3 Hz, 6 H)	Método de CLEM F: Rt = 2,33 min, [M+H] ⁺ = 822,1

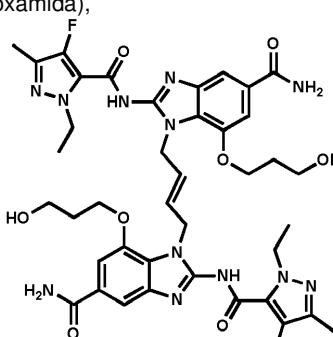
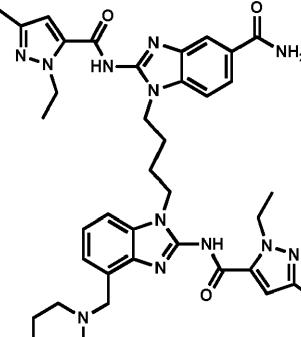
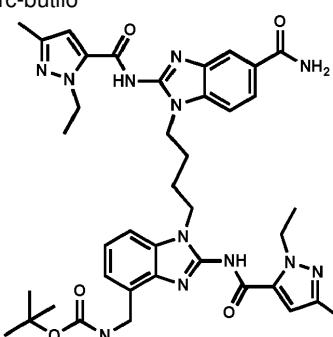
Ejemplo de referencia 98	(E)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 9 ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,98 (s, 1H), 7,98 (m, 4H), 7,77 - 7,65 (m, 2H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (s, 2H), 6,53 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 5,95 (d, <i>J</i> = 15,8 Hz, 1H), 5,52 (d, <i>J</i> = 15,8 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,52 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 6H), 3,15 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,26 (td, <i>J</i> = 7,1, 3,7 Hz, 6H)	Método de CLEM A: Rt = 1,30 min, [M+H] ⁺ = 721,4
Ejemplo de referencia 99	Ácido (E)-2-(5-carbamoil-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)acético 	Método 9 ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,87 (s, 3H), 8,02 - 7,87 (m, 4H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,52 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 2H), 5,95 (d, <i>J</i> = 15,0 Hz, 1H), 5,48 (d, <i>J</i> = 15,5 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,59 - 4,46 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 2,08 (t, <i>J</i> = 12,1 Hz, 6H), 1,25 (td, <i>J</i> = 7,1, 2,6 Hz, 6H)	Método A: Rt = 1,30 min, [M+H] ⁺ = 735,4

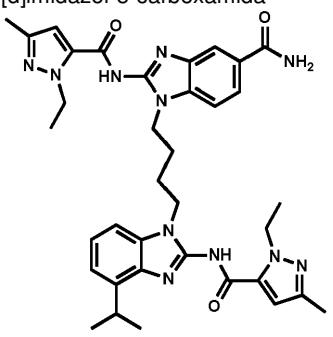
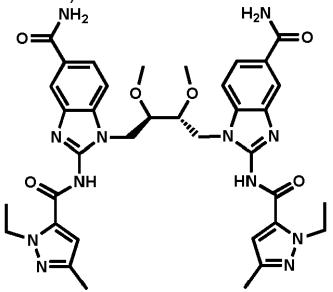
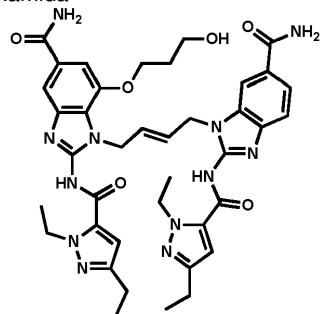
Ejemplo de referencia 100	1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2,3-dimetilbutil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 16	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6 + <i>D</i> ₂ O) δ ppm 7,76 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,62 - 4,50 (m, 4H), 4,35 - 4,17 (m, 3H), 4,05 - 3,97 (m, 1H), 3,78 - 3,70 (m, 2H), 3,38 - 3,32 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,34 (s, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,08 - 1,96 (m, 2H), 1,66 - 1,48 (m, 2H), 1,38-1,28 (m, 4H), 1,22 (s, 2H), 1,04 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3H), 0,97 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3H), 0,91 - 0,80 (m, 2H) (el análisis de RMN se basa en los picos principales del diastereómero principal)	Método de CLEM A: Rt = 1,335 & 1,362 min, [M] ⁺ = 780,7
Ejemplo de referencia 101	(E)-7-(2-Aminoethyl)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido fórmico 	Similar al método 15	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8,41 (s a, 3H), 8,00 (d. a., <i>J</i> = 14,1 Hz, 3H), 7,90 (s, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,41-7,34 (m, 3H), 6,53 (s a, 2H), 5,98 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,99 (s a, 2H), 4,81 (s a, 2H), 4,51 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 4H), 3,03 (s a, 4H), 2,11 (s, 6H), 2,05 (t. a., 2H), 1,32-1,13 (m, 6H)	Método de CLEM A: Rt = 1,168 min, [M] ⁺ = 719,9

Ejemplo de referencia 102	8-Etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-7,8,11,12,13-, 14,15,20,21,28,29,30,31,32-tetradecahidro-6H-benzo[4,5]imidazo[2,1-b]benzo[4,5]imidazo[1,2-i]dipirazolo[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]hexaazaciclodocosina-3-carboxamida 	Método 13	¹ H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ ppm 8,02 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,97 - 7,93 (m, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (td, <i>J</i> = 6,6, 3,4 Hz, 2H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,73 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 4H), 4,52 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 4,34 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 3,76 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 3,68 - 3,63 (m, 2H), 2,84 - 2,78 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,89 - 1,82 (m, 2H), 1,42 (dd, <i>J</i> = 13,9, 6,4 Hz, 2H), 1,34 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,27 - 1,19 (m, 2H)	Método de CLEM A: Rt = 1,274 min, [M+H] ⁺ = 691,3
Ejemplo de referencia 103	8-Etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-7,8,11,12,13-, 14,15,20,21,28,29,30,31,32-tetradecahidro-6H-benzo[4,5]imidazo[2,1-b]benzo[4,5]imidazo[1,2-i]dipirazolo[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]hexaazaciclodocosina-24-carboxamida 	Método 13	¹ H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) 8,08 - 8,06 (m, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 2H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 6,85 - 6,82 (m, 1H), 4,75 - 4,69 (m, 4H), 4,53 - 4,46 (m, 3H), 4,36 - 4,30 (m, 2H), 3,82 - 3,77 (m, 2H), 3,69 - 3,65 (m, 2H), 2,83 - 2,76 (m, 2H), 2,25 - 2,21 (m, 3H), 2,19 - 2,17 (m, 3H), 1,87 (s, 2H), 1,46 - 1,41 (m, 2H), 1,33 - 1,32 (m, 3H), 1,25 - 1,19 (m, 2H)	Método de CLEM A : Rt = 1,297 min, [M+H] ⁺ = 691,3
Ejemplo de referencia 104	8-Etil-10,18,30-trimetil-7,20-dioxo-7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29,30,31,32-tetradecahidro-6H-benzo[4,5]imidazo[2,1-b]benzo[4,5]imidazo[1,2-i]dipirazolo[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]hexaazaciclodocosina-3-carboxamida 	Método 19	¹ H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,00 (s, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, <i>J</i> = 15,9, 7,1 Hz, 3H), 7,39 - 7,35 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,53 (dd, <i>J</i> = 14,3, 7,2 Hz, 4H), 4,00 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,35 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,77 (s, 2H), 1,36 (dd, <i>J</i> = 15,7, 8,6 Hz, 6H), 1,14 (s, 2H)	Método de CLEM A : Rt = 1,32 min, [M+H] ⁺ = 705,3

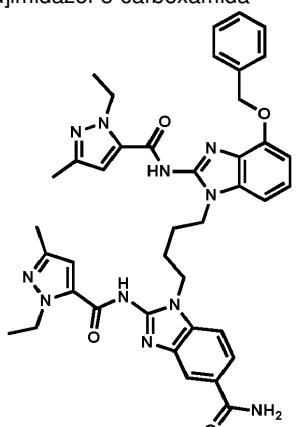
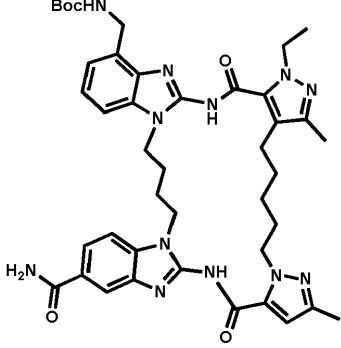
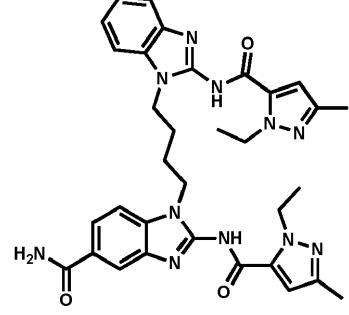
Ejemplo de referencia 105	35-Etil-5,37-dimetil-8,33-dioxo-3,4,9,11,18,23,-30,32,35,36-decaazaocaciclo[38.3.1.0 ³ ,7.0 ¹⁰ ,18.0 ¹² ,17.0 ²³ ,31.0 ²⁴ ,29.0 ³⁴ ,38]tetratetraconta-1(44),4,6,10,-12(17),13,15,24(29),25,27,30,34(38),36,40,42-pentadecaeno-14,27-dicarboxamida 	Método 19	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,86 (s, a., 2H) 8,00-8,01 (m, 4H) 7,77-7,81 (m, 2H) 7,52-7,58 (m, 2H) 7,36 (s, 2H) 7,14 (t, <i>J</i> =8,0 Hz, 2H) 6,98-7,00 (m, 1H) 6,61-6,65 (m, 2H) 5,99 (s, 2H) 4,56 (q, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H) 4,28 (s, 2H) 3,85-3,96 (m, 4H) 2,15 (s, 3H) 1,93 (m, 3H) 1,40-1,56 (m, 4H) 1,35 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3H)	Método de CLEM A : Rt = 1,386 min, [M+H] ⁺ = 753,2
Ejemplo de referencia 106	1,1'-(2(R,3R)-2,3-Dietoxibutano-1,4-diil)bis(2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) 	Método 15	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,93 (s, a., 2H) 8,02 (s, 4H) 7,81 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,2 Hz, 2H) 7,56 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H) 7,35 (s, 2H) 6,68 (s, 2H) 4,55-4,69 (m, 6H) 4,43-4,48 (m, 2H) 4,05-4,07 (m, 2H) 3,49-3,57 (m, 2H) 3,13-3,20 (m, 2H) 2,11 (s, 6H) 1,36 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 6H) 0,77 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 6H)	Método de CLEM A : Rt = 1,372 min, [M+H] ⁺ = 766,8
Ejemplo de referencia 107	1,1'-(Butano-1,4-diil)bis(2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), sal de ácido 2 trifluoroacético 	Método 2	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,85 (s, a., 2 H) 7,99 (s, 4 H) 7,77 (d, <i>J</i> =8,34 Hz, 2 H) 7,56 (d, <i>J</i> =8,34 Hz, 2 H) 7,36 (s, a., 2 H) 6,61 (s, 2 H) 4,51 - 4,69 (m, 4 H) 4,28 (s, a., 4 H) 2,04 - 2,21 (m, 6 H) 1,88 (s, a., 4 H) 1,31 (t, <i>J</i> =7,07 Hz, 6 H)	Método de CLEM C: Rt = 0,76 min., [M+H] ⁺ = 679,6

Ejemplo de referencia 108	1-(4-(5-Carbamoil-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido 2 trifluoroacético 	Método 20	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,82 (s. a., 2 H) 7,98 (s, 4 H) 7,76 (dd, <i>J</i> =8,31, 1,47 Hz, 2 H) 7,55 (d, <i>J</i> =8,31 Hz, 2 H) 7,35 (s. a., 2 H) 6,60 (s, 2 H) 4,57 (q, <i>J</i> =7,01 Hz, 2 H) 4,28 (d, <i>J</i> =5,87 Hz, 4 H) 4,09 (s, 3 H) 2,10 (d, <i>J</i> =4,65 Hz, 6 H) 1,87 (s. a., 4 H) 1,30 (t, <i>J</i> =7,09 Hz, 3 H)	Método de CLEM D: Rt = 0,77 min., [M+H] ⁺ = 665,6
Ejemplo de referencia 109	1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido 2 trifluoroacético 	Método 20	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,84 (s. a., 2 H) 7,99 (s, 4 H) 7,76 (dd, <i>J</i> =8,56, 1,47 Hz, 2 H) 7,54 (d, <i>J</i> =8,31 Hz, 2 H) 7,35 (s. a., 2 H) 6,66 (s, 1 H) 6,60 (s, 1 H) 4,57 (q, <i>J</i> =7,01 Hz, 2 H) 4,26 - 4,39 (m, 4 H) 4,09 (s, 3 H) 2,09 (s, 3 H) 1,70 - 1,90 (m, 5 H) 1,31 (t, <i>J</i> =7,09 Hz, 3 H) 0,72 - 0,83 (m, 2 H) 0,46 - 0,57 (m, 2 H)	Método de CLEM D: Rt = 0,84 min., [M+H] ⁺ = 691,6
Ejemplo de referencia 110	(11Z,29E)-8-Etil-1,26-bis(3-hidroxipropoxi)-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,13,14,15,20,21,28,31-decahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamida, 2 clorhidrato 	Método 19	¹ H-RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,71 (dd, <i>J</i> =5,32, 1,01 Hz, 2 H), 7,44 (dd, <i>J</i> =8,74, 1,14 Hz, 2 H), 6,82 (s, 1 H), 6,46 (d, <i>J</i> =11,15 Hz, 1 H), 5,84 - 5,96 (m, 1 H), 5,58 (s, 2 H), 5,09 (s. a., 4 H), 4,62 - 4,75 (m, 2 H), 4,07 - 4,23 (m, 4 H), 3,72 - 3,79 (m, 4 H), 3,53 - 3,58 (m, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 1,93 - 2,11 (m, 4 H), 1,54 - 1,71 (m, 4 H), 1,49 (t, <i>J</i> =7,10 Hz, 3 H);	Método de CLEM L: Rt = 0,75 min, [M+H] ⁺ = 863,7

Ejemplo de referencia 111	(E)-1,1'-(But-2-eno-1,4-dil)bis(2-(1-etil-4-fluoro-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), 	Método 2 ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,90 (s, 2H), 7,99 (s. a., 2 H), 7,64 (d, <i>J</i> =1,27 Hz, 2 H), 7,29 - 7,38 (m, 4 H), 5,87 (s. a., 2 H), 4,91 (s. a., 4 H), 4,40 - 4,62 (m, 6 H), 4,04 (t, <i>J</i> =6,08 Hz, 4 H), 3,43 (d, <i>J</i> =5,07 Hz, 4 H), 2,10 (s, 6H), 1,67 (t, <i>J</i> =6,08 Hz, 4 H), 1,24 (t, <i>J</i> =7,10 Hz, 6H);	Método de CLEM D: Rt = 0,89 min, [M+2] ⁺ /2= 431,5
Ejemplo de referencia 112	2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(morpholinometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 16 ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,80 (s, 1H), 12,57 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,30 - 7,48 (m, 2H), 7,14 (d, <i>J</i> = 27,8 Hz, 2H), 6,59 (s, 2H), 4,48 - 4,67 (m, 4H), 4,27 (s, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,70 (s, 4H), 2,42 (s, 4H), 2,11 (s, 6H), 1,88 (s, 4H), 1,30 (td, <i>J</i> = 7,0, 3,4 Hz, 6H)	Método de CLEM A: Rt = 1,275 min, [M+H] ⁺ = 735,3
Ejemplo de referencia 113	((1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metil)-(metil)carbamato de terc-butilo 	Método 16 ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,81 (s, 2H), 7,99 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 2H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H), 6,60 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 2H), 4,48 - 4,77 (m, 6H), 4,27 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,09 (t, <i>J</i> = 4,3 Hz, 6H), 1,87 (s, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,28 (td, <i>J</i> = 7,0, 2,4 Hz, 6H)	Método de CLEM A: Rt = 1,646 min, [M+H] ⁺ = 779,3

Ejemplo de referencia 114	2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 16	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,83 (s, 1H), 12,21 (s, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,30 - 7,41 (m, 2H), 7,07 - 7,28 (m, 2H), 6,60 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 2H), 4,57 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 4H), 4,28 (s, 4H), 3,40 - 3,54 (m, 1H), 2,11 (s, 6H), 1,87 (s, 4H), 1,05 - 1,47 (m, 12H)	Método de CLEM A: Rt = 1,601 min, [M+H] ⁺ = 678,5
Ejemplo de referencia 115	1,1'-(2(R,3R)-2,3-Dimetoxibutano-1,4-dil)bis(2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) 	Método 15	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) 12,99 (s. a. 2 H) 8,01 (s, 4 H), 7,81 (d, <i>J</i> =8,56 Hz, 2 H), 7,55 (d, <i>J</i> =8,80 Hz, 2 H), 7,36 (s. a., 2 H), 6,64 (s, 2 H), 4,53 - 4,70 (m, 6 H), 4,46 (dd, <i>J</i> =14,06, 8,68 Hz, 2 H), 4,04 (s. a., 2 H), 3,21 (s, 6 H), 2,11 (s, 6 H), 1,35 (t, <i>J</i> =7,09 Hz, 6H).	Método de CLEM A: Rt = 1,29 min, [M+H] ⁺ = 739,8
Ejemplo de referencia 116	(E)-1-(4-(6-Carbamoil-2-(1,3-dietil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1,3-dietil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 16	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,56 - 13,10 (m, 1 H), 7,99 (s, 2 H), 7,94 (s. a., 1 H), 7,71 (d, <i>J</i> =8,56 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,41 (d, <i>J</i> =8,31 Hz, 1 H), 7,34 (s. a., 3 H), 6,57 (d, <i>J</i> =13,20 Hz, 2 H), 5,98 (s, 1 H), 5,71 - 5,82 (m, 1 H), 4,95 (d, <i>J</i> =4,65 Hz, 2 H), 4,84 (d, <i>J</i> =4,89 Hz, 2 H), 4,49 - 4,62 (m, 5 H), 4,11 (t, <i>J</i> =6,36 Hz, 2 H), 3,48 (q, <i>J</i> =5,71 Hz, 2 H), 2,43 - 2,49 (m, 2 H), 1,75 (t, <i>J</i> =6,24 Hz, 2 H), 1,28 (t, <i>J</i> =7,09 Hz, 6 H), 1,13 (td, <i>J</i> =7,64, 3,06 Hz, 6 H)	Método A: Rt = 1,339 min, [M+H] ⁺ = 779,8

Ejemplo de referencia 117	2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 16	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,82 (s, 2H), 7,98 (t, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H), 7,73 - 7,81 (m, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,11 - 7,18 (m, 2H), 6,86 (dd, <i>J</i> = 6,0, 3,2 Hz, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 14,3 Hz, 2H), 4,57 (dt, <i>J</i> = 13,6, 6,8 Hz, 4H), 4,38 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,11 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 6H), 1,85 (s, 4H), 1,30 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 6H)	Método A: Rt = 1,468 min, [M+H] ⁺ = 666,3
Ejemplo de referencia 118	2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4((metilamino)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 16	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,84 (s, 2H), 8,67 (s, 2H), 7,98 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 2H), 7,77 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (dt, <i>J</i> = 15,2, 6,7 Hz, 3H), 6,62 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 2H), 4,54 (ddd, <i>J</i> = 30,5, 10,8, 6,4 Hz, 6H), 4,28 (s, 4H), 2,62 (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,86 (s, 4H), 1,30 (td, <i>J</i> = 7,1, 3,6 Hz, 6H).	Método A: Rt = 1,259 min, [M+H] ⁺ = 679,3
Ejemplo de referencia 119	1,1'-(2,2-Difluorobutano-1,4-diil)bis(2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) 	Método 15	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,91 (d, <i>J</i> = 31,5 Hz, 2H), 7,99 (s, 3H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 14,0, 8,4 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,67 (d, <i>J</i> = 17,3 Hz, 2H), 4,89 (t, <i>J</i> = 14,3 Hz, 2H), 4,35 - 4,68 (m, 6H), 2,61 - 2,82 (m, 2H), 1,92 - 2,14 (m, 6H), 1,16-1,39 (m, 6H)	Método A: Rt = 1,298 min, [M+H] ⁺ = 715,7

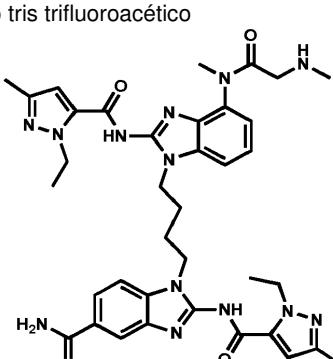
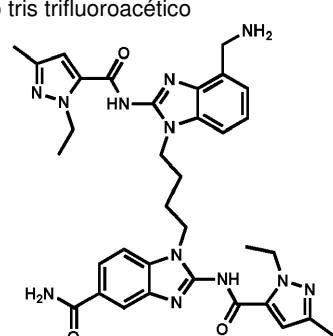
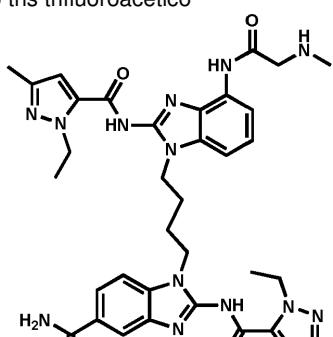
Ejemplo de referencia 120	1-(4-(4-(Bencíloxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 11	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 12,80 (s, 1H), 12,07 (s, 1H), 7,98 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,75 (dd, J=8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,47-7,59 (m, 3H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,14 (s a, 2H), 6,92-7,02 (m, 1H), 6,59 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,43-4,62 (m, 4H), 4,15-4,31 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,85 (s a, 4H), 1,28 (dt, J=14,5, 7,2 Hz, 6H)	Método de CLEM D: Rt = 1,18 min, [M+H] ⁺ = 742,5
Ejemplo de referencia 121	((24-Carbamoil-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradeca-hidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosin-4-il)metil)carbamato de terc-butilo 	13	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 12,90 (s. a., 1H), 12,36 (s. a., 1H), 8,02 (s. a., 2H), 7,84 (dd, J=8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,62 (t, J=6,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,36 (s. a., 1H), 7,25 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,74 (t, J=6,8 Hz, 2H), 4,47 (q, J=7,0 Hz, 2H), 4,38 (d, J=6,0 Hz, 2H), 4,15-4,33 (m, 4H), 2,74-2,87 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,90 (s. a., 4H), 1,80 (s. a., 2H), 1,32-1,54 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,28 (t, J=7,0 Hz, 3H)	Método de CLEM D: Rt = 1,10 min, [M+H] ⁺ = 805,6
Ejemplo de referencia 122	2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 11	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 12,73 (s. a., 1H), 7,99 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,81-7,92 (m, 1H), 7,61-7,74 (m, 1H), 7,36-7,50 (m, 1H), 7,14-7,28 (m, 1H), 6,95-7,06 (m, 1H), 6,79-6,90 (m, 1H), 6,58-6,64 (m, 1H), 6,49-6,58 (m, 2H), 4,49-4,64 (m, 4H), 4,13-4,30 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,84 (s a, 4H), 1,18-1,37 (m, 6H)	Método de CLEM D: Rt = 0,91 min, [M+H] ⁺ = 652,2

Ejemplo de referencia 123	2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,81 (s. a., 1 H), 11,96 (s. a., 1 H), 7,98 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 1 H), 7,96 (s. a., 1 H), 7,76 (dd, <i>J</i> =8,6, 1,5 Hz, 1 H), 7,53 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H), 7,33 (s. a., 1 H), 7,08 - 7,21 (m, 2 H), 6,91 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 1 H), 6,51 - 6,63 (m, 2 H), 4,81 (s. a., 1 H), 4,45 - 4,62 (m, 4 H), 4,24 (m, 4 H), 2,11 (s, 6 H), 1,85 (s. a., 4 H), 1,20 - 1,41 (m, 12H)	Método de CLEM C: Rt = 1,05 min, [M+H] ⁺ = 694,7
Ejemplo de referencia 124	2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,83 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,96 (s. a., 1 H), 7,75 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H), 7,53 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1 H), 7,33 (s. a., 1 H), 7,04 (t, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H), 6,71 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 2 H), 6,60 (s, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 6,35 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H), 4,57 (q, <i>J</i> =6,9 Hz, 4 H), 4,27 (s. a., 2 H), 4,19 (s. a., 2 H), 2,79 (d, <i>J</i> =4,5 Hz, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 1,84 (s. a., 4 H), 1,29 (q, <i>J</i> =6,8 Hz, 6 H)	Método de CLEM C: Rt = 0,92 min, [M+H] ⁺ = 665,6
Ejemplo de referencia 125	1-(4-(4-Amino-2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido tris trifluoroacético 	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,90 (s a, 1H), 12,30 (s a, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H), 7,96 (s. a., 1 H), 7,76 (dd, <i>J</i> =8,4, 1,6 Hz, 1 H), 7,54 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1 H), 7,33 (s. a., 1 H), 6,95 (t, <i>J</i> =8,0 Hz, 1 H), 6,71 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 6,49 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1 H), 4,56 (q, <i>J</i> =7,2 Hz, 4 H), 4,27 (s. a., 2 H), 4,14 - 4,23 (m, 2 H), 2,10 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 1,84 (s. a., 4 H), 1,22 - 1,36 (m, 6 H)	Método de CLEM D: Rt = 0,88 min, [M+H] ⁺ = 651,6

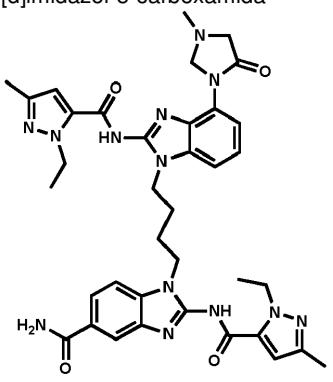
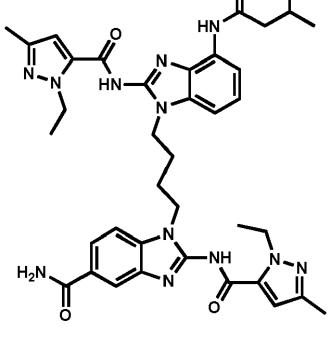
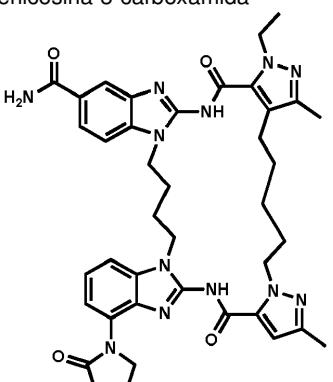
Ejemplo de referencia 126	2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(<i>N</i> -metilmetsulfonamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido bis trifluoroacético		Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,83 (s. a., 1 H), 12,05 (s. a., 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,96 (s. a., 1 H), 7,76 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1 H), 7,55 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 2 H), 7,41 (s. a., 1 H), 7,27 - 7,37 (m, 2 H), 6,62 (s, 2 H), 4,46 - 4,62 (m, 4 H), 4,27 (s. a., 4 H), 3,31 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 2,11 (s, 6 H), 1,86 (s. a., 4 H), 1,20 - 1,34 (m, 6 H)	Método de CLEM D: Rt = 0,98 min, [M+H] ⁺ = 743,7
Ejemplo de referencia 127	1-(4-(4-(2-Aminoethyl)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido tris trifluoroacético		Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,98 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 2 H), 7,73 - 7,85 (m, 4 H), 7,54 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1 H), 7,44 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1 H), 7,35 (s. a., 1 H), 7,17 - 7,24 (m, 1 H), 7,09 - 7,15 (m, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 4,48 - 4,61 (m, 4 H), 4,20 - 4,31 (m, 4 H), 3,05 - 3,19 (m, 4 H), 2,11 (s, 6 H), 1,86 (s. a., 4 H), 1,29 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 3 H), 1,28 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 3 H)	Método de CLEM D: Rt = 0,78 min, [M+H] ⁺ = 679,6
Ejemplo de referencia 128	2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida		Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,81 (s. a., 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,97 (s. a., 1 H), 7,76 (dd, <i>J</i> =8,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,52 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 2 H), 7,34 (s. a., 1 H), 7,24 (t, <i>J</i> =7,9 Hz, 1 H), 7,16 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1 H), 6,59 (s, 2 H), 4,43 - 4,59 (m, 4 H), 4,24 (s. a., 4 H), 3,14 (s, 3 H), 2,11 (s. a., 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,85 (s. a., 4 H), 1,66 (s, 3 H), 1,27 (m, 6 H)	Método de CLEM N: Rt = 6,584 min, [M+H] ⁺ = 707,2

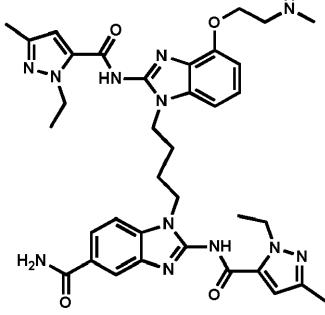
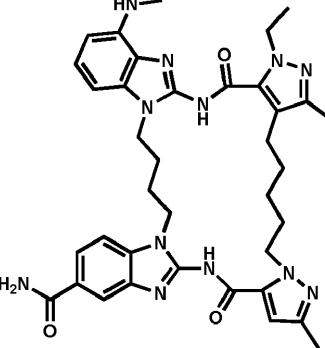
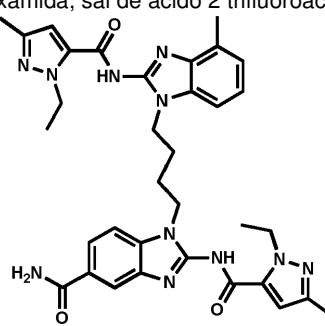
Ejemplo de referencia 129	2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(1-hidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,83 (s, 1 H), 12,23 (s, 1 H), 7,92 - 8,02 (m, 2 H), 7,76 (dd, J=8,3, 1,3 Hz, 1 H), 7,54 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,40 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 7,34 (s. a., 1 H), 7,17 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,07 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 5,88 (d, J=3,3 Hz, 1 H), 5,11 (d, J=4,3 Hz, 1 H), 4,56 (m, 4 H), 4,27 (m, 4 H), 2,10 (d, J=1,3 Hz, 6 H), 1,86 (s. a., 4 H), 1,42 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 1,29 (q, J=7,3 Hz, 6 H)	Método de CLEM D: Rt = 0,95 min, [M+H] ⁺ = 680,6
Ejemplo de referencia 130	1-(4-(4-(2-Amino-N-metilacetamido)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido tris trifluoroacético 	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,81 (s. a., 1 H), 8,16 (s. a., 1 H), 7,99 (s, 2 H), 7,92 (s. a., 2 H), 7,77 (dd, J=8,4, 1,4 Hz, 1 H), 7,64 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,48 - 7,59 (m, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,31 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 7,23 - 7,29 (m, 1 H), 6,68 (s. a., 1 H), 6,61 (s, 1 H), 4,56 (q, J=6,9 Hz, 4 H), 4,46 (s. a., 2 H), 4,26 (s. a., 4 H), 3,24 (s, 3 H), 2,08 - 2,15 (m, 6 H), 1,86 (s. a., 4 H), 1,19 - 1,35 (m, 6 H)	Método de CLEM D: Rt = 0,78 min, [M+H] ⁺ = 722,6
Ejemplo de referencia 131	2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(metilsulfonamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido bis trifluoroacético 	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,37 (s, 1 H), 7,98 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 7,96 (s. a., 1 H), 7,76 (dd, J=8,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,34 (s. a., 1 H), 7,31 (dd, J=7,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,17 - 7,27 (m, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 4,51 - 4,61 (m, 4 H), 4,16 - 4,34 (m, 4 H), 3,04 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 1,86 (s. a., 4 H), 1,30 (td, J=7,2, 2,8 Hz, 6 H)	Método de CLEM D: Rt = 0,90 min, [M+H] ⁺ = 729,6

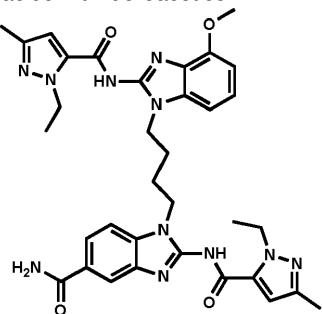
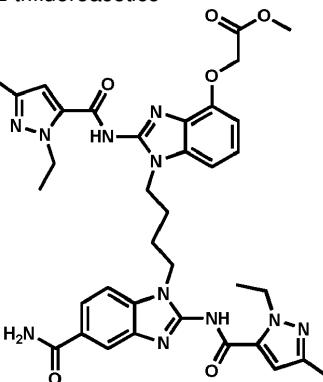
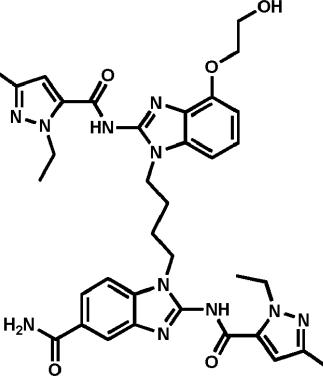
Ejemplo de referencia 132	1-(4-(4-(2-(Dimetilamino)-N-metilacetamido)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido tris trifluoroacético	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,8 (s. a., 1 H), 9,50 (s. a., 1 H), 7,99 (s, 2 H), 7,78 (dd, <i>J</i> =8,4, 1,4 Hz, 1 H), 7,62 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1 H), 7,55 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1 H), 7,35 (s. a., 1 H), 7,21 - 7,33 (m, 2 H), 6,62 (s, 2 H), 4,52 - 4,63 (m, 6 H), 4,28 (m, 4 H), 3,23 (s, 3 H), 2,70 (d, <i>J</i> =4,0 Hz, 6 H), 2,11 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 6 H), 1,87 (s. a., 4 H), 1,28 (dt, <i>J</i> =14,1, 7,0 Hz, 6 H)	Método de CLEM D: Rt = 0,79 min, [M+H] ⁺ = 750,7
Ejemplo de referencia 133	1-(4-(4-(2-(Dimetilamino)acetamido)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido tris trifluoroacético	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,82 (s. a., 1 H), 12,7 (s. a., 1 H), 10,91 (s, 1 H), 9,94 (s. a., 1 H), 7,97 (s, 2 H), 7,76 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1 H), 7,72 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1 H), 7,52 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1 H), 7,34 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 2 H), 7,18 - 7,28 (m, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 4,55 (q, <i>J</i> =6,8 Hz, 4 H), 4,27 (s. a., 6 H), 2,92 (s, 6 H), 2,10 (s, 6 H), 1,87 (s. a., 4 H), 1,29 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 6 H)	Método de CLEM D: Rt = 0,80 min, [M+2H] ^{+/2} = 369,0
Ejemplo de referencia 134	2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(2-hidroxiacetamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido bis trifluoroacético	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,83 (s. a., 1 H), 12,52 (s. a., 1 H), 10,32 (s. a., 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,97 (s. a., 1 H), 7,76 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1 H), 7,54 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 2 H), 7,34 (s. a., 1 H), 7,30 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1 H), 7,16 - 7,23 (m, 1 H), 6,61 (s, 2 H), 4,50 - 4,62 (m, 4 H), 4,27 (s. a., 4 H), 4,14 (s, 2 H), 2,68 (s. a., 1 H), 2,11 (s, 6 H), 1,87 (s. a., 4 H), 1,30 (q, <i>J</i> =7,0 Hz, 6 H)	Método de CLEM D: Rt = 0,86 min, [M+2H] ^{+/2} = 355,4

Ejemplo de referencia 135	2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(<i>N</i> -metil-2-(metilamino)acetamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido tris trifluoroacético 	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,83 (s. a., 1 H), 8,61 (s. a., 1 H), 7,91 - 8,04 (m, 2 H), 7,77 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1 H), 7,63 (s. a., 1 H), 7,44 - 7,59 (m, 2 H), 7,19 - 7,40 (m, 3 H), 6,55 - 6,64 (m, 2 H), 4,48 - 4,63 (m, 4 H), 4,26 (s. a., 6 H), 3,33 (s, 1 H), 3,24 (s, 2 H), 2,63 - 2,71 (m, 1 H), 2,44 (t, <i>J</i> =5,1 Hz, 2 H), 2,05 - 2,19 (m, 6 H), 1,76 - 1,95 (m, 4 H), 1,28 (q, <i>J</i> =6,7 Hz, 6 H)	Método de CLEM D: Rt = 0,79 min, [M+2H] ⁺ / 2= 369,0
Ejemplo de referencia 136	1-(4-(4-(Aminometil)-2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido tris trifluoroacético 	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,82 (s. a., 1 H), 12,53 (s. a., 1 H), 8,05 (s. a., 3 H), 7,97 (s, 2 H), 7,76 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1 H), 7,55 (t, <i>J</i> =8,5 Hz, 2 H), 7,25 - 7,39 (m, 3 H), 6,61 (s, 2 H), 4,56 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 4 H), 4,38 (m, 2 H), 4,27 (s. a., 4 H), 2,10 (s, 6 H), 1,84 (s. a., 4 H), 1,21 - 1,36 (m, 6 H)	Método de CLEM D: Rt = 0,76 min, [M+2H] ⁺ / 2= 333,4
Ejemplo de referencia 137	2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(2-(metilamino)acetamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido tris trifluoroacético 	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,80 (s. a., 1 H), 12,54 (s. a., 1 H), 10,86 (s. a., 1 H), 8,88 (s. a., 2 H), 7,97 (s, 2 H), 7,76 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1 H), 7,69 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1 H), 7,53 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1 H), 7,33 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 2 H), 7,19 - 7,27 (m, 1 H), 6,59 (s, 2 H), 4,55 (q, <i>J</i> =7,0 Hz, 4 H), 4,26 (m, 4 H), 4,08 (t, <i>J</i> =5,5 Hz, 2 H), 2,63 - 2,72 (m, 3 H), 2,10 (s, 6 H), 1,87 (s. a., 4 H), 1,29 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 6 H)	Método de CLEM D: Rt = 0,79 min, [M+2H] ⁺ / 2= 362,0

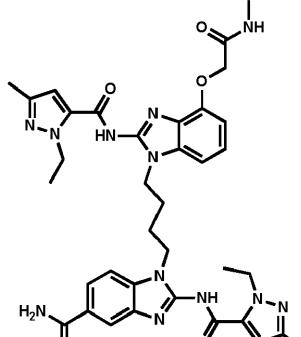
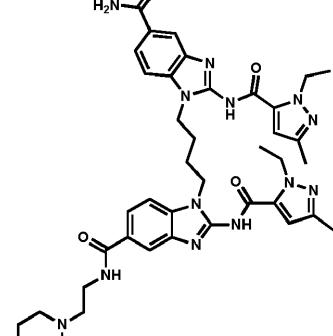
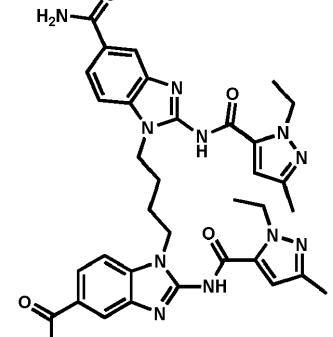
Ejemplo de referencia 138	2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(2-hidroxi-N-metilacetamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido bis trifluoroacético	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,83 (s. a., 2 H), 7,99 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 1 H), 7,96 (s. a., 1 H), 7,76 (dd, <i>J</i> =8,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,54 (s. a., 2 H), 7,33 (s. a., 1 H), 7,26 (t, <i>J</i> =7,9 Hz, 1 H), 7,19 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1 H), 6,61 (s. a., 2 H), 4,45 - 4,63 (m, 4 H), 4,25 (s. a., 4 H), 3,44 - 3,86 (s. a., 2 H), 3,29 (s. a., 1 H), 3,18 (s. a., 3 H), 2,11 (s. a., 3 H), 2,10 (s. a., 3 H), 1,86 (s. a., 4 H), 1,21 - 1,35 (m, 6 H)	Método de CLEM D: Rt = 0,86 min, [M+2H] ⁺ /2= 362,4
Ejemplo de referencia 139	1-(4-(4-(2-Aminoacetamido)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,82 (s. a., 1 H), 12,6 (s. a., 1 H), 10,81 (s. a., 1 H), 8,20 (s. a., 3 H), 7,97 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 2 H), 7,76 (dd, <i>J</i> =8,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,69 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1 H), 7,53 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1 H), 7,33 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 2 H), 7,19 - 7,28 (m, 1 H), 6,59 (s, 2 H), 4,55 (q, <i>J</i> =7,0 Hz, 4 H), 4,26 (d, <i>J</i> =6,3 Hz, 4 H), 3,85 - 4,02 (m, 2 H), 2,10 (s, 6 H), 1,87 (s. a., 4 H), 1,29 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 6 H)	Método de CLEM D: Rt = 0,79 min, [M+H] ⁺ = 708,6
Ejemplo de referencia 140	2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(5-oxoimidazolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,7 (s. a., 1 H), 12,4 (s. a., 1 H), 7,96 (s, 2 H), 7,74 (dd, <i>J</i> =8,4, 1,3 Hz, 1 H), 7,51 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H), 7,38 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H), 7,35 (s. a., 1 H), 7,23 (t, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H), 6,98 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 4,86 (s. a., 2 H), 4,46 - 4,64 (m, 4 H), 4,26 (s. a., 4 H), 3,73 (s. a., 1 H), 3,55 (s. a., 2 H), 2,10 (s, 6 H), 1,87 (s. a., 4 H), 1,21 - 1,38 (m, 6 H)	Método de CLEM E: Rt = 0,73 min, [M+H] ⁺ = 720,9

Ejemplo de referencia 141	2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(3-metil-5-oxoimidazolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,81 (s. a., 1 H), 12,24 (s. a., 1 H), 7,97 (s, 2 H), 7,75 (dd, <i>J</i> =8,4, 1,3 Hz, 1 H), 7,53 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H), 7,41 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H), 7,34 (s. a., 1 H), 7,25 (t, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H), 7,00 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,59 (s. a., 1 H), 4,66 (s. a., 2 H), 4,48 - 4,61 (m, 4 H), 4,27 (s. a., 4 H), 3,51 (s. a., 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,10 (s, 6 H), 1,80 - 1,93 (m, 4 H), 1,22 - 1,36 (m, 6 H)	Método de CLEM D: Rt = 0,82 min, [M+H] ⁺ = 734,6
Ejemplo de referencia 142	2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(3-metilbutanamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,82 (s. a., 1 H), 12,53 (s, 1 H), 10,36 (s, 1 H), 7,91 - 8,01 (m, 2 H), 7,76 (dd, <i>J</i> =8,4, 1,3 Hz, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H), 7,54 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H), 7,34 (s. a., 1 H), 7,22 - 7,30 (m, 1 H), 7,12 - 7,21 (m, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 4,56 (q, <i>J</i> =7,0 Hz, 4 H), 4,18 - 4,32 (m, 4 H), 2,33 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 2 H), 2,15 (m, 1 H), 2,09 (s, 6 H), 1,86 (s. a., 4 H), 1,29 (td, <i>J</i> =7,0, 4,6 Hz, 6 H), 0,98 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 6 H)	Método de CLEM E: Rt = 0,99 min, [M+H] ⁺ = 736,1
Ejemplo de referencia 143	8-Etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-23-(5-oxoimidazolidin-1-il)-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]-imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo-[2,1-p]pirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaaza-ciclohenicosina-3-carboxamida 	Método 13.	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,02 (s, 1 H), 7,98 (s. a., 1 H), 7,82 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1 H), 7,60 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1 H), 7,52 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1 H), 7,28 - 7,40 (m, 2 H), 7,06 (s. a., 1 H), 6,55 (s. a., 1 H), 4,87 (s. a., 2 H), 4,74 (s. a., 2 H), 4,47 (q, <i>J</i> =7,3 Hz, 2 H), 4,24 (s. a., 4 H), 3,55 (s. a., 2 H), 2,82 (s. a., 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 1,92 (s. a., 4 H), 1,81 (s. a., 2 H), 1,49 (s. a., 2 H), 1,38 (s. a., 2 H), 1,30 (t, <i>J</i> =6,9 Hz, 3 H)	Método de CLEM C: Rt = 0,83 min, [M+H] ⁺ = 760,4

Ejemplo de referencia 144	2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(2-(metilamino)etoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida 	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,81 (s. a., 1 H), 11,98 (s. a., 1 H), 8,90 (s. a., 2 H), 7,97 (s, 2 H), 7,76 (dd, <i>J</i> =8,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,53 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H), 7,35 (s. a., 1 H), 7,14 - 7,22 (m, 2 H), 6,91 (dd, <i>J</i> =6,1, 2,9 Hz, 1 H), 6,59 (s, 2 H), 4,55 (q, <i>J</i> =6,7 Hz, 4 H), 4,37 (t, <i>J</i> =4,4 Hz, 2 H), 4,25 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 4 H), 3,39 (s, 3 H), 2,71 (t, <i>J</i> =5,1 Hz, 3 H), 2,10 (s, 6 H), 1,85 (s. a., 4 H), 1,28 (td, <i>J</i> =7,1, 5,1 Hz, 6 H)	Método de CLEM C: Rt = 0,79 min, [M+H] ⁺ = 709,4
Ejemplo de referencia 145	8-Etil-10,18-dimetil-4-(metilamino)-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo-[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-24-carboxamida 	Método 13	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,92 (s. a., 1 H) 12,45 (s, 1 H) 8,02 (s. a., 2 H) 7,84 (d, <i>J</i> =8,56 Hz, 1 H) 7,66 (d, <i>J</i> =8,31 Hz, 1 H) 7,39 (s. a., 1 H) 7,12 (t, <i>J</i> =8,07 Hz, 1 H) 6,72 - 6,86 (m, 2 H) 6,58 (s, 1 H) 6,39 (d, <i>J</i> =8,07 Hz, 1 H) 4,75 (s. a., 2 H) 4,48 (q, <i>J</i> =7,01 Hz, 2 H) 4,27 (s. a., 2 H) 4,16 (s. a., 2 H) 2,82 (d, <i>J</i> =4,65 Hz, 4 H) 2,74 - 2,79 (m, 1 H) 2,16 (s, 3 H) 2,08 (s, 3 H) 1,89 (s. a., 4 H) 1,80 (s. a., 2 H) 1,48 (s. a., 2 H) 1,37 (s. a., 2 H) 1,30 (t, <i>J</i> =6,97 Hz, 3 H)	Método de CLEM D: Rt = 1,01 01 min, [M+H] ⁺ = 705,4
Ejemplo de referencia 146	2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido 2 trifluoroacético 	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,29 (m, 6 H) 1,85 (s. a., 4 H) 2,07 - 2,19 (m, 6 H) 4,25 (d, <i>J</i> =7,83 Hz, 4 H) 4,55 (quin, <i>J</i> =6,69 Hz, 4 H) 6,59 (s, 2 H) 7,01 - 7,19 (m, 2 H) 7,30 - 7,41 (m, 2 H) 7,53 (d, <i>J</i> =8,34 Hz, 1 H) 7,75 (dd, <i>J</i> =8,46, 1,39 Hz, 1 H) 7,92 - 8,05 (m, 2 H) 12,83 (s. a., 2 H)	Método de CLEM C: Rt = 0,98 min, [M+H] ⁺ = 650,5

Ejemplo de referencia 147	2-((1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)acetato de metilo, sal de ácido 2 trifluoroacético		Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,22 - 1,34 (m, 6 H) 1,85 (s. a., 4 H) 2,11 (d, <i>J</i> =1,00 Hz, 6 H) 3,94 (s, 3 H) 4,24 (d, <i>J</i> =9,29 Hz, 4 H) 4,45 - 4,60 (m, 4 H) 6,56 - 6,64 (m, 2 H) 6,90 (d, <i>J</i> =7,78 Hz, 1 H) 7,12 - 7,23 (m, 2 H) 7,33 (s. a., 1 H) 7,51 (d, <i>J</i> =8,53 Hz, 1 H) 7,75 (dd, <i>J</i> =8,53, 1,51 Hz, 1 H) 7,97 (d, <i>J</i> =1,51 Hz, 2 H) 12,80 (s. a., 2 H)	Método de CLEM D: Rt = 1,03 min, [M+H] ⁺ = 666,5
Ejemplo de referencia 148	2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido 2 trifluoroacético		Método 16	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,29 (m, 6 H) 1,86 (s. a., 4 H) 2,11 (s, 6 H) 3,71 (s, 3 H) 4,25 (s. a., 4 H) 4,56 (q, <i>J</i> =7,01 Hz, 4 H) 6,58 - 6,65 (m, 2 H) 5,00 (s, 2 H) 6,88 (s. a., 1 H) 7,12 - 7,22 (m, 2 H) 7,30 (s. a., 1 H) 7,51 (d, <i>J</i> =8,31 Hz, 1 H) 7,75 (dd, <i>J</i> =8,44, 1,59 Hz, 1 H) 7,90 - 8,00 (m, 2 H) 12,79 (s. a., 2 H)	Método de CLEM D: Rt = 0,97 min, [M+H] ⁺ = 724,5
Ejemplo de referencia 149	2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(2-hidroxietoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido 2 trifluoroacético		Método 16	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,20 - 1,39 (m, 6 H) 1,85 (s. a., 4 H) 2,10 (d, <i>J</i> =1,96 Hz, 6 H) 3,74 - 3,82 (m, 3 H) 4,13 (t, <i>J</i> =4,52 Hz, 2 H) 4,20 - 4,31 (m, 4 H) 4,48 - 4,61 (m, 4 H) 6,60 (s, 2 H) 6,87 (d, <i>J</i> =7,58 Hz, 1 H) 7,10 - 7,20 (m, 2 H) 7,34 (s. a., 1 H) 7,53 (d, <i>J</i> =8,31 Hz, 1 H) 7,75 (dd, <i>J</i> =8,56, 1,47 Hz, 1 H) 7,97 (d, <i>J</i> =1,47 Hz, 2 H) 12,11 (s. a., 1 H) 12,83 (s. a., 2 H)	Método de CLEM D: Rt = 0,90 min, [M+H] ⁺ = 696,4

Ejemplo de referencia 150	2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido 2 trifluoroacético	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,24 - 1,35 (m, 6 H) 1,87 (s. a., 4 H) 2,00 - 2,14 (m, 6 H) 4,27 (d, <i>J</i> =4,65 Hz, 4 H) 4,56 (quin, <i>J</i> =7,21 Hz, 4 H) 4,83 (s, 2 H) 6,60 (d, <i>J</i> =8,56 Hz, 2 H) 7,06 - 7,12 (m, 1 H) 7,14 - 7,23 (m, 1 H) 7,31 (s. a., 1 H) 7,41 (d, <i>J</i> =7,83 Hz, 1 H) 7,53 (d, <i>J</i> =8,31 Hz, 1 H) 7,75 (dd, <i>J</i> =8,56, 1,47 Hz, 1 H) 7,89 - 8,01 (m, 2 H) 12,17 (s. a., 1 H) 12,80 (s. a., 2 H)	Método de CLEM D: Rt = 0,89 min, [M+H] ⁺ = 666,5
Ejemplo de referencia 151	1-(4-(4-(2-(Dimetilamino)-2-oxoetoxi)-2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	Método 16	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,18 - 1,38 (m, 6 H) 1,80 - 1,94 (m, 4 H) 2,11 (s, 6 H) 2,85 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H) 4,26 (d, <i>J</i> =10,27 Hz, 4 H) 4,49 - 4,64 (m, 4 H) 5,02 (s, 2 H) 6,60 (d, <i>J</i> =9,29 Hz, 2 H) 6,81 - 6,92 (m, 1 H) 7,10 - 7,20 (m, 2 H) 7,30 (s. a., 1 H) 7,52 (d, <i>J</i> =8,31 Hz, 1 H) 7,75 (dd, <i>J</i> =8,44, 1,35 Hz, 1 H) 7,87 - 8,03 (m, 2 H) 12,09 (s. a., 1 H) 12,80 (s, 1 H)	Método de CLEM E: Rt = 0,88 min, [M+H] ⁺ = 737,5
Ejemplo de referencia 152	1-(4-(4-(2-Amino-2-oxoetoxi)-2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido 2 trifluoroacético	Método 16	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,26 - 1,33 (m, 6 H) 1,86 (s. a., 4 H) 2,07 - 2,14 (m, 6 H) 4,25 (d, <i>J</i> =9,54 Hz, 6 H) 4,51 - 4,60 (m, 4 H) 6,59 (d, <i>J</i> =7,09 Hz, 1 H) 6,86 (dd, <i>J</i> =5,62, 3,42 Hz, 1 H) 7,13 - 7,16 (m, 2 H) 7,30 (s. a., 1 H) 7,50 - 7,59 (m, 2 H) 7,76 (dd, <i>J</i> =8,31, 1,47 Hz, 1 H) 7,89 - 8,01 (m, 2 H) 8,44 (s. a., 1 H) 12,77 (s. a., 2 H)	Método de CLEM D: Rt = 0,86 min, [M+H] ⁺ = 709,4

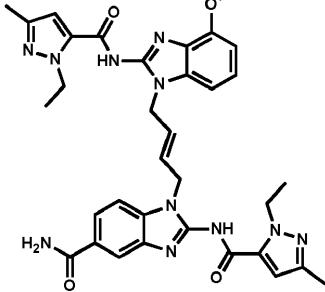
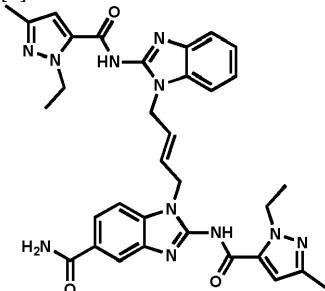
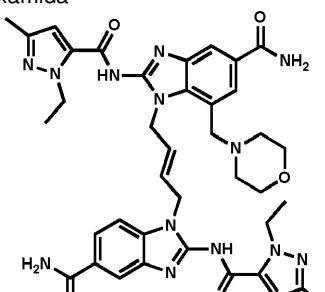
Ejemplo de referencia 153	2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(2-(metilamino)-2-oxoetoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 16	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,25 - 1,35 (m, 6 H) 1,86 (s. a., 4 H) 2,04 - 2,18 (m, 6 H) 2,75 (d, <i>J</i> =4,40 Hz, 3 H) 4,25 (s. a., 4 H) 4,52 - 4,63 (m, 7 H) 6,54 - 6,63 (m, 2 H) 6,84 - 6,90 (m, 1 H) 7,16 (d, <i>J</i> =4,65 Hz, 2 H) 7,31 (s. a., 1 H) 7,53 (d, <i>J</i> =8,31 Hz, 1 H) 7,76 (d, <i>J</i> =8,31 Hz, 1 H) 7,90 - 8,01 (m, 2 H) 8,64 (d, <i>J</i> =4,40 Hz, 1 H) 12,31 (s. a., 1 H) 12,80 (s. a., 1 H)	Método de CLEM D: Rt = 0,89 min, [M+H] ⁺ = 723,5
Ejemplo de referencia 154	1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-(2-morfolinoetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido 3 trifluoroacético 	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,66 (s. a., 1 H) 8,70 - 8,77 (m, 1 H) 7,98 (s, 3 H) 7,68 - 7,81 (m, 2 H) 7,57 (dd, <i>J</i> = 19,20, 8,34 Hz, 2 H) 7,38 (s. a., 1 H) 6,61 (d, <i>J</i> =9,60 Hz, 2 H) 4,51 - 4,66 (m, 4 H) 4,29 (s. a., 4 H) 4,03 (d, <i>J</i> =11,87 Hz, 2 H) 3,54 - 3,75 (m, 6 H) 3,35 (s. a., 2 H) 3,16 (d, <i>J</i> =9,60 Hz, 2 H) 2,07 - 2,13 (m, 1 H) 2,11 (s, 6 H) 1,88 (s. a., 4 H) 1,31 (m, <i>J</i> =7,07 Hz, 6 H).	Método de CLEM C: Rt = 0,75 min, [M+H] ⁺ = 792,7
Ejemplo de referencia 155	1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N,N-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,73 - 12,87 (m, 2 H) 7,97 (s, 1 H) 7,75 (d, <i>J</i> =8,34 Hz, 1 H) 7,48 - 7,58 (m, 3 H) 7,34 (s. a., 1 H) 7,24 (dd, <i>J</i> =8,34, 1,26 Hz, 1 H) 6,60 (d, <i>J</i> =9,60 Hz, 2 H) 4,56 (d, <i>J</i> =7,07 Hz, 4 H) 4,27 (d, <i>J</i> =6,32 Hz, 4 H) 2,95 (s. a., <i>J</i> =15,66 Hz, 6 H) 2,09 (d, <i>J</i> =1,77 Hz, 6 H) 1,87 (s. a., 4 H) 1,30 (m, <i>J</i> =7,07 Hz, 6 H) 1,23 (s, 1 H)	Método de CLEM C: Rt = 0,86 min, [M+H] ⁺ = 707,7

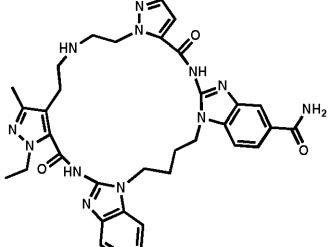
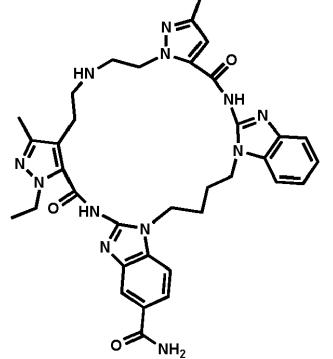
Ejemplo de referencia 156	1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-N-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido 2 trifluoroacético 	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,84 (s, a., 2 H) 8,41 (d, <i>J</i> =4,55 Hz, 1 H) 7,95 (d, <i>J</i> =14,15 Hz, 3 H) 7,75 (d, <i>J</i> =8,34 Hz, 1 H) 7,69 (d, <i>J</i> =8,34 Hz, 1 H) 7,54 (dd, <i>J</i> =8,46, 2,65 Hz, 2 H) 7,34 (s. a., 1 H) 6,59 (s, 2 H) 4,56 (q, <i>J</i> =6,99 Hz, 4 H) 4,27 (s. a., 4 H) 2,79 (d, <i>J</i> =4,29 Hz, 3 H) 2,09 (s, 6 H) 1,86 (s. a., 4 H) 1,29 (t, <i>J</i> =6,95 Hz, 6 H)	Método de CLEM C: Rt = 0,80 min, [M+H] ⁺ = 693,6
Ejemplo de referencia 157	2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-isopropoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,78 (s a, 2H), 8,02 - 7,92 (m, 2H), 7,75 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (s a, 1H), 7,14 - 7,03 (m, 2H), 6,85 - 6,75 (m, 1H), 6,59 (s, 2H), 4,74 - 4,63 (m, 1H), 4,62 - 4,51 (m, 4H), 4,43 - 4,22 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,97 - 1,69 (m, 4H), 1,35 - 1,23 (m, 6H), 1,15 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 6H)	Método de CLEM A: Rt = 1,518 min, [M+H] ⁺ = 694,5
Ejemplo de referencia 158	23-(2-(Dimetilamino)-N-metilacetamido)-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-pentaazacicloheicosina-3-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético 	Método 13	¹ H-RMN (METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8,35 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,46 (s. a., 2H), 7,35 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,47-4,62 (m, 3H), 4,35 (s. a., 6H), 3,71 (s. a., 2H), 3,43 (s, 2H), 3,12 (s, 1H), 2,79-2,92 (m, 6H), 2,29 (d, <i>J</i> =6,3 Hz, 2H), 2,20 (s. a., 4H), 2,05 (s. a., 4H), 1,90 (s. a., 6H), 1,62 (s. a., 2H), 1,32-1,45 (m, 6H)	Método de CLEM A: Rt = 0,82 min, [M+H] ⁺ = 790,6

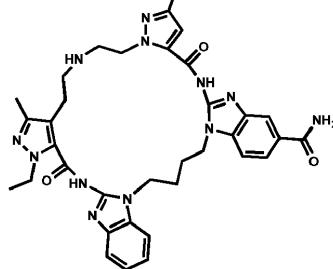
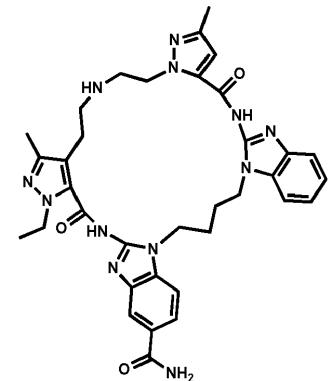
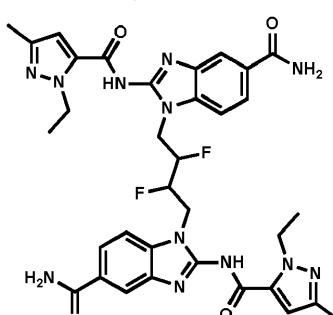
Ejemplo de referencia 159	23-(2-Amino-N-metilacetamido)-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-pentaazaciclohenicosina-3-carboxamida 	Método 13	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 7,95-8,07 (m, 2H), 7,88 - 7,15 (m, 5H), 6,75 (s a, 1H), 4,69 (s. a., 2H), 4,35 (s. a., 6H), 4,49 (d, J=7,1 Hz, 2H), 4,22 (s. a., 6H), 3,34 (s, 3H), 2,75-2,89 (m, 2H), 2,21 (s, 2H), 2,17 (s, 2H), 1,91 (s. a., 3H), 1,72-1,85 (m, 3H), 1,50 (s. a., 2H), 1,24-1,41 (m, 6H)	Método de CLEM A: Rt = 0,81 min, [M+H] ⁺ = 762,7
Ejemplo de referencia 160	8-Etil-10,18-dimetil-23-(N-metil-2-(metilamino)acetamido)-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-pentaazaciclohenicosina-3-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético 	Método 13	¹ H-RMN (METANOL-d ₄) δ 7,99 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,46 (s. a., 2H), 7,35 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,47-4,62 (m, 3H), 4,35 (s. a., 6H), 3,71 (s. a., 2H), 3,43 (s, 2H), 3,12 (s, 1H), 2,79-2,92 (m, 3H), 2,29 (d, J=6,3 Hz, 2H), 2,20 (s. a., 4H), 2,05 (s. a., 6H), 1,90 (s. a., 6H), 1,62 (s. a., 2H), 1,32-1,45 (m, 6H)	Método de CLEM A: Rt = 0,80 min, [M+H] ⁺ = 776,6

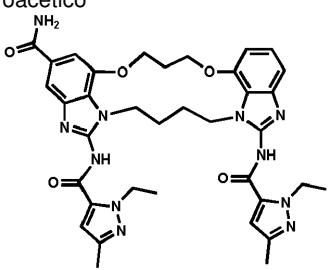
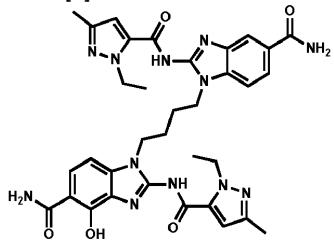
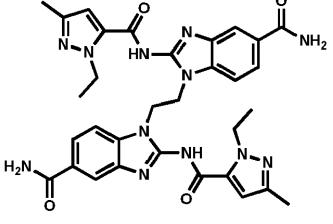
Ejemplo de referencia 161	(E)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-7-(cianometil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 9	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,90 (s a, 2H), 8,12 - 7,80 (m, 4H), 7,73 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 7,48 - 7,30 (m, 3H), 6,55 (s, 2H), 6,01 - 5,94 (m, 1H), 5,62 - 5,54 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,56 - 4,46 (m, 4H), 4,34 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,29 - 1,23 (m, 6H)	Método de CLEM A: Rt = 1,29 min, [M+H] ⁺ = 716,4
Ejemplo de referencia 162	(E)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 9	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,92 (s a, 2H), 8,02 - 7,91 (m, 4H), 7,72 (d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (s a, 2H), 6,52 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 5,98 (d, <i>J</i> = 15,5 Hz, 1H), 5,51 (dd, <i>J</i> = 13,2, 8,0 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,81 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,55 - 4,48 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,29 - 1,25 (m, 6H)	Método de CLEM A: Rt = 1,234 min, [M+H] ⁺ = 707,9

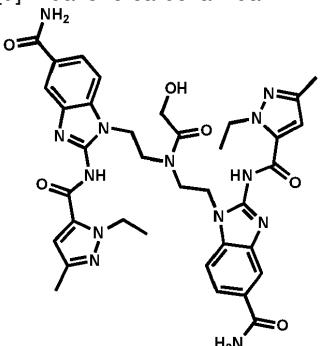
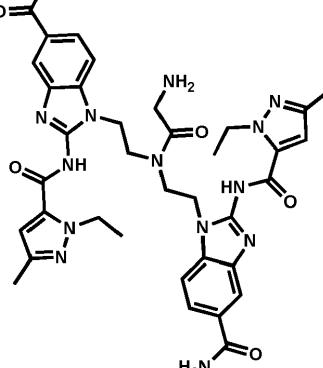
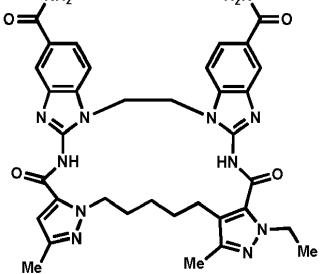
Ejemplo de referencia 163	(E)-2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-(morfolinometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,90 (s a, 2H), 9,81 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,72 - 7,23 (m, 6H), 6,56 (d, J = 15,7 Hz, 2H), 5,93 - 5,85 (m, 2H), 4,85 (s a, 4H), 4,72 (s a, 2H), 4,54 - 4,50 (m, 4H), 3,8 (s a, 2H), 3,5 (s a, 2H), 3,26 (s a, 4H), 2,13 (s, 6H), 1,30 - 1,22 (m, 6H)	Método de CLEM A: Rt = 1,308 min, [M+H] ⁺ = 733
Ejemplo de referencia 164	2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(morfolinometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,84 (s, 2), 10,03 (s, 1), 7,97 (t, J = 4,4 Hz, 2), 7,75 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 1), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1), 7,32 (d, J = 12,3 Hz, 3), 6,60 (t, J = 11,2 Hz, 2), 4,52 (dd, J = 18,6, 13,6 Hz, 8H), 4,25 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,89 (s, 2), 3,61 (s, 2H), 3,25 (s, 4H), 2,08 (d, J = 15,6 Hz, 6H), 1,81 (d, J = 22,1 Hz, 4H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 6H)	Método de CLEM A: Rt = 1,329 min, [M+H] ⁺ = 735,3
Ejemplo de referencia 165	2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,77 (s, 2H), 7,97 (t, J = 4,1 Hz, 2H), 7,76 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,09 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 21,8 Hz, 2H), 4,56 (dq, J = 14,2, 7,0 Hz, 4H), 4,39 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,28 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,61 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 2,09 (d, J = 14,8 Hz, 6H), 1,88 (dd, J = 29,7, 5,6 Hz, 4H), 1,29 (dt, J = 9,8, 7,1 Hz, 6H)	Método de CLEM A: Rt = 1,470 min, [M+H] ⁺ = 650,3

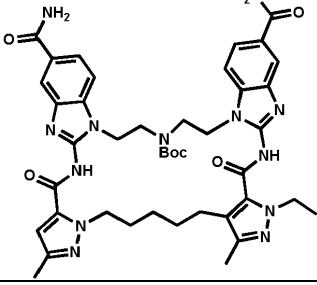
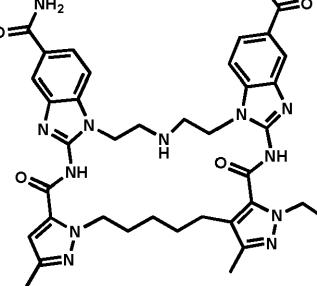
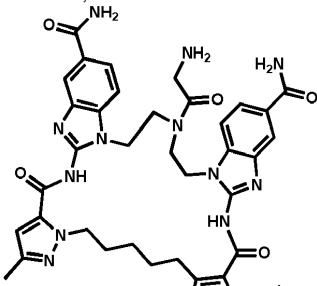
Ejemplo de referencia 166	(E)-2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7,97 (m, 2 H), 7,72 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1 H), 7,43 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,14 (t, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H), 7,06 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,58 (m, 2 H), 5,90 (s, 2 H), 4,82 (m, 4 H), 4,52 (m, 4 H), 3,94 (s, 3 H), 2,14 (s, 6 H), 1,30 - 1,24 (m, 6 H)	Método de CLEM A: Rt = 1,496 min, [M+H] ⁺ = 664,2
Ejemplo de referencia 167	(E)-2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 12,76 (m. a., 2 H), 7,96 (m, 2 H), 7,71 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,43 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,16 (m, 2 H), 6,55 (d, <i>J</i> =7,4 Hz, 2 H), 5,91 (s, 2 H), 4,83 (s, 4 H), 4,53 (q, <i>J</i> =7,1 Hz, 4 H), 2,13 (s, 6 H), 1,28 (m, 6 H)	Método de CLEM A: Rt = 1,447 min, [M+H] ⁺ = 634,2
Ejemplo de referencia 168	(E)-1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(morfolinometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 16	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 13,10 (s. a., 2 H), 8,01 (m, 4 H), 7,75 (m, 2 H), 7,43 (m, 2 H), 7,36 (s, 1 H), 6,58 (s, 2 H), 5,92 (d, <i>J</i> =16,3 Hz, 1 H), 5,46 (d, <i>J</i> =15,6 Hz, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 4,80 (s, 2 H), 4,54 (s. a., 6 H), 2,14 (s, 6 H), 1,31 - 1,26 (m, 6 H)	Método de CLEM A: Rt = 1,255 min, [M+H] ⁺ = 776,8

Ejemplo de referencia 169	<p>Estructura no determinada, una de dos posibles estructuras</p> <p>8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,9,15,17]-hexaazaciclohenicosina-24-carboxamida</p>  <p>8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,9,15,17]-hexaazaciclohenicosina-3-carboxamida</p> 	Método 13	¹ H-RMN (400 MHz, MeOD-d4) δ ppm 8,07 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 7,89 (dd, J=8,6, 1,4 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,52 (d, J=7,4 Hz, 1 H), 7,31-7,44 (m, 3 H), 6,06 (s, 1 H), 4,87 (s. a., 2 H), 4,26 (s. a., 2 H), 4,20 (s. a., 2 H), 4,08-4,16 (m, 2 H), 3,59 (t, J=4,9 Hz, 2 H), 3,36-3,42 (m, 2 H), 3,08-3,14 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,04 (s. a., 4 H), 1,09 (t, J=7,1 Hz, 3 H)	Método de CLEM A: Rt =1,270 min, [M+H] ⁺ = 677,3
---------------------------	--	-----------	---	---

Ejemplo de referencia 170	<p>Estructura no determinada, una de dos posibles estructuras</p> <p>8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,9,15,17]-hexaazaciclohenicosina-24-carboxamida</p>  <p>8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,9,15,17]-hexaazaciclohenicosina-3-carboxamida</p> 	Método 13	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> 4) δ ppm 7,89-7,96 (m, 2 H), 7,52-7,61 (m, 3H), 7,34-7,43 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,85-4,94 (m. a., 2H), 4,19-4,26 (m, 1H), 4,13 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 3,57 (t, <i>J</i> =4,9 Hz, 2H), 3,39 (t, <i>J</i> =6,3 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,05 (s. a., 4H), 1,08 (t, <i>J</i> =7,1 Hz, 3H)	Método de CLEM A: Rt =1,289 min, [M+H] ⁺ = 677,2
Ejemplo de referencia 171	<p>1,1'-(2,3-Difluorobutano-1,4-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida)</p> 	Método 15	¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 12,95 (s, 2 H), 8,03 (s, 2 H), 8,00 (s. a., 2 H), 7,82 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 2 H), 7,59 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 2 H), 7,36 (s. a., 2 H), 6,67 (s, 2 H), 4,80 - 4,92 (m, 2 H), 4,59 (q, <i>J</i> =7,2 Hz, 4 H), 2,06 (s, 6 H), 1,33 (t, <i>J</i> =7,1 Hz, 6 H)	Método de CLEM A: Rt =1,268 min, [M+H] ⁺ = 715,2

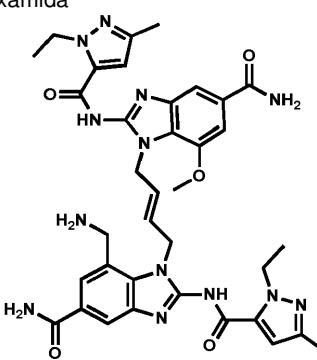
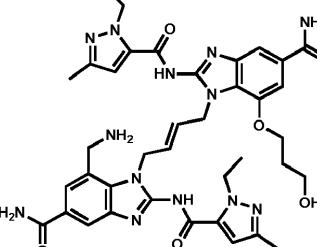
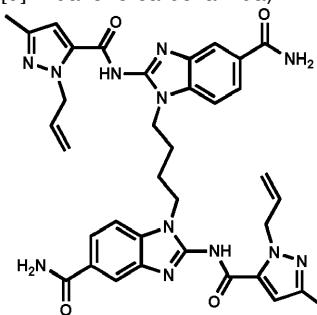
Ejemplo de referencia 172	N,N'-(4-Carbamoil-8,9,16,17,18,19-hexahidro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraaza-ciclopentadeca[1,2,3- <i>cd</i> :11,10,9- <i>c'd</i>]diindeno-1,15-diil)bis(1-etil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida), sal de ácido 2 trifluoroacético 	Método 21	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 12,62 - 13,07 (m, 1 H), 8,02 (s. a., 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,38 (s. a., 1 H), 7,13 - 7,21 (m, 2 H), 6,96 (dd, <i>J</i> =6,24, 3,06 Hz, 1 H), 6,59 (d, <i>J</i> =10,51 Hz, 2 H), 4,54 - 4,67 (m, 6 H), 4,32 - 4,53 (m, 10 H), 2,30 - 2,36 (m, 1 H), 2,14 - 2,25 (m, 1 H), 2,08 - 2,14 (m, 6 H), 2,05 (s. a., 3 H), 1,26 - 1,39 (m, 6 H)	Método de CLEM D: Rt = 1,05 min, [M+H] ⁺ = 708,9
Ejemplo de referencia 173	2,2,2-Trifluoroacetato de 1-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamido)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamido)-4-hidroxi-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 9	¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 7,88 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,77 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 2H), 4,68-4,59 (m, 4H), 4,29-4,26 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,05 (s, 4H), 1,42-1,38 (m, 6H)	Método de CLEM A: Rt = 1,362 min, [M+H] ⁺ = 695,6
Ejemplo de referencia 174	1,1'-(Etano-1,2-diil)bis(2-(1-etil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamido)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-carboxamida) 	Método 15	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 12,53 (s, 2H), 8,01 (s, 2H), 7,9 (s, 2H), 7,89 (s, 2H), 7,59 (s, 2H), 7,35 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,43 (q, <i>J</i> = 6,7 Hz, 4H), 1,95 (s, 6H), 1,24 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 6H)	Método de CLEM A: Rt = 1,25 min, [M+H] ⁺ = 651,2

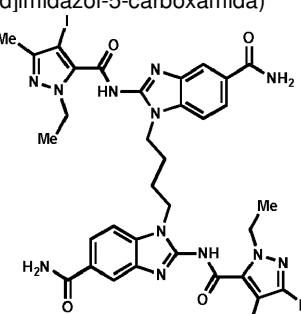
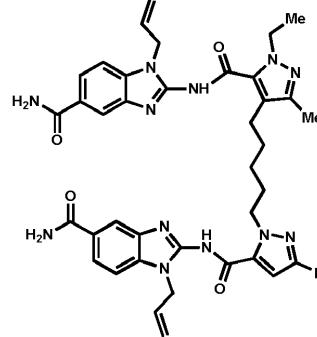
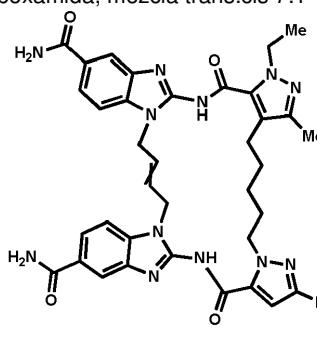
Ejemplo de referencia 175	1-(2-(N-(2-(5-Carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamido)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-1-il)etil)-2-hidroxiacetamido)etil)-2-(1-etil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamido)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 16	1H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,86 (s, 1H), 12,77 (s, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 3H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,517,54-7,48 (m, 2H), 7,35-7,32 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,59-4,51 (m, 4H), 4,41-4,38 (m, 4H), 3,85 - 4,82 (m, 2H), 3,70 - 3,64 (m, 4H), 2,09-2,08 (m, 5H), 1,33 - 1,30 (m, 5H)	Método de CLEM A: Rt = 1,23 min, [M+H] ⁺ = 751,9
Ejemplo de referencia 176	1-(2-(2-Amino-N-(2-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamido)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-1-il)acetamido)etil)-2-(1-etil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamido)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 15	1H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,91 (s, 2H), 8,03-7,99 (m, 6H), 7,81-7,78 (m, 2H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,60-4,50 (m, 6H), 4,42 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,95 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,95 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,56 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 2H), 2,06 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 5H), 1,34-1,30 (m, 5H)	Método de CLEM A: Rt = 1,16 min, [M+H] ⁺ = 750,7
Ejemplo de referencia 177	8-Etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29-dodecahidrobenzo[4,5]imidazo[2,1- <i>b</i>]benzo[4,5]imidazo[1,2- <i>f</i>]dipirazolo[5,1- <i>j</i> :4',3'- <i>q</i>][1,3,6,8,11]pentaazaciclononadecina-3,24-dicarboxamida 	Método 19	1H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,74 (s, 2H), 8,06-7,90 (m, 4H), 7,61 (s, 2H), 7,34 (s, 2H), 6,90 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,69 (s, 4H), 4,56 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,69 (d, <i>J</i> = 12,7 Hz, 2H), 2,11 (d, <i>J</i> = 22,2 Hz, 6H), 1,87 (s, 2H), 1,58 (s, 2H), 1,34 (s, 2H), 1,21 (dd, <i>J</i> = 15,2, 8,2 Hz, 3H)	Método de CLEM A: Rt = 1,299 min, [M+H] ⁺ = 691,2

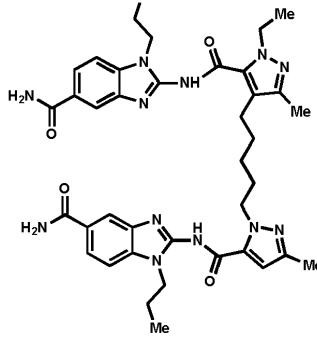
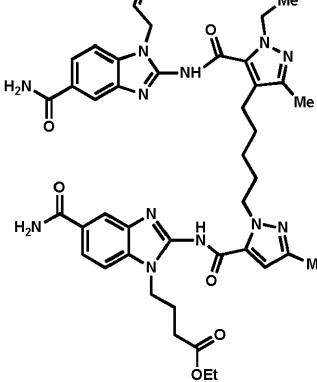
Ejemplo de referencia 178	3,24-Dicarbamoil-8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,31,32-dodecahidro-1 <i>H</i> -benzo[4,5]imidazo[2,1- <i>b</i>]benzo[4,5]imidazo[1,2- <i>j</i>]dipirazolo[5,1- <i>m</i> :4',3'- <i>f</i>][1,3,6,9,11,14]hexaazaciclodocosina-30-carboxilato 	Método 19	1H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,01-7,95 (m, 2H), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,50-7,36 (m, 2H), 6,72-6,59 (m, 1H), 4,76 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,45-4,42 (m, 4H), 4,32 (s, 1H), 3,78-3,65 (m, 4H), 2,84 (d, J = 8 Hz, 2H), 2,71 (d, J = 8 Hz, 2H), 2,27 (s, 1H), 2,72-2,20 (m, 2H), 2,16 (s, 1H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,52-1,43 (m, 2H), 1,37-1,32 (m, 3H), 1,23-1,16 (m, 2H), 0,80 (s, 4H), 0,72 (s, 3H)	Método de CLEM A: Rt = 1,356 min, [M+H] ⁺ = 834,7
Ejemplo de referencia 179	8-Etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-tetradecahidro-1 <i>H</i> -benzo[4,5]imidazo[2,1- <i>b</i>]benzo[4,5]imidazo[1,2- <i>j</i>]dipirazolo[5,1- <i>m</i> :4',3'- <i>f</i>][1,3,6,9,11,14]hexaazaciclodocosina-3,24-dicarboxamida, sal de ácido trifluoroacético 	Método 19	1H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,06-8,06 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 12 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,74-4,71 (m, 3H), 4,51 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 4,35 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,80-3,77 (m, 2H), 3,67 (t, J = 4 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,46-1,39 (m, 2H), 1,33 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,26-1,18 (s, 2H)	Método de CLEM A: Rt = 1,23 min, [M+H] ⁺ = 734,0
Ejemplo de referencia 180	8-Etil-30-glicil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,29,30,31,32-tetradecahidro-28 <i>H</i> -benzo[4,5]imidazo[2,1- <i>b</i>]benzo[4,5]imidazo[1,2- <i>j</i>]dipirazolo[5,1- <i>m</i> :4',3'- <i>f</i>][1,3,6,9,11,14]hexaazaciclodocosina-3,24-dicarboxamida, sal de ácido trifluoroacético 	Método 19	1H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,01-7,98 (m, 2H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,65-7,50 (m, 2H), 6,67-6,53 (m, 1H), 4,76 (t, J = 6 Hz, 3H), 4,65 - 4,60 (m, 1H), 4,54-4,50 (m, 2H), 4,44-4,41 (m, 1H), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,45-3,45 (m, 3H), 3,40-3,37 (m, 3H), 2,19 (t, J = 14 Hz, 3H), 2,05 (s, 1H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,36 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,19 - 1,12 (m, 2H)	Método de CLEM A: Rt = 1,21 min, [M+H] ⁺ = 791,6

Ejemplo de referencia 181	<p>Estructura no determinada, es uno de los siguientes compuestos: 8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-24-carboxamida</p> <p>8-Etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3-carboxamida</p>	Método 19	<p>1H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8,03 (s, 3H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,57-7,55 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,75 (t, 2H), 4,47 (q, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 4,28-4,22 (m, 4H), 2,82 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 2,68-2,66 (m, 1H), 2,34-2,33 (m, 1H), 2,16 (s, 2H), 2,09 (s, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,81 (s, 2H), 1,51-1,47 (m, 4H), 1,29 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 1,23 (s, 2H)</p>	<p>Método de CLEM A: Rt = 1,489 min, [M+H]⁺ = 676,9</p>
---------------------------	--	-----------	--	--

Ejemplo de referencia 182	<p>Estructura no determinada, es uno de los siguientes compuestos: 8-etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-24-carboxamida</p> <p>8-Etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3-carboxamida</p>	Método 19	<p>¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8,03-7,99 (m, 2H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,62-7,54 (m, 3H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,61-7,54 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,57-6,55 (m, 1H), 4,77-4,72 (m, 2H), 4,50-4,45 (m, 2H), 4,27-4,22 (m, 3H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,69-2,67 (m, 1H), 2,34-2,32 (m, 1H), 2,17-2,13 (m, 3H), 2,10-2,07 (m, 3H), 1,93-1,89 (m, 3H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,51-1,46 (m, 2H), 1,40-1,35 (m, 2H), 1,29 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 1,24-1,22 (m, 1H)</p>	Método de CLEM A: Rt = 1,489 min, [M+H] ⁺ = 677,0
Ejemplo de referencia 183	<p>10,18-Dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-tetradecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamida</p>	Método 19	<p>¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,91 (s, 1H), 12,76 (s, 1H), 8,03 (s, 4H), 7,83 (m, 2H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,37 (s. a., 2H), 6,57 (s, 1H), 4,75 (s. a., 2H), 4,26 (s. a., 4H), 2,87 (s. a., 2H), 2,16-1,24 (m, 17H)</p>	Método de CLEM A: Rt = 1,283 min, [M+H] ⁺ = 691,2

Ejemplo de referencia 184	(E)-7-(Aminometil)-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 9 ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,15 (s, 1H), 7,95 (t, <i>J</i> = 14,8 Hz, 3H), 7,68 (d, <i>J</i> = 25,8 Hz, 2H), 7,35 (d, <i>J</i> = 18,1 Hz, 3H), 6,52 (d, <i>J</i> = 18,5 Hz, 2H), 5,76 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1H), 5,54 (d, <i>J</i> = 15,8 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,51 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 4H), 3,95 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,10 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 6H), 1,26 (td, <i>J</i> = 7,1, 4,5 Hz, 6H)	Método de CLEM A: Rt = 1,205 min, [M+H] ⁺ = 735,8
Ejemplo de referencia 185	(E)-7-(Aminometil)-1-(4-(5-carbamoi-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 9 ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,15 (s, 1H), 7,95 (t, <i>J</i> = 17,8 Hz, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 6,52 (d, <i>J</i> = 9,9 Hz, 2H), 5,78 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1H), 5,56 (d, <i>J</i> = 15,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,52 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 4H), 4,04 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,10 (s, 6H), 1,62 (m, 2H), 1,27 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 6H)	Método de CLEM A: Rt = 1,186 min, [M+H] ⁺ = 779,8
Ejemplo de referencia 186	1,1'-(Butano-1,4-diil)bis(2-(1-aliil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) 	Método 11 ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,81 (s, 2 H), 7,97 (s, 4 H), 7,76 (d, <i>J</i> =8,34 Hz, 2 H), 7,53 (d, <i>J</i> =8,34 Hz, 2 H), 7,33 (s. a., 2 H), 6,64 (s, 2 H), 5,93 - 6,05 (m, 2 H), 5,21 (d, <i>J</i> =4,80 Hz, 4 H), 5,02 (dd, <i>J</i> =10,36, 1,01 Hz, 2 H), 4,89 (dd, <i>J</i> =17,18, 1,01 Hz, 2 H), 4,27 (s. a., 4 H), 2,10 (s, 6 H), 1,86 (s. a., 4 H)	Método de CLEM C: Rt = 0,83 min, [M+H] ⁺ = 703,6

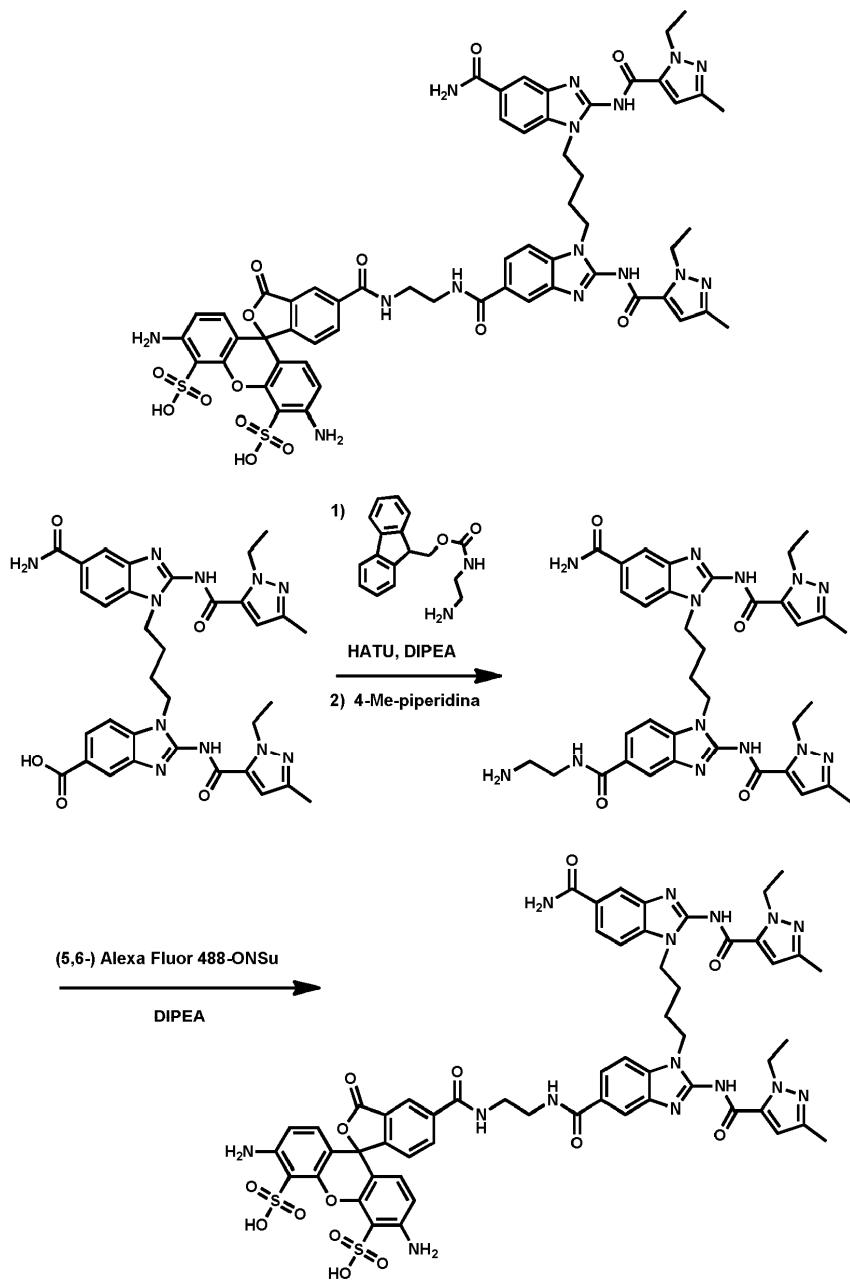
Ejemplo de referencia 187	1,1'-(Butano-1,4-diil)bis(2-(1-etil-4-yodo-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida) 	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,92 (s, 2 H), 8,00 (d, <i>J</i> =1,01 Hz, 2 H), 7,98 (s. a., 2 H), 7,78 (dd, <i>J</i> =8,46, 1,39 Hz, 2 H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,34 Hz, 2 H), 7,35 (s. a., 2 H), 4,52 (q, <i>J</i> =7,07 Hz, 4 H), 4,35 (s. a., 4 H), 2,14 (s, 6 H), 1,91 (s. a., 4 H), 1,28 (t, <i>J</i> =7,07 Hz, 6 H)	Método de CLEM C: Rt = 1,01 min, [M+H] ⁺ = 931,5.
Ejemplo de referencia 188	1-Alil-2-(1-(5-(5-((1-alil-5-carbamoil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoil)-1-etyl-3-metil-1H-pirazol-4-il)pentil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 7	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,88 (s, 1 H), 12,81 (s, 1 H), 7,99 - 8,02 (m, 2 H), 7,97 (s. a., 2 H), 7,77 (ddd, <i>J</i> =8,34, 3,66, 1,39 Hz, 2 H), 7,41 (dd, <i>J</i> =16,93, 8,34 Hz, 2 H), 7,34 (s. a., 2 H), 6,65 (s, 1 H), 5,87 - 6,02 (m, 2 H), 4,99 - 5,22 (m, 4 H), 4,82 (dd, <i>J</i> =11,62, 4,80 Hz, 4 H), 4,50 - 4,61 (m, 4 H), 2,73 (t, <i>J</i> =7,45 Hz, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,71 - 1,85 (m, 2 H), 1,45 - 1,55 (m, 2 H), 1,27 - 1,34 (m, 5 H)	Método de CLEM C: Rt = 0,93 min, [M+H] ⁺ = 745,7
Ejemplo de referencia 189	8-Etil-10,18-dimetil-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-dodecahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipirazolo[5,1-e:4',3'-f][1,3,6,15,17]pentaazaciclohenicosina-3,24-dicarboxamida, mezcla trans:cis 7:1 	Método 7	Datos proporcionados para el isómero trans ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,87 (s, 1 H), 12,84 (s, 1 H), 7,98 (s. a., 4 H), 7,77 (dd, <i>J</i> =7,71, 3,16 Hz, 2 H), 7,33 - 7,48 (m, 4 H), 6,55 (s, 1 H), 5,89 - 5,98 (m, 1 H), 5,66 - 5,75 (m, 1 H), 4,90 (d, <i>J</i> =7,83 Hz, 4 H), 4,73 (t, <i>J</i> =6,95 Hz, 2 H), 4,47 (q, <i>J</i> =6,99 Hz, 2 H), 2,72 - 2,80 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,72 (s. a., 2 H), 1,44 (s. a., 2 H), 1,30 (t, <i>J</i> =7,07 Hz, 5 H)	Datos proporcionados para el isómero trans. Método de CLEM C: Rt = 0,82 min, [M+H] ⁺ = 717,6.

Ejemplo de referencia 190	2-(1-(5-((5-Carbamoil-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoyl)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)pentil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 22	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,84 (s, 1 H), 12,78 (s, 1 H), 8,00 (d, J=2,27 Hz, 2 H), 7,97 (s. a., 2 H), 7,78 (d, J=7,07 Hz, 2 H), 7,49 - 7,58 (m, 2 H), 7,33 (s. a., 2 H), 6,63 (s, 1 H), 4,51 - 4,65 (m, 4 H), 4,07 - 4,20 (m, 4 H), 2,76 (t, J=7,07 Hz, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,69 - 1,83 (m, 6 H), 1,48 - 1,59 (m, 2 H), 1,28 - 1,36 (m, 5 H), 0,83 - 0,91 (m, 6 H)	Método de CLEM C: Rt = 0,97 min, [M+H] ⁺ = 749,7
Ejemplo de referencia 191	4-(2-(1-(5-((1-Alil-5-carbamoyil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoyl)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)pentil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-5-carbamoiil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butanoato de etilo 	Método 23	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃ : METANO L-d ₄ , 1:1) δ ppm 7,89 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,82 (d, J=8,28 Hz, 1 H), 7,78 (d, J=8,28 Hz, 1 H), 7,37 (d, J=8,53 Hz, 1 H), 7,24 (d, J=8,53 Hz, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 5,83 - 5,95 (m, 1 H), 5,20 (d, J=10,29 Hz, 1 H), 5,07 (d, J=17,32 Hz, 1 H), 4,77 (d, J=4,27 Hz, 2 H), 4,59 - 4,65 (m, 2 H), 4,54 (q, J=6,94 Hz, 2 H), 4,23 (t, J=6,65 Hz, 2 H), 4,03 (q, J=7,19 Hz, 2 H), 2,79 (t, J=7,40 Hz, 2 H), 2,38 (t, J=6,90 Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 2,08 - 2,14 (m, 2 H), 1,80 - 1,92 (m, 2 H), 1,51 - 1,63 (m, 2 H), 1,36 (t, J=7,03 Hz, 5 H), 1,15 (t, J=7,03 Hz, 3 H)	Método de CLEM D: Rt = 1,01 min, [M+H] ⁺ = 819,7

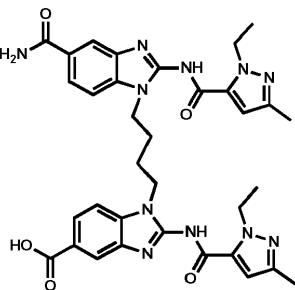
Ejemplo de referencia 192	4-(5-Carbamoil-2-(1-(5-(5-((5-carbamoi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoi)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)pentil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butanoato de etilo 	Método 23	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,11 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 6,99 (dd, <i>J</i> =8,44, 1,34 Hz, 1 H), 6,91 (dd, <i>J</i> =8,31, 1,47 Hz, 1 H), 6,58 (d, <i>J</i> =8,56 Hz, 1 H), 6,54 (d, <i>J</i> =8,56 Hz, 1 H), 5,78 (s, 1 H), 4,04 (s. a., 5 H), 3,75 (t, <i>J</i> =6,85 Hz, 2 H), 3,54 (q, <i>J</i> =6,85 Hz, 2 H), 3,37 (t, <i>J</i> =6,72 Hz, 2 H), 3,14 (q, <i>J</i> =7,09 Hz, 2 H), 1,84 (t, <i>J</i> =7,09 Hz, 2 H), 1,50 - 1,57 (m, 2 H), 1,33 (s, 3 H), 1,32 (s, 3 H), 1,19 - 1,28 (m, 2 H), 0,92 - 1,02 (m, 2 H), 0,64 - 0,73 (m, 2 H), 0,52 (t, <i>J</i> =7,09 Hz, 3 H), 0,40 - 0,49 (m, 2 H), 0,28 (t, <i>J</i> =7,21 Hz, 3 H)	Método de CLEM D: Rt = 0,88 min, [M+H] ⁺ = 779,6
Ejemplo de referencia 193	Ácido 3-(2-(1-(5-(5-((1-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)ethyl)-5-carbamoi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamoi)-1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-4-il)pentil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-5-carbamoi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propanoico 	Método 23	¹ H-RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,91 (s, 1 H), 7,77 - 7,82 (m, 2 H), 7,70 (dd, <i>J</i> =8,56, 1,47 Hz, 1 H), 7,44 (d, <i>J</i> =8,31 Hz, 1 H), 7,33 (d, <i>J</i> =8,56 Hz, 1 H), 7,12 - 7,30 (m, 5 H), 6,69 (s, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 4,49 - 4,65 (m, 4 H), 4,41 (t, <i>J</i> =6,85 Hz, 2 H), 4,30 (t, <i>J</i> =5,75 Hz, 2 H), 3,55 (t, <i>J</i> =5,75 Hz, 2 H), 2,88 (t, <i>J</i> =6,72 Hz, 2 H), 2,75 - 2,82 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 1,81 - 1,91 (m, 2 H), 1,53 - 1,63 (m, 2 H), 1,36 (t, <i>J</i> =7,09 Hz, 5 H)	Método de CLEM E: Rt = 0,81 min, [M+H] ⁺ = 914,5
Ejemplo de referencia 194	1-(4-(5-Carbamoil-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo 	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,66 - 13,03 (m, 2 H) 7,97 (s, 2 H) 7,78 (s, 2 H) 7,50 - 7,57 (m, 1 H) 7,37 (d, <i>J</i> =1,01 Hz, 2 H) 6,59 (s, 2 H) 4,57 (s. a., 4 H) 4,34 - 4,44 (m, 2 H) 4,20 - 4,31 (m, 2 H) 3,88 (d, <i>J</i> =3,79 Hz, 6 H) 2,11 (s, 6 H) 1,86 (s. a., 4 H) 1,27 - 1,37 (m, 6 H)	Método de CLEM C: Rt = 0,93 min, [M+H] ⁺ = 724,6

Ejemplo de referencia 195	2-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida 	Método 11	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,25 (t, J=6,95 Hz, 6 H) 1,76 (s. a., 4 H) 2,10 (s, 6 H) 4,11 (s. a., 4 H) 4,50 - 4,68 (m, 4 H) 6,35 (s, 2 H) 6,84 - 7,03 (m, 4 H) 7,12 (d, J=7,07 Hz, 2 H) 7,36 - 7,52 (m, 2 H) 7,68 (s. a., 1 H) 8,00 (s, 1 H)	Método de CLEM C: Rt = 0,88 min, [M+H] ⁺ = 636,5
Ejemplo de referencia 196	bis(2-(5-Carbamoil-2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)ethyl)carbamato de terc-butilo 	Método 15	¹ H-RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 0,96 - 1,17 (m, 9 H) 1,25 - 1,49 (m, 6 H) 2,08 - 2,37 (m, 6 H) 3,58 (s. a., 4 H) 4,05 - 4,39 (m, 4 H) 4,62 (s. a., 4 H) 6,38 - 6,63 (m, 2 H) 7,06 - 7,30 (m, 2 H) 7,63 (s. a., 2 H) 7,96 (s. a., 2 H)	Método de CLEM C: Rt = 0,83 min, [M+H] ⁺ = 794,7
Ejemplo de referencia 197	7,7'-(Propano-1,3-diilbis(oxi))bis(1-alil-2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida), sal de ácido 2 trifluoroacético 	Método 21	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,34 (t, J=7,07 Hz, 6 H) 2,18 (s, 6 H) 2,33 - 2,46 (m, 2 H) 4,41 (t, J=5,81 Hz, 4 H) 4,60 (q, J=7,07 Hz, 4 H) 4,85 - 5,11 (m, 8 H) 5,97 - 6,11 (m, 2 H) 6,64 (s, 2 H) 7,39 (s. a., 2 H) 7,45 (s, 2 H) 7,69 (s, 2 H) 8,02 (s. a., 2 H)	Método de CLEM C: Rt = 0,94 min, [M+H] ⁺ = 777,7

Ligando de ensayo AlexaFluor-488 FRET ácido 3',6'-diamino-5-((2-(1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etyl-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)ethyl)carbamoil)-3-oxo-3H-espiro[isobenzofuran-1,9'-xanteno]-4',5'-disulfónico



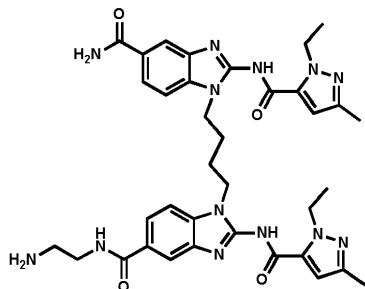
5 Diclorhidrato de ácido 1-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico



A 1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo, sal de ácido bis trifluoroacético (400 mg, 0,434 mmol, ejemplo de referencia 23) en THF (3,47 ml), MeOH (3,47 ml) y agua (1,74 ml) a TA se le añadió hidróxido de potasio 8 M (1,09 ml, 8,68 mmol). Después de agitar durante la noche, se concentró la reacción, y se añadió agua. Se acidificó la mezcla hasta pH 4-5 con HCl ac. 7 N, y se recogió el sólido gris resultante mediante filtración para producir el compuesto del título (335 mg, 0,423 mmol, rendimiento del 97 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,82 - 12,95 (m, 3 H), 8,08 (s, 1 H), 7,99 (s. a., 2 H), 7,83 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H), 7,58 (t, *J*=7,33 Hz, 2 H), 7,36 (s. a., 1 H), 6,60 (d, *J*=4,80 Hz, 2 H), 4,58 (d, *J*=6,57 Hz, 4 H), 4,29 (s. a., 4 H), 2,10 (s, 6 H), 1,88 (s. a., 4 H), 1,31 (t, *J*=6,95 Hz, 6 H); CLEM (Método de CLEM C): Rt = 0,83 min, [M+H]⁺ = 680,5.

Etapa 1: *N*-(2-Aminoethyl)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético

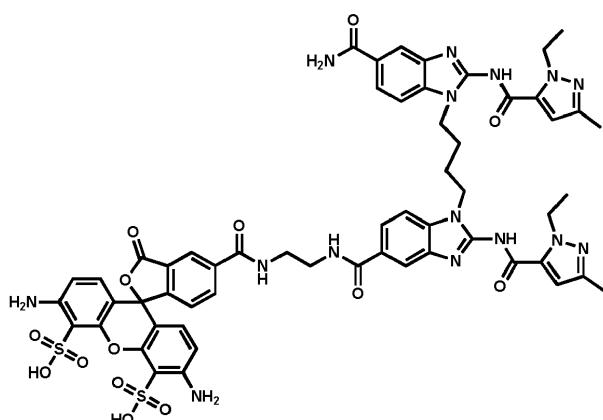
15



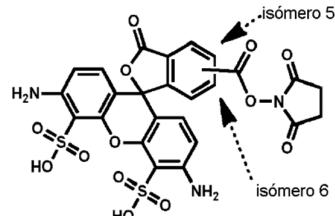
Se disolvió ácido 1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (10 mg, 0,015 mmol) (con sonicación) en DMSO (300 μl) a 37 °C. A esto se le añadió una disolución de clorhidrato de (2-aminoethyl)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (6,9 mg, 0,022 mmol) y HATU (7,6 mg, 0,020 mmol) en DMSO (100 μl) seguido por DIEA (10 μl, 0,057 mmol). Despues de agitar durante la noche, se diluyó la reacción con DMF (600 μl), se añadió 4-metilpiperidina (400 μl) y se agitó la reacción a TA 1 h. Se concentró la mezcla, y se diluyó el residuo resultante con DMSO:MeOH 1:1 (<1 ml) y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna preparativa Jupiter C18, 10 ml/min), eluyendo con el 30 - 100 % de (ACN:agua 9:1) en agua (aditivo de TFA al 0,1 %) para producir el compuesto del título (8,45 mg, 10,1 μmol, rendimiento del 69 %). CLEM (Método de CLEM G): Rt = 0,62 min, [M+H]⁺ = 722,4.

Etapa 2: ácido 3',6'-diamino-5-((2-(1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)ethyl)carbamoyl)-3-oxo-3H-spiro[isobenzofuran-1,9'-xanteno]-4',5'-disulfónico

30



Se disolvió *N*-(2-Aminoethyl)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético (8,45 mg, 10,1 μmol) en DMF (200 μl) y se añadió a (5,6-)Alexa Fluor 488-ONSu sólido (5,00 mg, 7,92 μmol). El reactivo Alexa Fluor 488-ONSu comercial era una mezcla de los isómeros posicionales 5 y 6.



Cuando se efectuó la disolución, se añadió DIPEA (2 μ L, 0,01 mmol), y se agitó la mezcla (mediante acción de vórtex) durante la noche en ausencia de luz. La CLEM reveló la formación de picos de productos de elución temprana y tardía con el peso molecular anticipado ($[M+H]$ 1238,6). Se concentró la reacción, y se disolvió el residuo en DMSO:MeOH 1:1 (<1 ml) y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna preparativa Jupiter C18, 10 ml/min), eluyendo con el 15 - 100 % de (ACN:agua 9:1) en agua (aditivo de TFA al 0,1 %). Se obtuvo el isómero posicional de elución temprana con alta pureza. En cambio, las fracciones del isómero de elución tardía también contenían material de partida sin reaccionar. Estas fracciones que contenían el isómero de elución tardía impuro se agruparon y se concentraron. Se disolvió este residuo en DMSO:MeOH 1:1 (<1 ml) y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna preparativa Waters SymmetryPrep, 10 ml/min), eluyendo con el 15 - 100 % de (ACN:agua 9:1) en agua (aditivo de TFA al 0,1 %) para producir el compuesto del título (isómero de elución tardía, 1,94 mg, 1,49 μ mol, rendimiento del 19 %). CLEM (Método de CLEM H): Rt = 0,69 min, $[M+H]^+$ = 1238,6. Obsérvese que la supuesta estructura del compuesto del título (isómero 5) no se basa en una determinación estructural rigurosa, sino que se basa en observaciones previas de que el isómero posicional 5 es normalmente el isómero que eluye más tarde mediante métodos de HPLC de fase inversa.

Datos y ensayos biológicos

Tal como se estableció anteriormente, los compuestos de presente invención son moduladores de STING, y son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por STING. Las actividades biológicas de los compuestos de la presente invención pueden determinarse usando cualquier ensayo adecuado para determinar la actividad de un compuesto como modulador de STING, así como modelos tisulares e *in vivo*.

El valor de pIC_{50} para cada compuesto o bien se notificó en al menos un experimento o bien es el promedio de múltiples experimentos. Se entiende que los datos descritos en el presente documento pueden tener variaciones razonables dependiendo de las condiciones y procedimientos específicos usados por la persona que realiza los experimentos.

Ensayos de unión

(1) SPA

Se desarrolló un ensayo de unión de radioligando para medir las interacciones cuantitativas de los compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I) y el dominio carboxilo terminal (CTD) de STING mediante competición con 3H-cGAMP (guanina cíclica marcada con tritio (2',5') monofosfato-adenina (3',5') monofosfato). Véase también Li *et al.* (Nature Chemical Biology, 10, 1043-1048, (2014)). Una proteína que codifica la secuencia de STING humano que abarca los residuos 149 a 379 (ID de gen 340061) se expresó en bacterias con un péptido Flag® carboxilo terminal fusionado con AviTag™ para la biotinilación y una etiqueta de hexahistidina para la purificación por afinidad. La proteína STING-Flag-AviTag-6Xhis purificada se biotiniló por completo usando la enzima BirA (Beckett D. *et al.*, Protein Science, 1999, 8:921-929). Se determinó la potencia relativa de los compuestos de fórmula (EN), (I-P) o (I) mediante competición en reacciones de unión en equilibrio que contenían STING biotinilado 50 nM, 3H-cGAMP 50 nM y perlas de ensayo de proximidad de centelleo recubiertas con estreptavidina 1,25 mg/ml (Perkin Elmer) en tampón de solución salina tamponada con fosfato. Se incubaron las reacciones de unión a temperatura ambiente durante 30 minutos y se leyeron usando un lector de placas de luminiscencia. Se normalizaron las curvas de respuesta a la dosis a un control que refleja la inhibición completa de la unión de 3H-cGAMP por cGAMP no marcado 10 μ M y sin control de compuesto. Se determinó la pIC_{50} aparente usando un modelo de unión de dos estados convencional. En estas condiciones, la constante de inhibición aparente para el compuesto de control positivo cGAMP es de 40-50 nM, lo que es aproximadamente diez veces mayor que su afinidad real de 4-5 nM (Zhang X. *et al.*, Molecular Cell, 2013, 51:1-10).

(2) Ensayo FRET

Se determinó la potencia de unión de las moléculas al dominio C-terminal (CTD) de STING humano usando un ensayo de unión de competición. En este ensayo, se empleó la proteína recombinante STING (149-379) con una etiqueta Avi biotinilada C-terminal. Cuando se une a STING, una sonda de sitio activo marcada con Alexa488 (véanse las páginas 226-229 para la síntesis del ligando de ensayo FRET) acepta la emisión de 490 nm de Tb-Estreptavidina-Avi-STING y se mide un aumento de la fluorescencia a 520 nm. Moléculas que compiten por el sitio de unión de la sonda darán como resultado una señal baja a 520 nm. El ensayo se ejecutó en placas de 384 pocillos negras Greiner (n.º de

catálogo 784076) que contenían 100 nl de compuestos en DMSO puro. Se añadió una disolución de STING 500 pM, Estreptavidin-Lumi4-Tb 500 pM y sonda de Alexa488 100 nM en solución salina tamponada con fosfato que contenía pluronic F127 al 0,02 % (p/v) y albúmina sérica bovina al 0,02 % (p/v) a la placa usando un manipulador de líquidos Combi (ThermoFisher). Se centrifugaron las placas durante 1 min a 500 rpm, se incubaron durante 15 min a temperatura ambiente y luego se midió la emisión de fluorescencia a 520 nm tras la excitación con láser a 337 nm en un lector de placas Envision (Perkin-Elmer). Se determinaron los valores de $p\text{Cl}_{50}$ usando un ajuste de curva de cuatro parámetros convencional en ABASE XE.

- 5 Usando el ensayo SPA descrito anteriormente, los compuestos de los ejemplos de referencia 1-9, 11, 13, 15, 16, 23, 10 25-30, 33-35, 47, 49, 50, 54, 55, 57-61, 63-66, 68-74, 76-79, 81-83, 85-88, 90, 92, 102, 104, 105, 107-110, 112-114, 117, 118, 120, 122-144, 146-149, 151-160, 163-167, 169, 170, 172-183 y 186-197 presentaron valores de $p\text{Cl}_{50}$ en el intervalo de 3,6 a 7,7. Por ejemplo, los compuestos del ejemplo de referencia 1 y el ejemplo de referencia 5, anteriores, inhibieron la unión de 3H-cGAMP a STING en el método anterior con $p\text{Cl}_{50}$ media de 7,5 (n.^o 1, n=4; n.^o 5, n=2).
- 15 Usando el ensayo FRET descrito anteriormente, los ejemplos de referencia y los ejemplos 1-106, 110, 112-125, 129, 131, 133, 134, 138, 142-144, 146-153, 155-186, 188-193 y 196 presentaron valores de $p\text{Cl}_{50}$ en el intervalo de 4,1 a más allá del límite superior del ensayo a 9,9. Por ejemplo, la $p\text{Cl}_{50}$ del ensayo FRET para los siguientes ejemplos de referencia y ejemplos son:

Ejemplo de referencia/ejemplo n. ^o	Ensayo FRET ($p\text{Cl}_{50}$)
10	9,5
11	9,8
13	9,7
14	9,6
16	9,3
18	9,6
19	9,1
21	9,4
27	9,9
31	9,5

20

Ensayos funcionales celulares

- La función de los compuestos de fórmula (I) puede determinarse en ensayos celulares que detectan la activación y/o inhibición específica de STING de la secreción de proteína IFN β .
- 25 (1) Ensayo funcional I (ensayo de antagonista de PBMC): La inhibición de STING por compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I) puede determinarse midiendo la pérdida de interferón β secretado por PBMC estimuladas con virus Bacmam, un virus de ADN bicatenario, tras el tratamiento con diferentes dosis de compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I). Se descongelaron células PBMC congeladas y se diluyeron en medio (RPMI-1640 con NaHCO₃ 1,5 g/l, glucosa 4,5 g/l, Hepes 10 mM y piruvato de Na 1 mM, FBS al 10 %) hasta una concentración final de 5×10^5 células/ml seguido por infección con virus Bacmam a una MOI final de 43. La suspensión de PBMC-virus Bacmam se dispensó a una placa de cultivo tisular de 384 pocillos (Griener 781073) a una densidad de 25.000 células por pocillo que contenía 250 nl de compuesto diluido en DMSO. Se midió el nivel de proteína IFN β secretada al medio de crecimiento después de 24 horas de incubación a 37 °C usando un kit de electroquimioluminiscencia de IFN β humano (Meso Scale Diagnostics) siguiendo las instrucciones del fabricante. Se determinó el porcentaje de inhibición en relación con los controles que carecen de tratamiento con compuesto o infección por virus Bacmam y se representó gráficamente en función de la concentración de compuesto para determinar la $p\text{Cl}_{50}$ usando un modelo de dos estados convencional de inhibición de receptor-ligando.
- 30 35 (2) Ensayo funcional II (ensayo de agonista de PBMC): Se determinó la activación de STING por compuestos de fórmula I midiendo los niveles de IFN β secretado a partir de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) humanas tratadas con diferentes dosis de compuestos de fórmula I. Se descongelaron células PBMC congeladas, se resuspendieron en medio (RPMI-1640 con NaHCO₃ 1,5 g/l, glucosa 4,5 g/l, Hepes 10 mM y piruvato de Na 1 mM, FBS al 10 %, lipopolisacárido 10 ng/ml) hasta una concentración final de 5×10^5 células/ml y se dispensaron a una placa de cultivo tisular de 384 pocillos (Griener 781073) a una densidad de 15.000 células por pocillo que contenía 250 nl de compuesto diluido en DMSO. Se midió el nivel de proteína IFN β secretada al medio de crecimiento después de tres horas de incubación a 37 °C usando un kit de electroquimioluminiscencia de IFN β humano (Meso Scale Diagnostics) siguiendo las instrucciones del fabricante. Se determinó el porcentaje de activación en relación con el tratamiento con

DMSO de control y se representó gráficamente en función de la concentración de compuesto para determinar la pCE₅₀ usando un modelo convencional de activación de receptor.

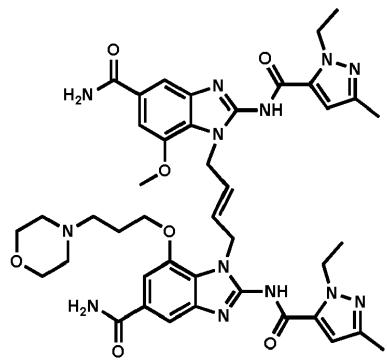
- (3) Ensayo funcional III (ensayo de agonista de HEK WT): La activación de STING en células puede determinarse usando un ensayo de indicador de luciferasa en células de riñón embrionario humano (HEK293T) cotransfектadas con plásmidos que expresan STING y la enzima luciferasa de luciérnaga dirigida por el promotor de elemento de respuesta estimulado por interferón (*pISRE-Luc*) (Agilent Technologies). Se clonaron STING humano de longitud completa (ID de gen 340061) y adenina guanina cíclica sintasa humana de longitud completa (cGAS) (secuencia de referencia NM_138441.2) en vectores de expresión de células de mamífero que contenían un promotor de citomegalovirus. Se prepararon las transfecciones usando una suspensión de células con Fugene® 6 siguiendo las instrucciones del fabricante (Fugene®:ADN 3:1). Se dispensaron cincuenta microlitros de la suspensión de transfección a los pocillos de una placa de 384 pocillos que contenían 250 nl de un compuesto de fórmula (I-N), (I-P) o (I). La composición final del pocillo 20.000 células/pocillo, 1 ng de STING, 20 ng de *pISRE-Luc* y vector vacío pcDNA3.1(Invitrogen) para llevar la concentración de ADN total hasta 125 ng. Los pocillos de control que se esperaba que generaran una activación máxima de STING se cotransfectaron con un plásmido de expresión de cGAS. Se sellaron las placas y se incubaron durante 24 horas a 37 °C. Se procesó la expresión de luciferasa de luciérnaga usando el sistema de ensayo de luciferasa Steady-Glo® (Promega) y se analizó usando un lector de placas de luminiscencia de laboratorio convencional. Se normalizaron los datos a la respuesta de luminiscencia en presencia de cGAS, se representaron gráficamente en función de la concentración de compuesto y se ajustaron usando un modelo convencional de activación de receptor para obtener la pCE₅₀.

Usando el ensayo funcional III (ensayo de agonista de HEK WT) descrito anteriormente, los ejemplos de referencia y los ejemplos 1-23, 25-42, 44, 47-55, 57-61, 63-94 y 97-197 presentaron valores de pCE₅₀ en el intervalo de 4,4 a más allá del límite superior del ensayo a 9,1. Los ejemplos de referencia 1, 3, 8, 100, 116 y 194 presentaron una pCE₅₀ inferior a 4,3. Por ejemplo, la pCE₅₀ para los siguientes ejemplos son:

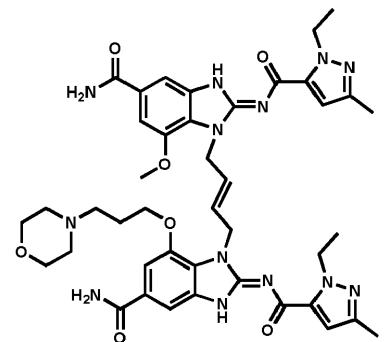
Ejemplo de referencia/ejemplo n.º	Ensayo de agonista de HEK WT (pCE ₅₀)
10	7,5
11	7,8
13	7,4
14	7,5
16	7,6
18	7,5
19	7,5
21	7,3
27	7,6
31	7,8

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que es (*E*)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida que tiene la estructura de



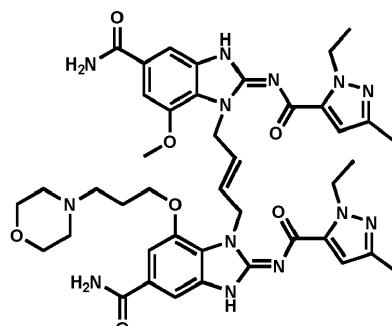
- 5 o un tautómero del mismo,
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- 15 o un hidrato del mismo.
- 20 2. Compuesto según la reivindicación 1, que es una sal farmacéuticamente aceptable de (*E*)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, o un tautómero del mismo.
- 25 3. Compuesto según la reivindicación 1, que es (*E*)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, o un tautómero del mismo.
4. Compuesto según la reivindicación 1, que es (*E*)-1-((*E*)-4-((*E*)-5-carbamoyl-2-((1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida que tiene la estructura de



- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- o un hidrato del mismo.
- 35 5. Compuesto según la reivindicación 4, que es una sal farmacéuticamente aceptable de (*E*)-1-((*E*)-4-((*E*)-5-carbamoyl-2-((1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-ethyl-3-methyl-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida.

6. Compuesto según la reivindicación 4, que es (*E*)-1-((*E*)-4-((*E*)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida.

5 7. Compuesto según la reivindicación 1, que es (*Z*)-1-((*E*)-4-((*Z*)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida que tiene la estructura de



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

o un hidrato del mismo.

15

8. Compuesto según la reivindicación 7, que es una sal farmacéuticamente aceptable de (*Z*)-1-((*E*)-4-((*Z*)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida.

20

9. Compuesto según la reivindicación 7, que es (*Z*)-1-((*E*)-4-((*Z*)-5-carbamoil-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)imino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida.

25

10. Compuesto según la reivindicación 1, que es tris clorhidrato de (*E*)-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, o un tautómero del mismo.

30

11. Composición farmacéutica que comprende el compuesto, un tautómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. Compuesto, tautómero del mismo, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o hidrato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en terapia.

35

13. Compuesto, tautómero del mismo, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o hidrato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por STING.

40

14. Compuesto, tautómero del mismo, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o hidrato del mismo para su uso tal como se define en la reivindicación 13, en el que la enfermedad es cáncer.

15. Compuesto, tautómero del mismo, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o hidrato del mismo para su uso tal como se define en la reivindicación 13, en el que la enfermedad es un tumor sólido.

45

16. Compuesto, tautómero del mismo, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o hidrato del mismo para su uso tal como se define en la reivindicación 14, en el que el cáncer es leucemia mieloide aguda (AML).

50

17. Combinación que comprende un compuesto, un tautómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un inmunomodulador.

18. Combinación tal como se define en la reivindicación 17, en la que el inmunomodulador es un agente anti-PD-

L1.

19. Combinación tal como se define en la reivindicación 17, en la que el inmunomodulador es un antagonista de PD-1.
- 5 20. Combinación tal como se define en la reivindicación 19, en el que el antagonista de PD-1 es un anticuerpo anti-PD-1 que es pembrolizumab.