

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 735 417**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.03.2016 PCT/EP2016/055792**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.09.2016 WO16146738**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2016 E 16710214 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 3271349**

54 Título: **Derivados de benzimidazol como inhibidores del bromodominio**

30 Prioridad:

**19.03.2015 GB 201504689**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.12.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BIT, RINO ANTONIO;  
BROWN, JOHN ALEXANDER;  
HUMPHREYS, PHILIP G. y  
JONES, KATHERINE LOUISE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 735 417 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

Derivados de benzimidazol como inhibidores del bromodominio

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos, procedimientos para su preparación, composiciones que los contienen y a su uso en el tratamiento de diversos trastornos, en particular, enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide; y cánceres.

**Antecedentes de la invención**

10 Los genomas de organismos eucariotas están altamente organizados dentro del núcleo de la célula. Las largas hebras de ADN dúplex están envueltas alrededor de un octómero de proteínas de histona (lo más habitualmente dos copias de histonas H2A, H2B, H3 y H4) para formar un nucleosoma. Esta unidad básica se comprime adicionalmente por la agregación y plegado de nucleosomas para formar una estructura de bromodominio altamente condensada. Son posibles una diversidad de diferentes estados de condensación, y la compresión de esta estructura varía durante el ciclo celular, siendo más compacta durante el proceso de división celular. La estructura de la cromatina desempeña una función crítica en la regulación de la transcripción génica, que no puede producirse de forma eficaz a partir de cromatina altamente condensada. La estructura de la cromatina está controlada por una serie de modificaciones postraducción a proteínas histona, notablemente H3 y H4, y lo más comúnmente, en las colas histona que se extienden más allá de la estructura de nucleosoma nuclear. Estas modificaciones incluyen acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinilación, SUMOilación. Estas marcas epigenéticas son escritas y borradas por enzimas específicas que colocan las marcas en residuos específicos en la cola de histona, formando de este modo un código epigenético, que a continuación es interpretado por la célula para permitir la regulación de expresión génica.

15 La acetilación de histona está en su mayor parte asociada con la activación de la transcripción génica, puesto que la modificación relaja la interacción del ADN y el octómero de histona cambiando la electrostática. Además de este cambio físico, proteínas específicas reconocen y se unen a residuos de lisina acetilados en histonas para leer el código epigenético. Los bromodominios son pequeños dominios característicos (~110 aminoácidos) en las proteínas que se unen a residuos de lisina acetilados comúnmente, aunque no de forma exclusiva, en el contexto de histonas. Existe una familia de aproximadamente 50 proteínas conocidas por contener bromodominios y estas tienen una diversidad de funciones en la célula.

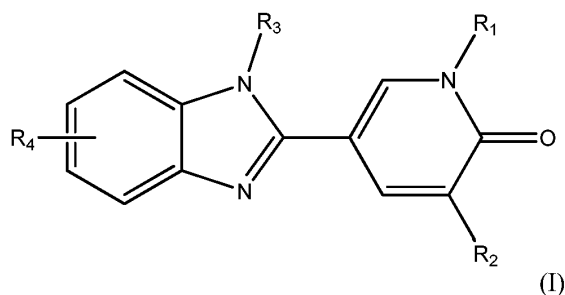
20 La familia BET de bromodominio que contiene proteínas comprende 4 proteínas (BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT) que contienen bromodominios en tándem capaces de unirse a dos residuos lisina acetilados muy próximos, aumentando la especificidad de la interacción. Numerando desde el extremo N-terminal de cada proteína BET los bromodominios en tándem son de forma típica Dominio de unión 1 (BD1) y Dominio de unión 2 (BD2) marcados (Chung *et al*, *J Med. Chem.*, 2011, 54, 3827-3838).

25 La inhibición de la unión de una proteína BET a residuos de lisina acetilados tiene el potencial de aliviar la progresión de varias enfermedades, incluyendo, aunque sin quedar limitadas a, cáncer (Dawson M.A. *et al*, *Nature*, 2011: 478(7370):529-33; Wyce, A. *et al*, *Oncotarget*. 2013: 4(12):2419-29), sepsis (Nicodeme E. *et al*, *Nature*, 2010: 468(7327):1119-23), enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias tales como artritis reumatoide y esclerosis múltiple (Mele D.A. *et al*, *Journal of Experimental Medicine*, 2013: 210(11):2181-90), insuficiencia cardíaca (Anand P. *et al*, *Cell*, 2013: 154(3):569-82) y fibrosis pulmonar (Tang X. *et al*, *Molecular Pharmacology*, 2013: 83(1):283-293). El documento US2015051208 y el documento US2014336190 desvela derivados de benzimidazol como inhibidores del bromodominio.

30 Existe la necesidad de compuestos químicos que inhiban la actividad de bromodominios, en particular, compuestos que inhiban la unión de proteínas BET a residuos de lisina acetilados y, por ello, tengan utilidad en el tratamiento de, por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, y cánceres.

**Sumario de la invención**

35 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos:

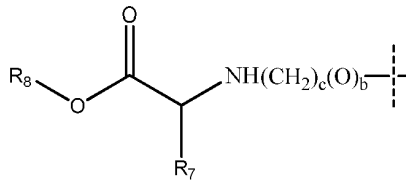


en la que

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o metilo con la condición de que al menos uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> sea metilo;

R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo o -CHR<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>R<sub>6</sub>;

R<sub>4</sub> está unido en la posición 5 o 6 del benzimidazol y representa



- 5
- R<sub>5</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>OR<sub>9</sub>;
- R<sub>6</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>OR<sub>10</sub>, hidroxilo, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, halo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que dicho alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>OR<sub>10</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, halo, -CH<sub>2</sub>OH, -COOH y -COCH<sub>3</sub>;
- 10
- R<sub>7</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>heterocicloalquilo o -CR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>R<sub>15</sub>;
- R<sub>8</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo o -CHR<sub>16</sub>R<sub>17</sub> en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con alcoxi C<sub>1-3</sub> y en el que R<sub>16</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub> y R<sub>17</sub> es cicloalquilo o heterocicloalquilo;
- 15
- R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>18</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;
- R<sub>13</sub> es hidrógeno, hidroxilo, -CH<sub>2</sub>OR<sub>18</sub>, halo, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, 1*H*-imidazol-4-ilo, -SH, -SeH, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, fenilo o 4-hidroxifenilo, en el que dicho alquilo C<sub>1-3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub> puede estar opcionalmente sustituido con halo o hidroxilo, -NHC(=NH<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -CONH<sub>2</sub> o -SCH<sub>3</sub>;
- 20
- a es 0, 1, 2 o 3;
- b es 0 o 1;
- c es 1, 2 o 3 con la condición de que cuando b sea 1, c sea 2 o 3;
- d y e son cada uno independientemente 1 o 2; y
- g y h son cada uno independientemente 0, 1 o 2.

25 Se ha encontrado que los Compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos inhiben la unión de proteínas de bromodominio; en particular, la unión de la familia BET de proteínas de bromodominio a, por ejemplo, residuos de lisina acetilados. Los Compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden, por lo tanto tener uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, tales como artritis reumatoide; y cánceres.

30 En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

### Descripción detallada de la invención

#### DEFINICIONES

35 Tal como se usa en la presente memoria, el término "bromodominio" se refiere a módulos evolutiva y estructuralmente conservados (aproximadamente 110 aminoácidos de longitud) que unen residuos lisina acetilados, tales como los de los extremos N-terminales de histonas. Estos son dominios de proteína que se encuentran como parte de proteínas que contienen bromodominios mucho mayores (BCPs), muchos de los cuales tienen funciones en la regulación de la transcripción de genes y/o remodelado de cromatina. El genoma humano codifica al menos 57 bromodominios.

40 Tal como se usa en la presente memoria, el término "BET" se refiere a la familia de bromodominio y dominio extraterminal de proteínas que contienen bromodominio que incluyen BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "inhibidor de BET" se refiere a un compuesto que puede inhibir la unión de una o más proteínas que contienen bromodominio (por ejemplo, BRD2, BRD3, BRD4 o BRDT) a, por ejemplo, residuos de lisina acetilados.

45 Tal como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada, que tiene un número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. A no ser que se indique de otro modo, los grupos alquilo no están sustituidos. El término "alquilo" incluye, aunque sin quedar limitados a, metilo, etilo, propilo (*n*-propilo e isopropilo), butilo (*n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo), pentilo y hexilo.

50 Tal como se usa en la presente memoria, el término "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo en el que "alquilo" se ha definido anteriormente.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “cicloalquilo” se refiere a un anillo hidrocarbonato saturado, monocíclico que tiene 3 (ciclopropilo), 4 (ciclobutilo), 5 (ciclopentilo), 6 (ciclohexilo) o 7 (cicloheptilo) átomos de carbono.

- 5 Tal como se usa en la presente memoria, el término “heterocicloalquilo” se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros, que debe contener 1 o 2 átomos distintos de carbono, que están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Grupos heterocicloalquilo pueden contener uno o más grupos C(O), S(O) o SO<sub>2</sub>. Sin embargo, los grupos heterocicloalquilo no son aromáticos. Grupos heterocicloalquilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. “Heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros” se refiere a un anillo monocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, que debe contener 1 o átomos distintos de carbono, que están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Heterocicloalquilo incluye, aunque sin quedar limitado a los mismos, pirrolidina, piperidina, piperazina, oxetano, tetrahidrofurano, tetrahydro-2H-pirano, morfolina, morfolin-3-ona, piperidin-2-ona, pirimidin-2,4(1H,3H)-diona, tiomorfolina y tiomorfolina 1,1-dióxido.

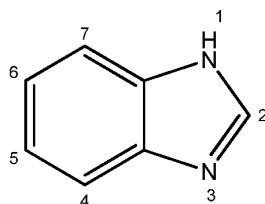
Tal como se usa en la presente memoria, el término “arilo” se refiere a un radical hidrocarbonado aromático monocíclico o bicíclico. Arilo incluye, por ejemplo, fenilo y naftilo.

- 15 Tal como se usa en la presente memoria, el término “heteroarilo” se refiere a un radical aromático monocíclico o bicíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, N y O. Ejemplos ilustrativos de heteroarilo útiles en la presente invención incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, benzofuranilo, isobenzofurilo, 2,3-dihydrobenzofurilo, 1,3-benzodioxolilo, dihydrobenzodioxinilo, benzotienilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, dihydroindolilo, benzimidazolilo, dihydrobenzimidazolilo, benzoxazolilo, dihydrobenzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, dihydrobenzoisotiazolilo, indazolilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, benzotriazolilo, triazolopiridinilo, purinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, flalazinilo, quinazolinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo y pteridinilo.

- 25 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión “opcionalmente sustituido” indica que un grupo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento. “Sustituido” en referencia a un grupo indica que un átomo de hidrógeno unido a un átomo miembro en un grupo está reemplazado con uno de los sustituyentes definidos

- 30 Tal como se usa en la presente memoria, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto objeto y presentan efectos toxicológicos indeseados mínimos. Estas sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación finales del compuesto o, haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o base libre con una base o ácido adecuados, respectivamente. Además, sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I) pueden prepararse durante el procesado posterior de la forma de ácido o base libre, por ejemplo, *in situ* durante la fabricación en una formulación farmacéutica.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión “unido en la posición 5 o 6 del benzimidazol” se refiere a unión del sustituyente especificado en la posición 5 o 6 tal como se denota en la siguiente estructura:



- 40 Tal como se usa en la presente memoria, el término “tratamiento” se refiere a la profilaxis del trastorno, alivio o estabilización de la patología especificada, reducción o eliminación de los síntomas de la patología, ralentización o eliminación de la progresión de la patología y prevención o retraso de la recurrencia de la patología en un paciente o sujeto previamente afectado. En una realización, tratamiento se refiere al alivio o estabilización de la patología especificada, reducción o eliminación de los síntomas de la patología o ralentización o eliminación de la progresión de la patología.

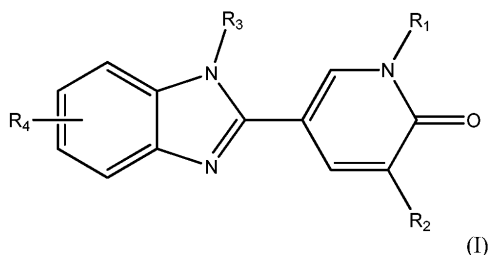
- 45 Tal como se usa en la presente memoria, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que provocará la respuesta biológica deseada en el cuerpo de un animal o ser humano.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “sujeto” se refiere al cuerpo de un animal o ser humano.

- 50 Se sobreentiende que las referencias en la presente memoria a “compuesto(s) de la invención” se refieren a un compuesto de fórmula (I) como la base libre o como una sal, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable.

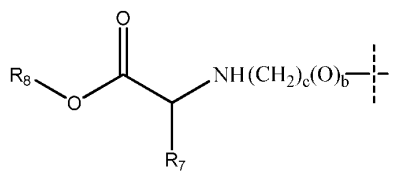
**Exposición de la invención**

En un primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos:



en la que

- 5 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o metilo con la condición de que al menos uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> sea metilo;  
 R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo o -CHR<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>R<sub>6</sub>;  
 R<sub>4</sub> está unido en la posición 5 o 6 del benzimidazol y representa

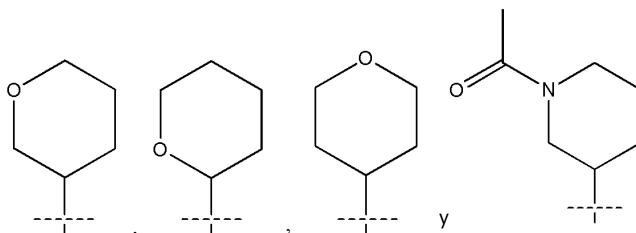


- 10 R<sub>5</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>OR<sub>9</sub>;  
 R<sub>6</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>OR<sub>10</sub>, hidroxilo, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, halo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que dicho alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>OR<sub>10</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, halo, -CH<sub>2</sub>OH, -COOH y -COCH<sub>3</sub>;  
 15 R<sub>7</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>heterocicloalquilo o -CR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>R<sub>15</sub>;  
 R<sub>8</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo o -CHR<sub>16</sub>R<sub>17</sub> en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con alcoxi C<sub>1-3</sub> y en el que R<sub>16</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub> y R<sub>17</sub> es cicloalquilo o heterocicloalquilo;  
 20 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>18</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 R<sub>13</sub> es hidrógeno, hidroxilo, CH<sub>2</sub>OR<sub>18</sub>, halo, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, 1*H*-imidazol-4-ilo, -SH, -SeH, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, fenilo o 4-hidroxifenilo, en el que dicho alquilo C<sub>1-3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub> puede estar opcionalmente sustituido con halo o hidroxilo, -NHC(=NH<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -CONH<sub>2</sub> o -SCH<sub>3</sub>;  
 25 a es 0, 1, 2 o 3;  
 b es 0 o 1;  
 c es 1, 2 o 3 con la condición de que cuando b sea 1, c sea 2 o 3;  
 d y e son cada uno independientemente 1 o 2; y  
 g y h son cada uno independientemente 0, 1 o 2.

- 30 En otro aspecto de la presente invención, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno metilo.

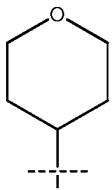
En otra realización, R<sub>3</sub> representa heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros o el grupo -CHR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> en la que R<sub>5</sub> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub> y R<sub>6</sub> representa heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, en el que adicionalmente dicho heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-3</sub> o C(O)CH<sub>3</sub>.

En otra realización, R<sub>6</sub> está seleccionado del grupo que consiste en:

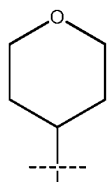


35

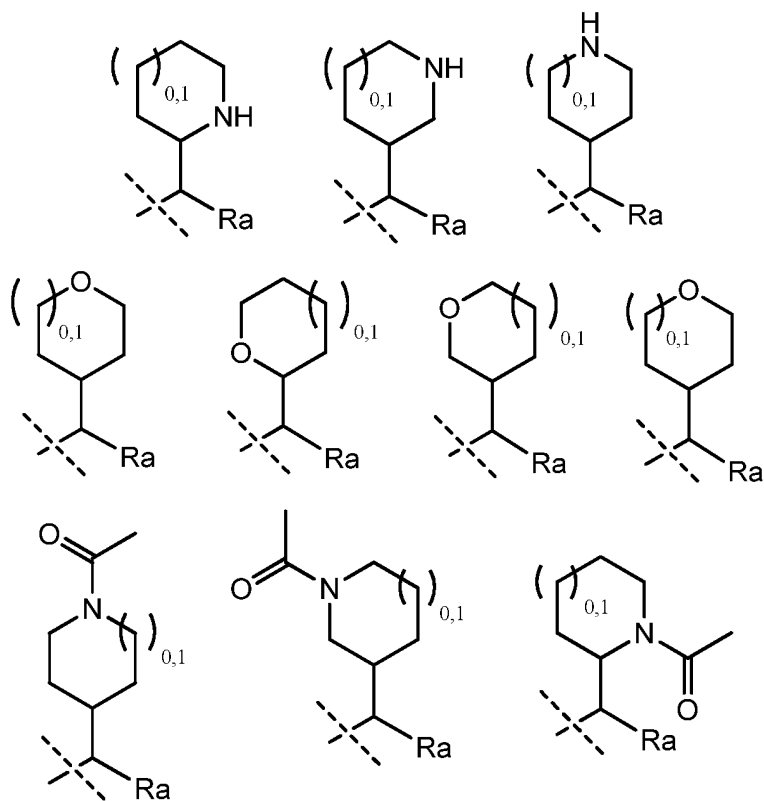
En otra realización de la presente invención, R<sub>6</sub> es:



En otra realización de la presente invención, R<sub>3</sub> es el grupo -CHR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> en la que R<sub>5</sub> es hidrógeno y R<sub>6</sub> es



5 En otra realización de la presente invención, R<sub>3</sub> está seleccionado del grupo que consiste en:



en los que Ra representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>.

10 En otro aspecto de la presente invención, R<sub>5</sub> es hidrógeno.

En otro aspecto de la presente invención, R<sub>3</sub> es el grupo -CHR<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>R<sub>6</sub> y además en la que R<sub>5</sub> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>OR<sub>9</sub>, a es 0 y R<sub>6</sub> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>OR<sub>10</sub>.

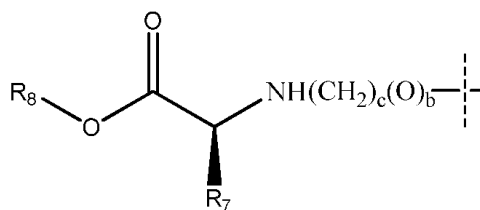
En otro aspecto de la presente invención, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> representan cada uno -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

15 En otro aspecto de la presente invención, R<sub>4</sub> está unido en la posición 5 del benzimidazol.

En otro aspecto de la presente invención, b es 0.

En otro aspecto de la presente invención, c es 1.

En otro aspecto de la presente invención, R<sub>4</sub> representa:



En otro aspecto de la presente invención, R<sub>7</sub> es hidrógeno, metilo, isopropilo, *sec*-butilo, isobutilo, -CH<sub>2</sub>-fenilo, -CH<sub>2</sub>-4-hidroxifenilo, -CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)OH, -CH<sub>2</sub>SH, -CH<sub>2</sub>SeH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(=NH<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>-1*H*-imidazol-4-ilo.

5 En otro aspecto de la presente invención, R<sub>7</sub> es isopropilo, *sec*-butilo o -CH(CH<sub>3</sub>)OH.

En otro aspecto de la presente invención, R<sub>7</sub> es -CH(CH<sub>3</sub>)OH.

En otro aspecto de la presente invención, R<sub>7</sub> es (*R*)-1-hidroxietilo.

En otro aspecto de la presente invención, R<sub>8</sub> es hidrógeno.

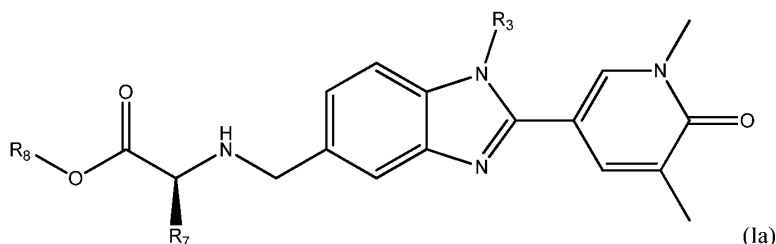
En otro aspecto de la presente invención, R<sub>8</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo.

10 En otro aspecto de la presente invención, R<sub>8</sub> es isopropilo, isobutilo o ciclopentilo.

En otro aspecto de la presente invención, R<sub>8</sub> es isopropilo.

La presente invención abarca todas las combinaciones de grupos sustituyentes a los que se hace referencia en la presente memoria anteriormente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de formula (Ia):



15

en la que

R<sub>3</sub> es cicloalquilo, heterocicloalquilo o el grupo -CHR<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>R<sub>6</sub>;

R<sub>5</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>;

20

R<sub>6</sub> es cicloalquilo o heterocicloalquilo, en el que dicho cicloalquilo o heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, halo, -CH<sub>2</sub>OH, -COOH y -COCH<sub>3</sub>;

R<sub>7</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>heterocicloalquilo o -CR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>R<sub>15</sub>;

25

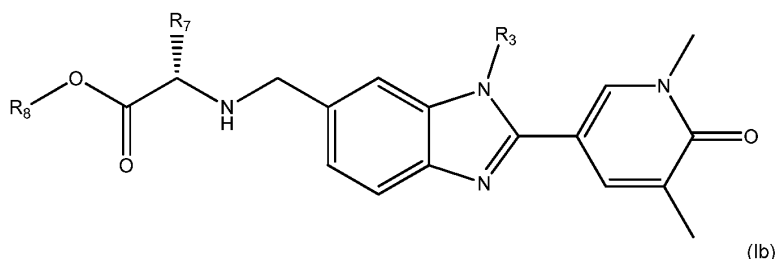
R<sub>8</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo o heterocicloalquilo, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con alcoxi C<sub>1-3</sub>;

R<sub>13</sub> es hidrógeno, hidroxilo, -CH<sub>2</sub>OR<sub>18</sub>, halo, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, 1*H*-imidazol-4-ilo, -SH, -SeH, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, fenilo o 4-hidroxifenilo en el que dicho alquilo C<sub>1-3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub> puede estar opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, -NHC(=NH<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -CONH<sub>2</sub> o -SCH<sub>3</sub>;

30

R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>18</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>; y a, g y h son cada uno independientemente 0, 1 o 2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de formula (Ib):



en la que

$R_3$  es cicloalquilo, heterocicloalquilo o el grupo  $-\text{CHR}_5(\text{CH}_2)_a\text{R}_6$ ;

$R_5$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-3}$  o alcoxi  $\text{C}_{1-3}$ ;

5  $R_6$  es cicloalquilo o heterocicloalquilo, en el que dicho cicloalquilo o heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_{1-3}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-3}$ , halo,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{COOH}$  y  $-\text{COCH}_3$ ;

$R_7$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-(\text{CH}_2)_g$ cicloalquilo,  $-(\text{CH}_2)_h$ heterocicloalquilo o  $-\text{CR}_{13}\text{R}_{14}\text{R}_{15}$ ;

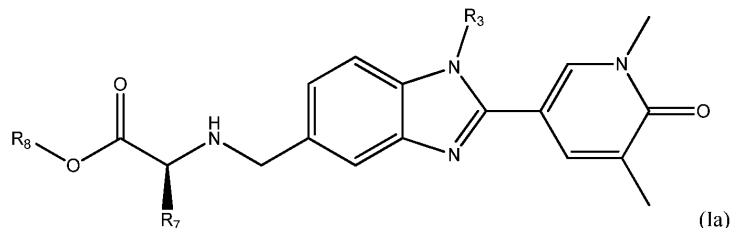
10  $R_8$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo o heterocicloalquilo, en el que dicho alquilo  $\text{C}_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con alcoxi  $\text{C}_{1-3}$ ;

$R_{13}$  es hidrógeno, hidroxilo,  $-\text{CH}_2\text{OR}_{18}$ , halo,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$ , 1*H*-imidazol-4-ilo,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SeH}$ , alquilo  $\text{C}_{1-3}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-3}$ , fenilo o 4-hidroxifenilo en el que dicho alquilo  $\text{C}_{1-3}$  o alcoxi  $\text{C}_{1-3}$  puede estar opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo,  $-\text{NHC}(=\text{NH}_2)\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$  o  $-\text{SCH}_3$ ;

15  $R_{14}$ ,  $R_{15}$  y  $R_{18}$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ; y

$a$ ,  $g$  y  $h$  son cada uno independientemente 0, 1 o 2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de formula (1a):



20 en la que

$R_3$  es alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo, heterocicloalquilo o  $-\text{CHR}_5(\text{CH}_2)_a\text{R}_6$ ;

$R_5$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-3}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-3}$  o  $-(\text{CH}_2)_d\text{OR}_9$ ;

25  $R_6$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-3}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-3}$ ,  $-(\text{CH}_2)_e\text{OR}_{10}$ , hidroxilo,  $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ , halo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que dicho alquilo  $\text{C}_{1-3}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-3}$ ,  $-(\text{CH}_2)_e\text{OR}_{10}$ , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_{1-3}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-3}$ , halo,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{COOH}$  y  $-\text{COCH}_3$ ;

$R_7$  es alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$  o  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ;

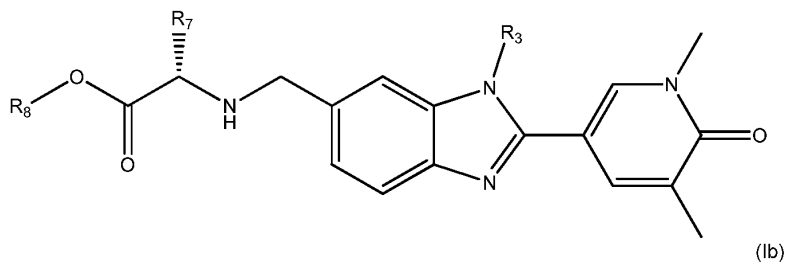
30  $R_8$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo o heterocicloalquilo, en el que dicho alquilo  $\text{C}_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con alcoxi  $\text{C}_{1-3}$ ;

$R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ;

$a$  es 0, 1 o 2; y

$d$  y  $e$  son cada uno independientemente 1 o 2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de formula (1b):



35



en la que

R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo o -CHR<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>R<sub>6</sub>;

R<sub>5</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>OR<sub>9</sub>;

R<sub>6</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>OR<sub>10</sub>, hidroxilo, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, halo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que dicho alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>OR<sub>10</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, halo, -CH<sub>2</sub>OH, -COOH y -COCH<sub>3</sub>;

R<sub>7</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)OH o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH;

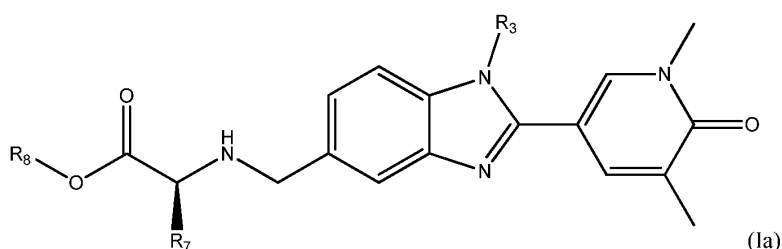
R<sub>8</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo o heterocicloalquilo, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con alcoxi C<sub>1-3</sub>;

R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;

a es 0, 1 o 2; y

d y e son cada uno independientemente 1 o 2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de formula (Ia):



en la que

R<sub>3</sub> es cicloalquilo, heterocicloalquilo o -CHR<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>R<sub>6</sub>;

R<sub>5</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;

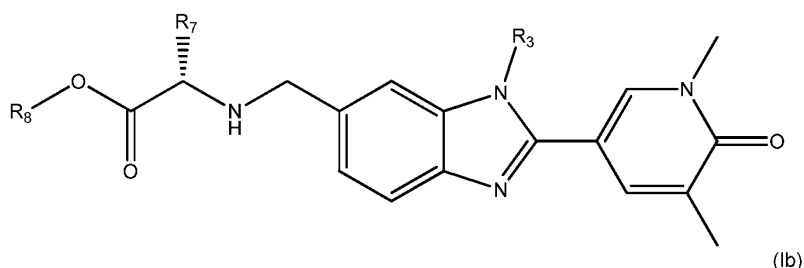
R<sub>6</sub> es cicloalquilo o heterocicloalquilo, en el que dicho cicloalquilo o heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, halo, -CH<sub>2</sub>OH, -COOH y -COCH<sub>3</sub>;

R<sub>7</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)OH o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH;

R<sub>8</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo o heterocicloalquilo, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con alcoxi C<sub>1-3</sub>; y

a es 0, 1 o 2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de formula (Ib):



en la que

R<sub>3</sub> es cicloalquilo, heterocicloalquilo o -CHR<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>R<sub>6</sub>;

R<sub>5</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;

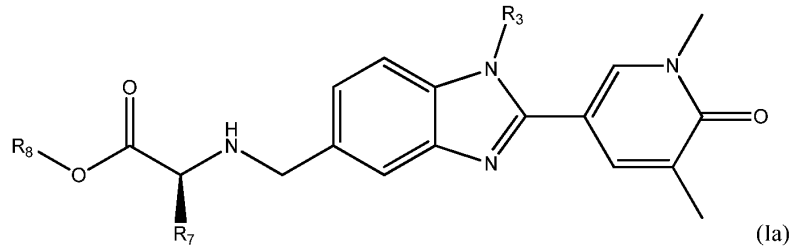
R<sub>6</sub> es cicloalquilo o heterocicloalquilo, en el que dicho cicloalquilo o heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, halo, -CH<sub>2</sub>OH, -COOH y -COCH<sub>3</sub>;

R<sub>7</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)OH o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH;

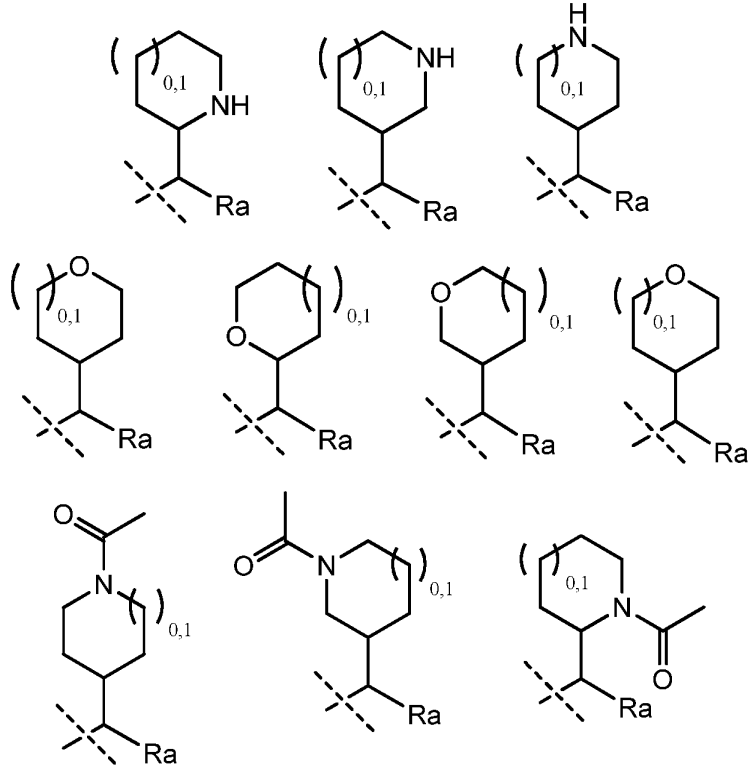
R<sub>8</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo o heterocicloalquilo, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con alcoxi C<sub>1-3</sub>; y

a es 0, 1 o 2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de formula (Ia):



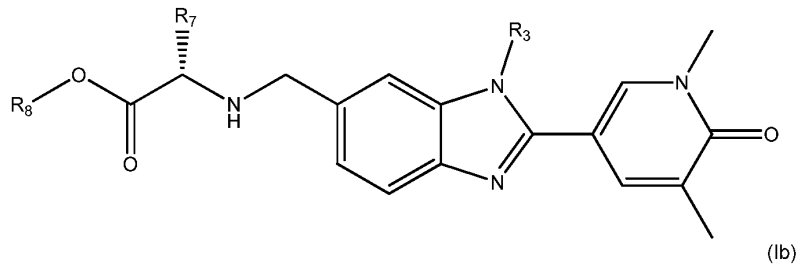
en la que R<sub>3</sub> está seleccionado del grupo que consiste en:



5

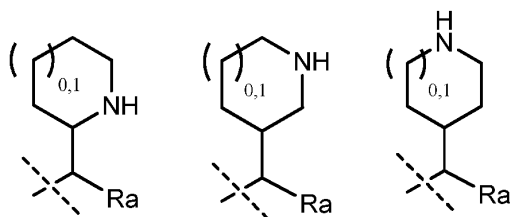
en las que Ra es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 R<sub>7</sub> es isopropilo, *sec*-butilo o -CH(CH<sub>3</sub>)OH; y  
 R<sub>8</sub> es isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, ciclobutilo, ciclopentilo o -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

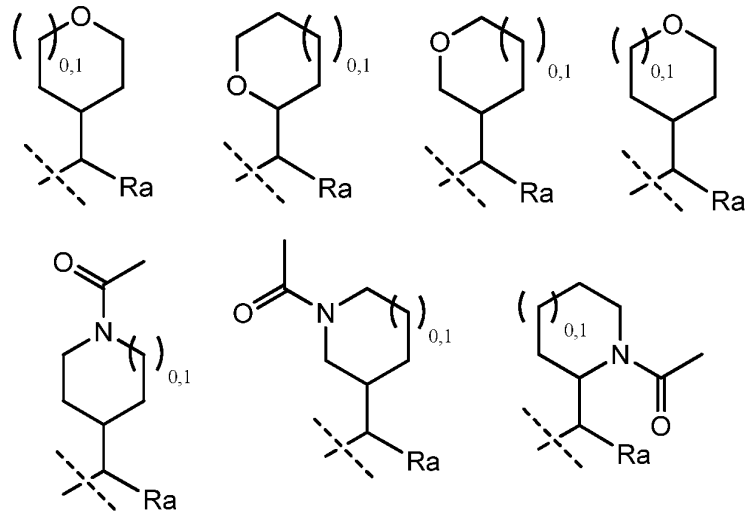
En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de formula (Ib):



10

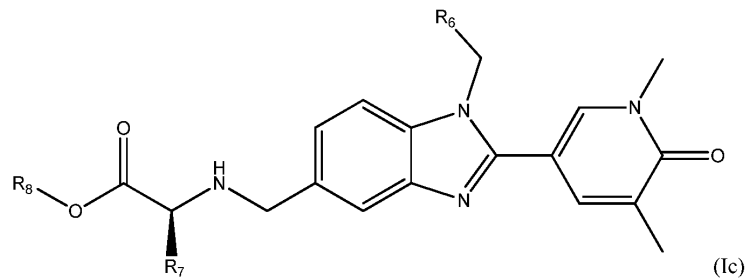
en la que R<sub>3</sub> está seleccionado del grupo que consiste en:



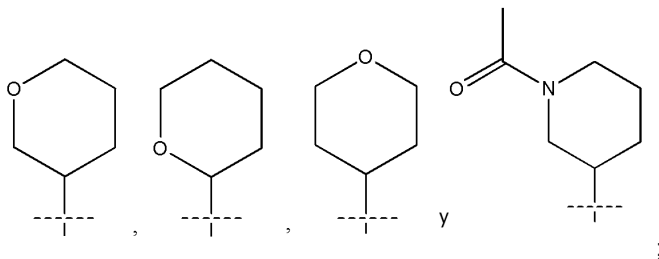


- 5 en las que Ra es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 R<sub>7</sub> es isopropilo, *sec*-butilo o -CH(CH<sub>3</sub>)OH; y  
 R<sub>8</sub> es isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, ciclobutilo, ciclopentilo o -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de formula (Ic):

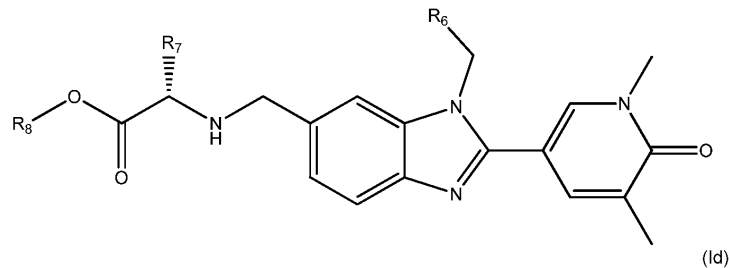


en la que R<sub>6</sub> está seleccionado del grupo que consiste en:

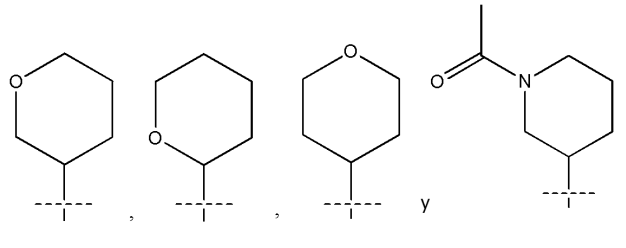


- 10 R<sub>7</sub> es isopropilo, *sec*-butilo o -CH(CH<sub>3</sub>)OH; y  
 R<sub>8</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>3-6</sub> o cicloalquilo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de formula (Id):

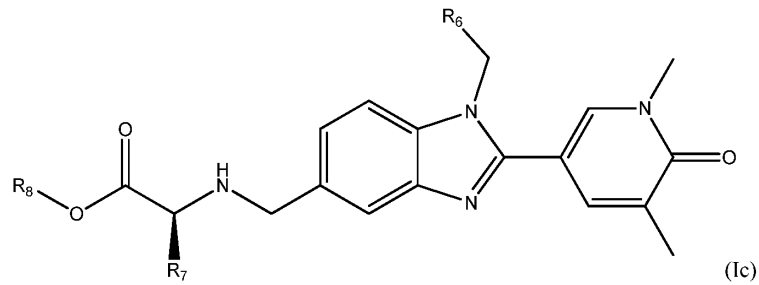


en la que R<sub>6</sub> está seleccionado del grupo que consiste en:

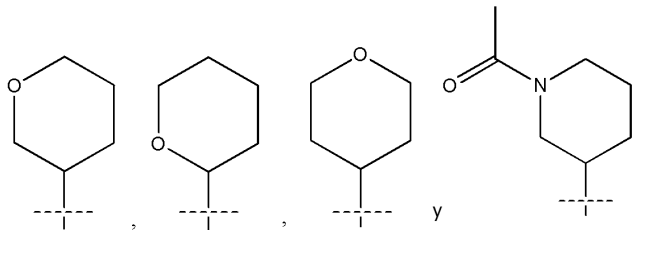


R<sub>7</sub> es isopropilo, *sec*-butilo o -CH(CH<sub>3</sub>)OH; y  
R<sub>8</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>3-6</sub> o cicloalquilo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ic):

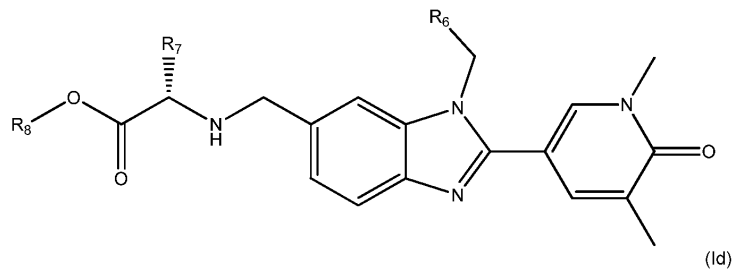


en la que R<sub>6</sub> está seleccionado del grupo que consiste en:

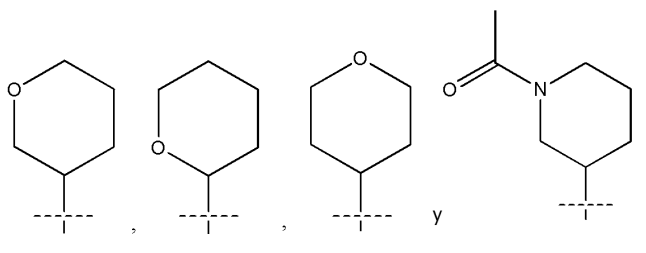


R<sub>7</sub> es isopropilo, *sec*-butilo o -CH(CH<sub>3</sub>)OH; y  
R<sub>8</sub> es isopropilo, isobutilo o ciclopentilo.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Id):

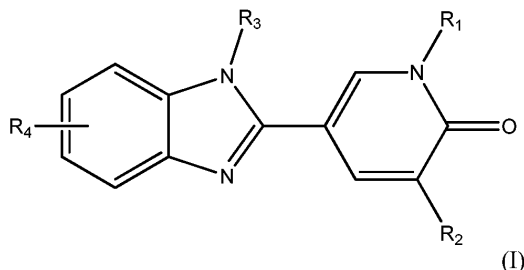


en la que R<sub>6</sub> está seleccionado del grupo que consiste en:



R<sub>7</sub> es isopropilo, *sec*-butilo o -CH(CH<sub>3</sub>)OH; y  
R<sub>8</sub> es isopropilo, isobutilo o ciclopentilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos:

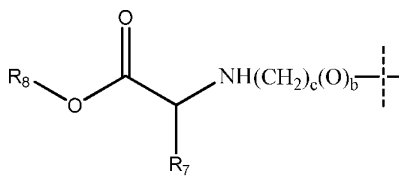


5 en la que

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o metilo con la condición de que al menos uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> sea metilo;

R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo o -CHR<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>R<sub>6</sub>;

R<sub>4</sub> está unido en la posición 5 o 6 del benzimidazol y representa



10

R<sub>5</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>OR<sub>9</sub>;

R<sub>6</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>OR<sub>10</sub>, hidroxilo, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, halo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que dicho alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>OR<sub>10</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, halo, -CH<sub>2</sub>OH, -COOH y -COCH<sub>3</sub>;

15

R<sub>7</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>heterocicloalquilo o -CR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>R<sub>15</sub>;

20

R<sub>8</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo o -CHR<sub>16</sub>R<sub>17</sub> en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con alcoxi C<sub>1-3</sub> y en el que R<sub>16</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub> y R<sub>17</sub> es cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>18</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sub>13</sub> es hidrógeno, hidroxilo, -CH<sub>2</sub>OR<sub>18</sub>, halo, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, 1*H*-imidazol-4-ilo, -SH, -SeH, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, fenilo o 4-hidroxifenilo, en el que dicho alquilo C<sub>1-3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub> puede estar opcionalmente sustituido con halo o hidroxilo, -NHC(=NH<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -CONH<sub>2</sub> o -SCH<sub>3</sub>;

25

a es 0, 1, 2 o 3;

b es 0 o 1;

c es 1, 2 o 3 con la condición de que cuando b sea 1, c sea 2 o 3;

d y e son cada uno independientemente 1 o 2; y

g y h son cada uno independientemente 0, 1 o 2.

30

Ejemplos específicos de compuestos de fórmula (I) son:

(2*S*,3*R*)-2-([(1-[(3*R*)-1-acetilpiperidin-3-il]metil]-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-1,3-benzodiazol-6-il]metil]amino)-3-hidroxi-butanoato de *tert*-butilo;

(2*S*,3*R*)-2-([(2-[(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1*H*-1,3-benzodiazol-6-il]metil]amino)-3-hidroxi-butanoato de *tert*-butilo;

35

(2*S*)-2-([(2-[(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]oxi]etil]amino)-3-hidroxi-butanoato de 2-metilpropilo;

(2*S*,3*R*)-2-([(2-[(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(3*S*)-oxan-3-ilmetil]-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]metil]amino)-3-hidroxi-butanoato de 2-metilpropilo;

40

(2*S*,3*R*)-2-([(1-[(3*R*)-1-acetilpiperidin-3-il]metil]-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]metil]amino)-3-hidroxi-butanoato de *tert*-butilo;

(2*S*,3*R*)-2-([(1-[(3*R*)-1-acetilpiperidin-3-il]metil]-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]metil]amino)-3-hidroxi-butanoato de propan-2-ilo;

(2*S*,3*R*)-2-([(2-[(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-3-ilmetil)-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]metil]amino)-3-hidroxi-butanoato de 2-metilpropilo;

45

(2*S*)-2-([(2-[(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1*H*-1,3-benzodiazol-5-

il]oxi]etil]amino]propanoato de ciclopentilo;  
 (2S)-2-[(2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi]etil]amino]-3-  
 hidroxibutanoato de propan-2-ilo;  
 (2S,3R)-2-[[1-[[[(3R)-1-acetilpiperidin-3-il]metil]-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-6-  
 5 il]metil]amino]-3-hidroxi]butanoato de propan-2-ilo;  
 (2S,3R)-2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(3R)-oxan-3-ilmetil]-1H-1,3-benzodiazol-6-  
 il]metil]amino]-3-hidroxi]butanoato de propan-2-ilo;  
 (2S,3R)-2-[[1-[[[(3R)-1-acetilpiperidin-3-il]metil]-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-5-  
 10 il]metil]amino]-3-hidroxi]butanoato de ciclobutilo;  
 (2S)-2-[[1-[[[(3R)-1-acetilpiperidin-3-il]metil]-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-5-  
 il]metil]amino]-3-metil]butanoato de propan-2-ilo;  
 (2S)-2-[(2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi]etil]amino]-3-  
 metoxipropanoato de ciclopentilo;  
 (2S,3R)-2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-6-il]metil]amino)-3-  
 15 hidroxibutanoato de 2,2-dimetilpropilo;  
 (2S,3R)-2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(3R)-oxan-3-ilmetil]-1H-1,3-benzodiazol-5-  
 il]metil]amino)-3-hidroxi]butanoato de propan-2-ilo;  
 (2S,3R)-2-[[2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-5-  
 20 il]oxi]etil]amino]-3-hidroxi]butanoato de ciclobutilo;  
 (2S)-2-[(2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-6-  
 il]oxi]etil]amino]propanoato de ciclopentilo;  
 (2S,3R)-2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-3-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]metil]amino)-3-  
 hidroxibutanoato de propan-2-ilo;  
 (2S,3R)-2-[[1-[[[(3S)-1-acetilpiperidin-3-il]metil]-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-6-  
 25 il]metil]amino]-3-hidroxi]butanoato de propan-2-ilo;  
 (2S,3R)-2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(3R)-oxan-3-ilmetil]-1H-1,3-benzodiazol-6-  
 il]metil]amino)-3-hidroxi]butanoato de propan-2-ilo;  
 (2S,3R)-2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(3R)-oxan-3-ilmetil]-1H-1,3-benzodiazol-5-  
 30 il]metil]amino)-3-hidroxi]butanoato de propan-2-ilo;  
 (2R,3S)-2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(3R)-oxan-3-ilmetil]-1H-1,3-benzodiazol-6-  
 il]metil]amino)-3-hidroxi]butanoato de ciclobutilo;  
 (2S,3R)-2-[[2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-5-  
 35 il]oxi]etil]amino]-3-hidroxi]butanoato de; (3S)-oxolan-3-ilo  
 (2S,3R)-2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-6-il]metil]amino)-3-  
 hidroxibutanoato de ciclopentilo;  
 (2S,3R)-2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]metil]amino)-3-  
 hidroxibutanoato de (2S)-butan-2-ilo;  
 (2S)-2-[(2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-6-il]oxi]etil]amino]-3-  
 40 metoxipropanoato de ciclopentilo;  
 (2S)-2-[[2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-6-il]oxi]etil]amino]-3-  
 metil]butanoato de (3S)-oxolan-3-ilo;  
 (2S)-2-[[2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-6-il]oxi]etil]amino]-3-  
 metil]butanoato de (2S)-1-metoxipropan-2-ilo;  
 (2S,3R)-2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(3R)-oxan-3-ilmetil]-1H-1,3-benzodiazol-5-  
 45 il]metil]amino)-3-hidroxi]butanoato de 2-metilpropilo;  
 (2S,3R)-2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(2S)-oxan-2-ilmetil]-1H-1,3-benzodiazol-5-  
 il]metil]amino)-3-hidroxi]butanoato de 2-metilpropilo;  
 (2S,3R)-2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-2-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-6-il]metil]amino)-3-  
 hidroxibutanoato de terc-butilo;  
 50 (2S,3R)-2-[[1-[[[(3S)-1-acetilpiperidin-3-il]metil]-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-6-  
 il]metil]amino]-3-hidroxi]butanoato de 2-metilpropilo;  
 (2S,3R)-2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-2-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]metil]amino)-3-  
 hidroxibutanoato de propan-2-ilo;  
 (2S,3R)-2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(2R)-oxan-2-ilmetil]-1H-1,3-benzodiazol-6-  
 55 il]metil]amino)-3-hidroxi]butanoato de propan-2-ilo;  
 (2S,3R)-2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(2R)-oxan-2-ilmetil]-1H-1,3-benzodiazol-6-  
 il]metil]amino)-3-hidroxi]butanoato de 2-metilpropilo;  
 (2S,3R)-2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(2R)-oxan-2-ilmetil]-1H-1,3-benzodiazol-6-  
 60 il]metil]amino)-3-hidroxi]butanoato de terc-butilo;  
 (2S,3R)-2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(2R)-oxan-2-ilmetil]-1H-1,3-benzodiazol-6-  
 il]metil]amino)-3-hidroxi]butanoato de 2-metilpropilo;  
 (2S,3R)-2-[[1-(1,3-dimetoxipropan-2-il)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-6-  
 65 il]metil]amino)-3-hidroxi]butanoato de propan-2-ilo;  
 (2R,3S)-2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(3R)-oxan-3-ilmetil]-1H-1,3-benzodiazol-6-



- hidroxibutanoato de propan-2-ilo;  
 (2S,3R)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]metil)amino)-3-hidroxi-  
 hidroxibutanoato de ciclobutilo;  
 (2S,3R)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(2S)-oxan-2-ilmetil]-1H-1,3-benzodiazol-5-  
 5 il]metil)amino)-3-hidroxi-  
 hidroxibutanoato de 2-metilpropilo;  
 (2S,3R)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(3S)-piperidin-3-ilmetil]-1H-1,3-benzodiazol-6-  
 il]metil)amino)-3-hidroxi-  
 hidroxibutanoato de propan-2-ilo;  
 (2S,3R)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-2-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-6-il]metil)amino)-3-  
 hidroxibutanoato de (3S)-oxolan-3-ilo;  
 10 (2S,3R)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(2R)-oxan-2-ilmetil]-1H-1,3-benzodiazol-6-  
 il]metil)amino)-3-hidroxi-  
 hidroxibutanoato de (3S)-oxolan-3-ilo;  
 (2S,3R)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(2R)-oxan-2-ilmetil]-1H-1,3-benzodiazol-6-  
 il]metil)amino)-3-hidroxi-  
 hidroxibutanoato de (3S)-oxolan-3-ilo;  
 15 (2S,3R)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-metoxibutan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-5-  
 il]metil)amino)-3-hidroxi-  
 hidroxibutanoato de terc-butilo;  
 (2S,3R)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[1-(oxan-4-il)etil]-1H-1,3-benzodiazol-5-il]metil)amino)-3-  
 hidroxibutanoato de terc-butilo;  
 (2S,3R)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]etil)amino)-3-  
 hidroxibutanoato de terc-butilo;  
 20 (2S)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(2S)-1-metoxipropan-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-5-  
 il]metil)amino)-3-metoxipropanoato de ciclopentilo;  
 (2S,3R)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(3S)-piperidin-3-ilmetil]-1H-1,3-benzodiazol-6-  
 il]metil)amino)-3-hidroxi-  
 hidroxibutanoato de terc-butilo;  
 (2S)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(2S)-1-metoxipropan-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-5-  
 25 il]oxi)etil)amino)-3-metoxipropanoato de 2-metilpropilo;  
 (2S)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]metil)amino)-3-  
 hidroxipropanoato de ciclopentilo;  
 (2S,3R)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-metoxibutan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-5-  
 il]metil)amino)-3-hidroxi-  
 hidroxibutanoato de terc-butilo;  
 30 (2S,3R)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[1-(oxan-4-il)etil]-1H-1,3-benzodiazol-5-il]metil)amino)-3-  
 hidroxibutanoato de propan-2-ilo;  
 (2S,3R)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(3S)-oxolan-3-ilmetil]-1H-1,3-benzodiazol-6-  
 il]metil)amino)-3-hidroxi-  
 hidroxibutanoato de propan-2-ilo;  
 (2S,3R)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(3S)-oxolan-3-ilmetil]-1H-1,3-benzodiazol-6-  
 35 il]metil)amino)-3-hidroxi-  
 hidroxibutanoato de terc-butilo;  
 (2S,3R)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(4-metilmorfolin-2-il)metilo]-1H-1,3-benzodiazol-5-  
 il]metil)amino)-3-hidroxi-  
 hidroxibutanoato de 2-metilpropilo;  
 (2S)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-6-il]oxi)etil)amino]-3-  
 hidroxibutanoato de 2-metilpropilo;  
 40 (2S,3R)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]metil)amino)-3-  
 metoxibutanoato de (3S)-oxolan-3-ilo;  
 (2S,3R)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(2S)-1-metoxipropan-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-6-  
 il]metil)amino)-3-hidroxi-  
 hidroxibutanoato de 2-metilpropilo;  
 (2S,3R)-3-hidroxi-2-([2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(3R)-oxan-3-ilmetil]-1H-1,3-benzodiazol-5-  
 45 il]metil)amino)butanoato de propan-2-ilo;  
 (2S,3S)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]metil)amino)-3-  
 hidroxibutanoato de (3S)-oxolan-3-ilo;  
 (2S,3R)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(2S)-1-metoxipropan-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-6-  
 il]metil)amino)-3-hidroxi-  
 hidroxibutanoato de propan-2-ilo;  
 50 (2S,3R)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(2S)-1-metoxipropan-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-6-  
 il]metil)amino)-3-hidroxi-  
 hidroxibutanoato de terc-butilo;  
 (2S,3R)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(2S)-1-metoxipropan-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-5-  
 il]oxi)etil)amino)-3-hidroxi-  
 hidroxibutanoato de propan-2-ilo;  
 (2S,3R)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxolan-3-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]metil)amino)-3-  
 55 hidroxibutanoato de terc-butilo;  
 (2S,3R)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-metoxibutan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-5-  
 il]metil)amino)-3-hidroxi-  
 hidroxibutanoato de propan-2-ilo;  
 (2S,3R)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-metoxibutan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-5-  
 il]metil)amino)-3-hidroxi-  
 hidroxibutanoato de ciclobutilo;  
 60 (2S,3R)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(3R)-oxolan-3-ilmetil]-1H-1,3-benzodiazol-5-  
 il]metil)amino)-3-hidroxi-  
 hidroxibutanoato de terc-butilo;  
 (2S,3R)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(3R)-oxolan-3-ilmetil]-1H-1,3-benzodiazol-5-  
 il]metil)amino)-3-hidroxi-  
 hidroxibutanoato de propan-2-ilo;  
 (2S,3R)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxolan-3-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-6-il]metil)amino)-3-  
 65 hidroxibutanoato de propan-2-ilo; y  
 (2S,3R)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-metoxibutan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-5-

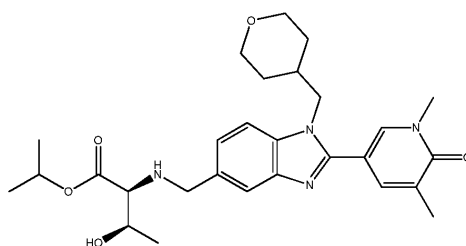


il]metil]amino)-3-hidroxi-butanoato de propan-2-ilo o sales de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto o una sal del mismo, que está seleccionado del grupo que consiste en:

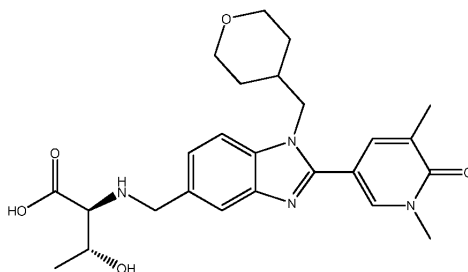
- 5 (2S,3R)-2-[[1-[(3R)-1-acetilpiperidin-3-il]metil]-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-6-il]metil]amino}-3-hidroxi-butanoato de terc-butilo;
- (2S,3R)-2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-6-il]metil]amino)-3-hidroxi-butanoato de terc-butilo;
- (2S)-2-[[2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi]etil]amino]-3-hidroxi-butanoato de 2-metilpropilo;
- 10 (2S,3R)-2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(3S)-oxan-3-ilmetil]-1H-1,3-benzodiazol-5-il]metil]amino)-3-hidroxi-butanoato de 2-metilpropilo;
- (2S,3R)-2-[[1-[(3R)-1-acetilpiperidin-3-il]metil]-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]metil]amino}-3-hidroxi-butanoato de terc-butilo;
- (2S,3R)-2-[[1-[(3R)-1-acetilpiperidin-3-il]metil]-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]metil]amino}-3-hidroxi-butanoato de propan-2-ilo;
- 15 (2S,3R)-2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-3-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]metil]amino)-3-hidroxi-butanoato de 2-metilpropilo;
- (2S)-2-[[2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi]etil]amino]propanoato de ciclopentilo;
- 20 (2S)-2-[[2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi]etil]amino]-3-hidroxi-butanoato de propan-2-ilo;
- (2S,3R)-2-[[1-[(3R)-1-acetilpiperidin-3-il]metil]-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-6-il]metil]amino}-3-hidroxi-butanoato de propan-2-ilo;
- (2S,3R)-2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(3R)-oxan-3-ilmetil]-1H-1,3-benzodiazol-6-il]metil]amino)-3-hidroxi-butanoato de propan-2-ilo;
- 25 (2S,3R)-2-[[1-[(3R)-1-acetilpiperidin-3-il]metil]-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]metil]amino}-3-hidroxi-butanoato de ciclobutilo;
- (2S)-2-[[1-[(3R)-1-acetilpiperidin-3-il]metil]-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]metil]amino}-3-hidroxi-butanoato de propan-2-ilo;
- (2S)-2-[[2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi]etil]amino]-3-metoxipropanoato de ciclopentilo;
- 30 (2S,3R)-2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-6-il]metil]amino)-3-hidroxi-butanoato de 2,2-dimetilpropilo;
- (2S,3R)-2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(3R)-oxan-3-ilmetil]-1H-1,3-benzodiazol-5-il]metil]amino)-3-hidroxi-butanoato de propan-2-ilo;
- 35 (2S,3R)-2-[[2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi]etil]amino]-3-hidroxi-butanoato de ciclobutilo;
- (2S)-2-[[2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-6-il]oxi]etil]amino]propanoato de ciclopentilo;
- 40 (2S,3R)-2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-3-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]metil]amino)-3-hidroxi-butanoato de propan-2-ilo;
- (2S,3R)-2-[[1-[(3S)-1-acetilpiperidin-3-il]metil]-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-6-il]metil]amino}-3-hidroxi-butanoato de propan-2-ilo;
- (2S,3R)-2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(3R)-oxan-3-ilmetil]-1H-1,3-benzodiazol-6-il]metil]amino)-3-hidroxi-butanoato de propan-2-ilo;
- 45 (2S,3R)-2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(3R)-oxan-3-ilmetil]-1H-1,3-benzodiazol-5-il]metil]amino)-3-hidroxi-butanoato de propan-2-ilo;
- (2R,3S)-2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(3R)-oxan-3-ilmetil]-1H-1,3-benzodiazol-6-il]metil]amino)-3-hidroxi-butanoato de ciclobutilo; y
- 50 (2S,3R)-2-[[2-[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi]etil]amino]-3-hidroxi-butanoato de (3S)-oxolan-3-ilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto que es 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil]amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo, de fórmula:



o una sal del mismo.

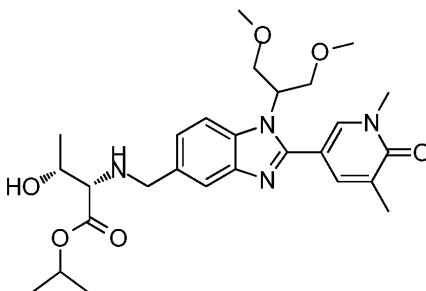
En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto que es ácido (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi)butanoico, de fórmula:



5

o una sal del mismo.

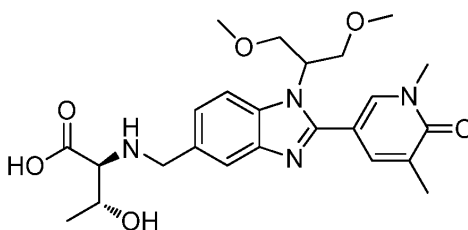
En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto que es 2-(((1-(1,3-dimetoxipropan-2-il)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi)butanoato de (2*S*,3*R*)-isopropilo, de fórmula:



10

o una sal del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto que es ácido (2*S*,3*R*)-2-(((1-(1,3-dimetoxipropan-2-il)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi)butanoico, de fórmula:



15 o una sal del mismo.

En otra realización de la presente invención, un compuesto de fórmula (I) está en la forma de una base libre. En una realización, el compuesto de fórmula (I) en la forma de una base libre es uno cualquiera de los compuestos de los Ejemplos 1 a 324.

20 Sales de los compuestos de fórmula (I) incluyen sales farmacéuticamente aceptables y sales que pueden no ser farmacéuticamente aceptables pero pueden ser útiles en la preparación de compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización de la presente invención, un compuesto de fórmula (I) está en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. En una realización, el compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1 a 324 está en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

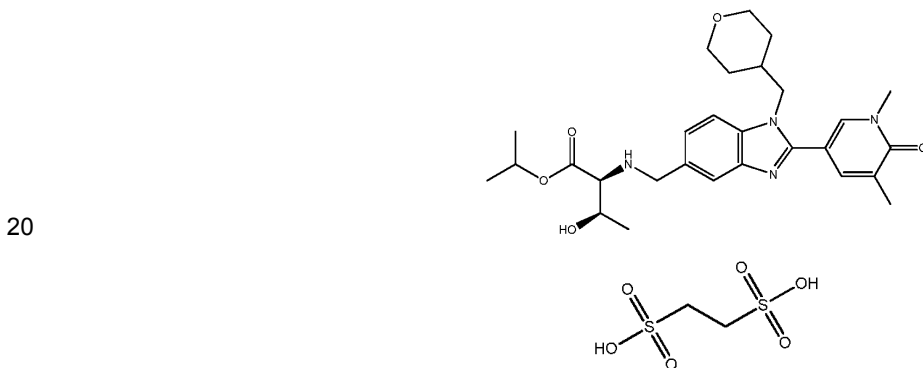
25 Los Compuestos de fórmula (I) pueden contener un grupo funcional ácido o básico y así, el experto apreciará que pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I). Sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención pueden poseer, por ejemplo, estabilidad, solubilidad y /o cristalinidad mejoradas, facilitando el desarrollo como medicamento.

Los Compuestos de fórmula (I) pueden contener un grupo funcional básico y pueden formar sales de adición de ácidos

5 farmacéuticamente aceptables por tratamiento con un ácido adecuado (ácido inorgánico u orgánico). Sales de adición  
de ácidos farmacéuticamente aceptables representativas incluyen clorhidrato, bromhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato,  
sulfamato, fosfato, acetato, hidroxiacetato, fenilacetato, propionato, butirato, isobutirato, valerato, maleato,  
hidroximaleato, acrilato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, salicilato, p-aminosalicilato, glicolato, lactato, heptanoato,  
10 ftalato, oxalato, succinato, benzoato, o-acetoxibenzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato,  
hidroxibenzoato, metoxibenzoato, naftoato, hidroxinaftoato, mandelato, tanato, formiato, estearato, ascorbato,  
palmitato, oleato, piruvato, pamoato, malonato, laurato, glutarato, glutamato, estolato, metanosulfonato (mesilato),  
etanosulfonato (esilato), 2-hidroxietanosulfonato, benenosulfonato (besilato), p-aminobenenosulfonato, p-  
toluenosulfonato (tosilato) y naftaleno-2-sulfonato. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es la sal de  
10 ácido 1,2-etanodisulfónico (edisilato).

Los Compuestos de fórmula (I) pueden contener un grupo funcional ácido y sales farmacéuticamente aceptables  
adecuadas incluyen sales de tales grupos funcionales ácido. Sales representativas incluyen sales de metales  
farmacéuticamente aceptables tales como sales de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio y cinc; aminas  
15 primarias, secundarias y terciarias orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyendo aminas alifáticas, aminas  
aromáticas, diaminas alifáticas e hidroxialquilaminas tales como metilamina, etilamina, 2-hidroxietilamina, dietilamina,  
TEA, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina y ciclohexilamina.

En una realización, se proporciona un compuesto que es la sal de ácido 1,2-etanodisulfónico de 2-(((2-(1,5-dimetil-6-  
oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-  
butanoato de (2S,3R)-isopropilo, de fórmula:



En una realización, se proporciona una forma en estado de sólido cristalino de 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-  
dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-  
butanoato de (2S,3R)-isopropilo, sal de ácido 1,2-etanodisulfónico.

25 En otra realización, se proporciona una forma en estado de sólido cristalino de 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-  
dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-  
butanoato de (2S,3R)-isopropilo, sal de ácido 1,2-etanodisulfónico caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo  
(XRPD) que tiene picos de difracción significativos en valores 2θ mostrados en la Tabla 1.

30 Tabla 1: Tabla de picos de XRPD para la sal de ácido 1,2-etanodisulfónico de 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-  
dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-  
butanoato de (2S,3R)-isopropilo

Posición/ °2θ	separación d [Å]	Posición / °2θ	separación d [Å]
5,4	16,5	24,9	3,6
8,8	10,1	25,1	3,5
9,9	8,9	25,7	3,5
11,0	8,1	25,9	3,4
11,6	7,7	26,4	3,4
13,5	6,6	26,7	3,3
13,8	6,4	26,9	3,3
15,0	5,9	27,5	3,2
15,7	5,6	28,1	3,2
16,0	5,6	28,5	3,1
16,9	5,2	30,2	3,0
18,0	4,9	32,2	2,8
18,4	4,8	32,9	2,7
18,6	4,8	33,2	2,7

(continuación)

Posición/ °2θ	separación d [Å]	Posición / °2θ	separación d [Å]
19,2	4,6	33,6	2,7
19,4	4,6	34,3	2,6
19,8	4,5	34,8	2,6
20,4	4,3	35,4	2,5
0,9	4,3	35,7	2,5
21,1	4,2	36,4	2,5
21,3	4,2	37,8	2,4
22,0	4,0	38,3	2,4
22,4	4,0	38,7	2,3
22,9	3,9	39,1	2,3
23,4	3,8		

5 En otra realización, se proporciona una forma en estado de sólido cristalino de 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo, sal de ácido 1,2-etanodisulfónico caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que tiene picos de difracción significativos en valores 2θ, ± 0,1° 2 θ error experimental, de 5,4, 8,8, 9,9, 11,6, 13,8, 16,9, 18,0, 16,6, 19,1, 19,4, 19,8, 20,4, 20,9, 21,3, 22,0, 22,4, 22,9, 23,4, 24,9 y 25,1 grados.

10 Para una revisión de sales adecuadas, véase Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19 (1977). La presente invención incluye dentro de su ámbito todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de las sales de los compuestos de fórmula (I).

Pueden formarse sales usando técnicas bien conocidas en la técnica, por ejemplo, por precipitación en solución seguida de filtración, o por evaporación del disolvente.

15 Se apreciará que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o a partir de los que precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como "hidrato". Para formar solvatos pueden usarse disolventes con altos puntos de ebullición y/o disolventes con una alta propensión a formar enlaces de hidrógeno tales como agua, etanol, alcohol isopropílico y N-metil pirrolidinona. Procedimientos para la identificación de solvatos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, RMN y microanálisis. Los Compuestos de fórmula (I), o sales de los mismos, pueden existir en forma solvatada y no solvatada.

20 Algunos de los compuestos de la invención pueden existir en su forma tautómera. Se entenderá que la presente invención engloba todos los tautómeros de los compuestos de la invención ya sea como tautómeros individuales o como mezclas de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina o amorfa. La forma cristalina termodinámicamente más estable de un compuesto de la invención es de particular interés.

25 Las formas cristalinas de los compuestos de la invención se pueden caracterizar y diferenciar usando varias técnicas analíticas convencionales, incluyendo, pero sin limitarse a, difracción de rayos X de polvo (XRPD), espectros de infrarrojo (IR), espectros Raman, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y resonancia magnética nuclear de estado sólido (SSNMR).

30 La presente invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una variación isotópica de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se define como una en la que al menos un átomo está reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor y cloro tales como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>18</sup>F y <sup>36</sup>Cl, respectivamente. Determinadas variaciones isotópicas de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, por ejemplo, aquellas en las que se incorpora un isótopo radioactivo tal como <sup>3</sup>H o <sup>14</sup>C, son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Son particularmente preferentes los isótopos tritados, es decir, <sup>3</sup>H, y de carbono-14, es decir, <sup>14</sup>C, por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio, es decir, <sup>2</sup>H, puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o disminución de las necesidades de dosificación y, por tanto, pueden ser preferentes en algunas circunstancias. En general, las variaciones isotópicas de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéutica del mismo, se pueden preparar por procedimientos convencionales, tal como por los procedimientos ilustrativos o por las preparaciones descritas en los ejemplos que figuran más adelante usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

45 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden contener uno o más

centros asimétricos (también denominados centros quirales) y, por lo tanto, pueden existir como enantiómeros, diastereómeros u otras formas estereoisómeras individuales o como mezclas de los mismos. Los centros quirales, tales como átomos de carbono quirales, también pueden estar presentes en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Cuando no se especifique la estereoquímica de un centro quiral presente en un compuesto de fórmula (I), o en cualquier estructura química ilustrada en el presente documento, se pretende que la estructura englobe todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas de los mismos. Por tanto, los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que contienen uno o más centros quirales se pueden usar como mezclas racémicas, mezclas enriquecidas enantioméricamente o como estereoisómeros individuales enantioméricamente puros.

Los estereoisómeros individuales de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que contienen uno o más centros asimétricos se pueden resolver por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, esta resolución se puede llevar a cabo (1) por formación de sales diastereómeras, complejos u otros derivados; (2) por reacción selectiva con un reactivo específico de estereoisómero, por ejemplo, por oxidación o reducción enzimática; o (3) por 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. El experto en la técnica apreciará que, cuando el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, es necesaria una etapa adicional para liberar la forma deseada. De forma alternativa, se pueden sintetizar estereoisómeros específicos por síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o convirtiendo un enantiómero en el otro por transformación asimétrica.

Determinados compuestos de la invención descritos en la presente memoria poseen un éster alfa aminoácido que facilita la penetración del compuesto a través de la pared celular. Cuando está en el interior de la célula el éster es hidrolizado por carboxiesterasas intracelulares para liberar el ácido principal. Debido a esta carga, el ácido principal tiene una permeabilidad reducida y así es retenido en el interior de la célula, donde queda más concentrado conduciendo a una mayor potencia y duración de la acción. Aunque los compuestos de la invención que comprenden un éster alfa aminoácido se convierten en su ácido carboxílico correspondiente por esterases intracelulares, ambos, los ésteres y sus ácidos correspondientes, funcionan como inhibidores de la familia BET de proteínas que contienen bromodominio. En una realización, un compuesto de la invención puede inhibir la unión de una o más de las cuatro proteínas que contienen bromodominio de la familia BET conocidas (por ejemplo, BRD2, BRD3, BRD4 y BRDt) a, por ejemplo, un residuo de lisina acetilado. En otra realización, el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede inhibir la unión de BRD4 a su residuo de lisina acetilado afín. Los compuestos de la invención pueden poseer un perfil mejorado sobre los inhibidores de BET conocidos, por ejemplo, determinados compuestos pueden tener una o más de las siguientes propiedades:

- (i) potente actividad inhibidora de BET;
- (ii) selectividad sobre otras proteínas que contienen bromodominio conocidas fuera de la familia BET de proteínas;
- (iii) selectividad por un miembro de la familia BET particular sobre otros miembros de la familia BET;
- (iv) selectividad por un Dominio de Unión (es decir, BD1 sobre BD2 o viceversa) para cualquiera miembro de la familia BET;
- (v) mejor facilidad de desarrollo (por ejemplo, perfil de solubilidad, farmacocinética y farmacodinámica); o
- (vi) un perfil de efectos secundarios reducido.

Además, determinados compuestos de la invención pueden inhibir otras proteínas que contienen bromodominio conocidas que no pertenezcan a la familia BET de proteínas, tales como, por ejemplo, bromodominio adyacente a la proteína 2A del dedo de cinc (BAZ2A).

Los compuestos de la invención comprenden un sustituyente R<sub>4</sub> unido en la posición 5 o 6 del núcleo de benzimidazol, que representa un grupo éster alfa aminoácido y también abarca los ácidos carboxílicos correspondientes. La estructura particular de los ésteres alfa aminoácido de R<sub>4</sub> garantiza que el éster es hidrolizado por células que contienen carboxiesterasa hCE-1, y no por células que contienen otras carboxiesterasas (tales como hCE-2 y hCE-3) pero no hCE-1. Esta propiedad permite dirigir selectivamente los compuestos de la invención a células que expresan hCE-1, tales como macrófagos, monocitos y células dendríticas.

Las carboxiesterasas hCE-2 y hCE-3 tienen un modelo de expresión ubicuo, mientras que la hCE-1 se expresa fundamentalmente en el hígado, pulmón y médula ósea pero, lo más importante, solo se encuentra en determinados tipos de células, tales como monocitos, macrófagos y células dendríticas.

La estructura del grupo éster alfa aminoácido, en particular el patrón de sustitución en las posiciones R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>, puede determinar la velocidad de hidrólisis del compuesto en las células que contienen hCE-1, y la velocidad deseada de hidrólisis puede diferir dependiendo de la vía de administración seleccionada.

hCE-1 está presente en hepatocitos y, así, para compuestos administrados por vía oral, los grupos ésteres que tienen una menor velocidad de hidrólisis son deseables para garantizar que una cantidad suficiente del compuesto entra en el torrente sanguíneo después del metabolismo del primer paso.

En una realización de la presente invención, puede obtenerse una velocidad deseable de hidrólisis para un compuesto administrado por vía oral si R<sub>7</sub> representa cicloalquilo, heterocicloalquilo, o -CR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>R<sub>15</sub> en la que R<sub>13</sub> es hidrógeno, hidroxilo, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-3</sub>, halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, o alcoxi C<sub>1-3</sub> en el que dicho alquilo C<sub>1-3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub> puede estar opcionalmente sustituido con halo o hidroxilo; y R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>, con la condición de que al menos dos de R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> no sean hidrógeno. En una realización adicional, R<sub>7</sub> representa isopropilo, -CH(CH<sub>3</sub>)OH, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *terc*-pentilo, *sec*-pentilo, 3-pentilo o cicloalquilo. De igual modo, R<sub>8</sub> puede representar -CHR<sub>16</sub>R<sub>17</sub> en la que R<sub>16</sub> es alquilo C<sub>1-3</sub> y R<sub>17</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con alcoxi C<sub>1-3</sub>, o R<sub>16</sub> y R<sub>17</sub> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo. En otra realización, R<sub>8</sub> representa isopropilo, *sec*-butilo, *sec*-pentilo, 3-pentilo o cicloalquilo.

En una realización, la presente invención incluye también cada ácido correspondiente de los conjugados covalentes ejemplificados que comprende un éster alfa aminoácido (es decir, los conjugados covalentes de los Ejemplos 1 a 324 que comprenden un éster alfa aminoácido).

#### DECLARACIÓN DE USO

Los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son inhibidores de BET y, así, pueden tener utilidad terapéutica en el tratamiento de una diversidad de enfermedades o patologías relacionadas con inflamación sistémica o tisular, respuestas inflamatorias a infección o hipoxia, activación y proliferación celular, metabolismo de lípidos, fibrosis y en la prevención y tratamiento de infecciones víricas.

Los inhibidores BET pueden ser útiles en el tratamiento de una amplia diversidad de patologías autoinmunitarias y/o inflamatorias agudas o crónicas tales como artritis reumatoide, osteoartritis, gota aguda, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), asma, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, pneumonitis, miocarditis, pericarditis, miositis, eccema, dermatitis (incluyendo dermatitis atópica), alopecia, vitiligo, enfermedades vesiculares de la piel, nefritis, vasculitis, hipercolesterolemia, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, depresión, síndrome de Sjögren, sialoadenitis, oclusión de la vena central de la retina, oclusión de la rama venosa de la retina, síndrome de Irvine-Gass (después de cataratas y después de cirugía), retinitis pigmentosa, pars planitis, retinocoroidiopatía en perdigonada, membrana epirretiniana, edema macular quístico, telangiectasia parafoveal, maculopatías traccionales, síndromes de tracción vitreomacular, desprendimiento de la retina, neurorretinitis, edema macular idiopático, retinitis, ojo seco (queratoconjuntivitis Sicca), queratoconjuntivitis vernal, queratoconjuntivitis atópica, uveitis (tal como uveitis anterior, panuveitis, uveitis posterior, uveitis-edema macular asociado), escleritis, retinopatía diabética, edema macular diabético, distrofia macular relacionada con la edad, hepatitis, pancreatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, enfermedad de Addison, hipofisitis, tiroiditis, diabetes tipo I, diabetes tipo II, arteritis de células gigantes, nefritis incluyendo nefritis lúpica, vasculitis con implicación de un órgano tal como glomerulonefritis, vasculitis incluyendo arteritis de células gigantes, granulomatosis de Wegener, Poliarteritis nodosa, enfermedad de Behcet, enfermedad de Kawasaki, arteritis de Takayasu, piodermia gangrenosa, vasculitis con implicación de un órgano y rechazo agudo de órganos trasplantados. El uso de inhibidores de BET para el tratamiento de artritis reumatoide es de particular interés.

En una realización, la patología autoinmunitaria o inflamatoria aguda o crónica es un trastorno del metabolismo de los lípidos mediante la regulación de APO-A1 tal como hipercolesterolemia, aterosclerosis y enfermedad de Alzheimer.

En otra realización, la patología autoinmunitaria o inflamatoria aguda o crónica es un trastorno respiratorio tal como asma o enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias.

En otra realización, la patología autoinmunitaria o inflamatoria aguda o crónica es un trastorno inflamatorio sistémico tal como artritis reumatoide, osteoartritis, gota aguda, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple o enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).

En otra realización, la patología autoinmunitaria o inflamatoria aguda o crónica es un trastorno es esclerosis múltiple.

En otra realización, la patología autoinmunitaria o inflamatoria aguda o crónica es diabetes Tipo I.

Los inhibidores de BET pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades o patologías que implican respuestas inflamatorias a infecciones con bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas, tales como septicemia, septicemia aguda, síndrome septicémico, choque septicémico, endotoxemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), síndrome de disfunción multiorgánica, síndrome del choque tóxico, lesión pulmonar aguda, ARDS (síndrome de dificultad respiratoria en el adulto), insuficiencia renal aguda, hepatitis fulminante, quemaduras, pancreatitis aguda, síndromes posquirúrgicos, sarcoidosis, reacciones de Herxheimer, encefalitis, mielitis, meningitis, malaria y SIRS asociado con infecciones virales tales como gripe, herpes zoster, herpes simplex y coronavirus. En una realización la enfermedad o patología que implica una respuesta inflamatoria a una infección por bacterias, un virus, hongos, un parásito o sus toxinas es septicemia aguda.

Los inhibidores de BET pueden ser útiles en el tratamiento de patologías asociadas con lesión por isquemia-reperusión tal como infarto de miocardio, isquemia cerebro-vascular (apoplejía), síndromes coronarios agudos, lesión por reperusión renal, trasplante de órgano, injerto con desviación de la arteria coronaria, procedimientos de desviación

cardio-pulmonar, embolia pulmonar, renal, hepática, gastro-intestinal o de los miembros periféricos.

Los inhibidores de BET pueden ser útiles en el tratamiento de patologías fibróticas tales como fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, estenosis posoperatoria, formación de cicatriz queloide, esclerodermia (incluyendo morfea), fibrosis cardíaca y fibrosis cardíaca.

- 5 Los inhibidores de BET pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones víricas tales como infecciones y reactivaciones por herpes simplex, úlceras bucales, infecciones y reactivaciones por herpes zoster, varicela, paperas, virus del papiloma humano (VPH), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), cáncer cervical, neoplasias, infecciones por adenovirus, incluyendo enfermedad respiratoria aguda, infecciones por el virus de la viruela tales como la viruela bovina y la viruela y el virus de la fiebre porcina africana. En una realización la infección vírica es una infección por el VPH de la piel o epitelio cervical. En otra realización la infección vírica es una infección por VIH latente.

Los inhibidores de BET pueden ser útiles en el tratamiento de cáncer, incluyendo cáncer hematológico (tal como leucemia, linfoma y mieloma múltiple), epitelial incluyendo carcinomas de pulmón, mama y colon, carcinomas de la línea media, tumores mesenquimatosos, hepáticos, renales y neurológicos.

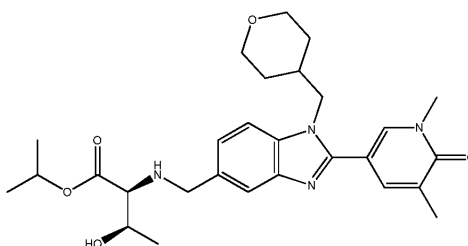
- 15 Los inhibidores de BET pueden ser útiles en el tratamiento de uno o más cánceres seleccionados de cáncer de cerebro (gliomas), glioblastomas, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, cáncer colorrectal, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing g, rabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, cáncer de colon, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, melanoma, carcinoma de células escamosas, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor óseo de células gigantes, cáncer de tiroides, leucemia linfocítica linfoblástica, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrófila crónica, leucemia linfocítica linfoblástica aguda, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, leucemia de linaje mixto, eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma linfocítico linfoblástico, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer vulval, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer renal, mesotelioma, cáncer esofágico, cáncer de la glándula salival, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de boca, GIST (tumor estromal gastrointestinal), carcinoma NUT-línea media y cáncer testicular.

- 30 En una realización el cáncer es una leucemia, por ejemplo una leucemia seleccionada de leucemia monocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica y leucemia de linaje mixto (MLL). En otra realización, el cáncer es carcinoma NUT-línea media. En otra realización el cáncer es mieloma múltiple. En otra realización el cáncer es un cáncer de pulmón tal como cáncer de pulmón microcítico (SCLC). En otra realización el cáncer es un neuroblastoma. En otra realización el cáncer es linfoma de Burkitt. En otra realización el cáncer es cáncer cervical. En otra realización el cáncer es cáncer esofágico. En otra realización el cáncer es cáncer de ovario.
- 35 En otra realización el cáncer es cáncer de mama. En otra realización el cáncer es cáncer colorrectal.

- En una realización la enfermedad o patología para las cuales está indicado un inhibidor de BET está seleccionada de enfermedades asociadas con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, tales como septicemia, quemaduras, pancreatitis, traumatismo mayor, hemorragia e isquemia. En esta realización, el inhibidor de BET se administraría en el momento del diagnóstico para reducir la incidencia de SIRS, el inicio del choque, síndrome de disfunción multiorgánica, que incluye el inicio de lesión pulmonar aguda, ARDS, lesión renal aguda, hepática, cardíaca o gastrointestinal y mortalidad. En otra realización el inhibidor de BET se administraría antes de procedimientos quirúrgicos o de otro tipo asociados con el riesgo de septicemia, hemorragia, lesión tisular extensa, SIRS o MODS (síndrome de disfunción multiorgánica). En una realización particular la enfermedad o afección para las cuales está indicado un inhibidor de BET es septicemia, síndrome septicémico, choque septicémico y endotoxemia. En otra realización, el inhibidor de BET está indicado para el tratamiento de pancreatitis aguda o crónica. En otra realización el inhibidor de BET está indicado para el tratamiento de quemaduras.
- 40
- 45

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

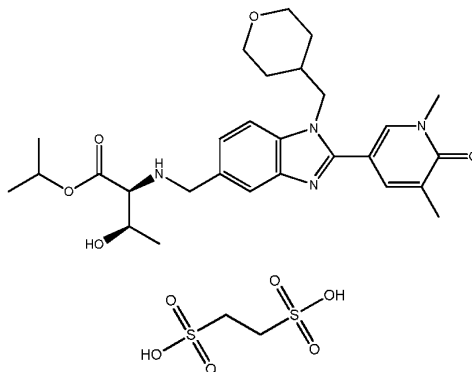
- 50 En otro aspecto, la presente invención proporciona 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo, de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.

En otro aspecto, la presente invención proporciona la sal de ácido 1,2-etanodisulfónico de 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo, de fórmula:

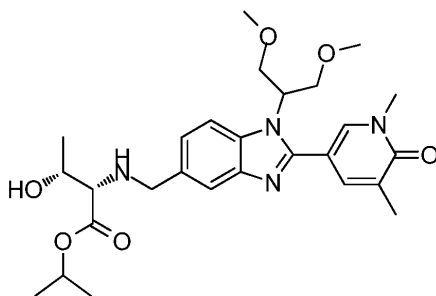
5



para su uso en terapia.

En otro aspecto, la presente invención proporciona 2-(((1-(1,3-dimetoxipropan-2-il)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo, de fórmula:

10



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades o patologías para las cuales está indicado un inhibidor de bromodominio, en particular, un inhibidor de BET, incluyendo cada una y todas las indicaciones listadas anteriormente.

15

En otro aspecto, la presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias y cáncer.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide.

20

Se desvela en el presente documento un procedimiento de tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria e inflamatoria o cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se desvela en el presente documento un procedimiento de tratamiento de artritis reumatoide, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

Se desvela en el presente documento el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria e inflamatoria o cáncer.

Se desvela en el presente documento el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide.

30

#### COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS/VÍAS DE ADMINISTRACIÓN/ DOSIFICACIONES

Aunque sea posible que, para su uso en tratamiento, se pueda administrar un compuesto de fórmula (I), así como sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como producto químico en bruto, es común presentar el ingrediente

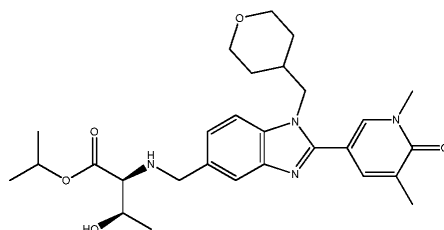


activo como una composición farmacéutica

En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

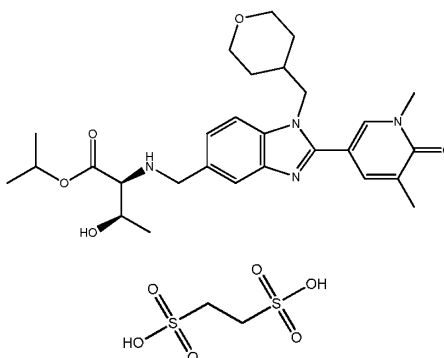
5

En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxisobutanoato de (2S,3R)-isopropilo, de fórmula:



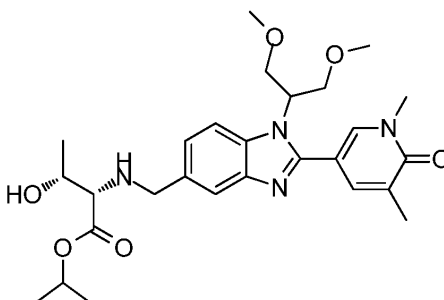
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la sal de ácido 1,2-etanodisulfónico de 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxisobutanoato de (2S,3R)-isopropilo, de fórmula:



15

En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende 2-(((1-(1,3-dimetoxipropan-2-il)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxisobutanoato de (2S,3R)-isopropilo, de fórmula:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

El excipiente(s) debe ser farmacéuticamente aceptable y compatible con el resto de ingredientes de la composición. De acuerdo con otro aspecto de la invención, también se proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica se puede usar en el tratamiento de cualquiera de las enfermedades descritas en el presente documento.

25

Ya que los compuestos de fórmula (I) están destinados para su uso en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que cada uno se proporciona preferentemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo, pura al menos en un 85%, en especial pura al menos en un 98% (% en una base de peso por peso).

Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosis unitaria que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Las composiciones de dosificación unitaria preferentes son las que contienen una dosis diaria o una subdosis, o una fracción apropiada de las mismas, de un ingrediente activo. Dichas dosis unitarias se pueden administrar, por tanto, más de una vez al día.

- 5 Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para su administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por la vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, inhalatoria, intranasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), ocular (incluyendo tópica, intraocular, subconjuntiva, episcleral, sub-Tenon), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales composiciones pueden prepararse por cualquier procedimiento conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, poner en asociación el ingrediente activo con el excipiente(s).

En un aspecto, la composición farmacéutica está adaptada para su administración oral.

En otro aspecto, puede formularse un compuesto de la invención de forma tal que facilite la liberación de dicho compuesto intracelularmente

- 15 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para su administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como comprimidos o cápsulas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones de agua en aceite.

- Se pueden preparar polvos adecuados para su incorporación en comprimidos o cápsulas reduciendo el compuesto a un tamaño de partícula fina adecuado (por ejemplo, por micronización) y mezclando con un vehículo farmacéutico preparado de forma similar tal como un carbohidrato comestible, como por ejemplo, almidón o manitol. También puede estar presente agente aromatizante, conservante, dispersante y colorante, por ejemplo.

- 20 Las cápsulas se pueden fabricar preparando una mezcla en polvo, como se describe anteriormente y rellenando las cubiertas de gelatina formadas. Se pueden añadir agentes deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. Un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio, o carbonato de sodio puede también añadirse para incrementar la disponibilidad del medicamento cuando la cápsula es ingerida.

- Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes, deslizantes, lubricantes, agentes edulcorantes, saborizantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, goma de tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o precomprimiendo, añadiendo un lubricante y disgregante, y prensando en comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto, molido adecuadamente, con un diluyente o base como se describe anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidina, un retardante de solución tal como parafina, un acelerador de resorción tal como una sal cuaternaria y/o agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo se puede granular por humectación con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de goma arábiga o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzándola a pasar a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, se puede hacer pasar la mezcla en polvo a través de una máquina compresora y el resultado son pedazos formados imperfectamente que se rompen en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para evitar que se adhieran los moldes que forman los comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime a continuación en comprimidos. Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden combinarse con un excipiente inerte fluido y comprimirse en comprimidos directamente sin pasar a través de las etapas de granulación o precompresión. Se puede proporcionar un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en un revestimiento sellante de goma laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento pulido de cera. Se pueden añadir tintes a estos recubrimientos para distinguir dosificaciones unitarias diferentes.

- Se pueden preparar fluidos orales tales como solución, jarabes y elixires en forma de dosificación unitaria de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Se pueden preparar jarabes disolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente saborizada, mientras que se preparan elixires a través del uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Se pueden formular suspensiones dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes, tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares. Las composiciones para administración oral pueden diseñarse para proporcionar un perfil de liberación modificado para mantener o controlar de otra forma la liberación del agente terapéuticamente activo.

Cuando sea apropiado, se pueden microencapsular composiciones de unidad de dosificación para administración oral.

La composición se puede preparar para prolongar o mantener la liberación como, por ejemplo, recubriendo o incrustando material en partículas en polímeros, cera o similares.

Las composiciones farmacéuticas para administración nasal o inhalatoria se pueden formular convenientemente como aerosoles, soluciones, suspensiones, geles o polvos secos.

5 Para composiciones adecuadas y/o adaptadas para administración por inhalación, se prefiere que un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, esté en una forma de tamaño de partícula reducida por ejemplo, obtenida por micronización. El tamaño de partícula preferido del compuesto o sal de tamaño reducido (por ejemplo, micronizado) está definido por un valor de D50 de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 micrómetros (por ejemplo como se mide usando difracción por láser).

10 Para composiciones farmacéuticas adecuadas y/o adaptadas para administración por inhalación, la composición farmacéutica puede ser una composición de polvo seco o una formulación de aerosol, que comprende una solución de suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de polvo seco pueden comprender una base de polvo tal como lactosa, glucosa, trehalosa, manitol o almidón, los compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos (preferiblemente en forma de tamaño de partícula reducida, por ejemplo, en forma micronizada), y opcionalmente un modificador de comportamiento tal como L-leucina u otro aminoácido y/o sal de metal de ácido esteárico tal como estearato de magnesio o de calcio. Preferiblemente, la composición de polvo seco inhalable comprende una mezcla de polvo seco de lactosa por ejemplo, monohidrato de lactosa y el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.

20 En una realización, una composición de polvo seco adecuada para administración por inhalación puede incorporarse en una pluralidad de recipientes de dosis sellados dispuestos en paquete(s) de medicamento montados en el interior de un dispositivo de inhalación adecuado. Los recipientes pueden ser susceptibles de romperse, desprenderse o abrirse de cualquier otra forma de una vez y en las dosis de la composición de polvo seco administrarse por inhalación en una boquilla del dispositivo de inhalación, como se conocido en la técnica. El paquete de medicamento puede adoptar una serie de formas diferentes, por ejemplo, una forma de disco o una tira alargada. Dispositivos de inhalación representativos son el dispositivo de inhalación DISKHALER™, el dispositivo de inhalación DISKUS™, y el dispositivo de inhalación ELLIPTA™, comercializados por GlaxoSmithKline. El de inhalación DISKUS™, por ejemplo, se describe en el documento GB 2242134A, y el de inhalación ELLIPTA™, por ejemplo, se describe en los documentos WO 03/061743 A1 WO 2007/012871 A1 y/o WO2007/068896.

30 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para su administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la composición sea isotónica con la sangre del receptor destinado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en una condición secada por congelación (liofilizada) que requiere sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección sin preparación previa se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

40 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica se pueden formular como pomadas, cremas, suspensiones, emulsiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, espumas, pulverizaciones, aerosoles o aceites. Tales composiciones farmacéuticas pueden incluir aditivos convencionales que incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, conservantes, disolventes para ayudar en la penetración del fármaco, codisolventes, emolientes, propulsores, agentes modificadores de la viscosidad (gelificantes), tensioactivos y vehículos. En una realización, se proporciona una composición farmacéutica adaptada para administración tópica que comprende de 0,01 – 10%, o de 0,01 – 1% de un compuesto de fórmula (I) – (XVI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en peso de la composición.

45 Para tratamientos del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las composiciones se aplican preferentemente como pomada, crema, gel, pulverización o espuma tópica. Cuando se formula en una pomada, el ingrediente activo se puede usar bien con una base parafínica o bien con una base de pomada mezclable en agua. De forma alternativa, el ingrediente activo se puede formular en una crema con una base de crema de aceite en agua o base de agua en aceite. Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administraciones tópicas para el ojo incluyen colirios en los que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en especial un disolvente acuoso.

55 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dependerá de varios factores incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del sujeto, la patología precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación, y la vía de administración, y en última instancia, dependerá del juicio del médico o veterinario. En la composición farmacéutica, cada unidad de dosificación para su administración oral contiene preferentemente de 0,01 a 1000 mg, más preferentemente de 0,5 a 100 mg, de un compuesto de fórmula (I) calculada como la base libre.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden emplear solos o

5 en combinación con otros agentes terapéuticos. Los tratamientos terapéuticos de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden, por tanto, la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uso de al menos otro agente farmacéuticamente activo. Puede administrarse un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el otro agente(s) terapéuticamente activo(s) juntos en una única composición farmacéutica o por separado y, cuando se administran por separado, esto se puede producir simultánea o secuencialmente en cualquier orden.

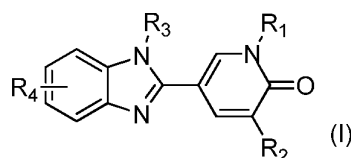
En otro aspecto, se proporciona un producto de combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más otros agentes terapéuticamente activos y, opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 Quedará claro para un experto en la técnica, cuando sea apropiado, que se puede usar el otro ingrediente(s) terapéutico(s) en forma de sales, por ejemplo como sales de metal alcalino o amina o como sales de adición de ácido, o como solvatos, por ejemplo hidratos, para optimizar la actividad y/o estabilidad y/o características físicas, tales como solubilidad, del ingrediente terapéutico. También quedará claro, cuando sea apropiado, que los ingredientes terapéuticos se pueden usar en forma ópticamente pura.

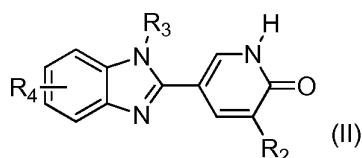
15 Las combinaciones referidas anteriormente se pueden presentar convenientemente para su uso en forma de una composición farmacéutica y, por tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

#### RUTAS DE SÍNTESIS GENERAL

20 Los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos pueden prepararse por la metodología descrita a continuación en la presente memoria, que constituye aspectos adicionales de esta invención.

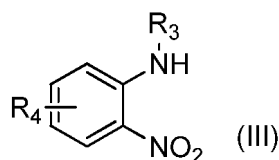


Por consiguiente, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), procedimiento que comprende la alquilación de un compuesto de fórmula (II):

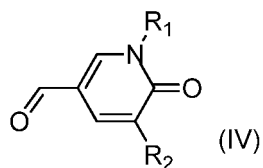


25 en la que R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II) podría disolverse en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, tratarse luego con una base adecuada en presencia de un haluro de alquilo y calentarse a una temperatura adecuada durante un tiempo apropiado para dar, después de purificación, compuestos de la fórmula (I) en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I).

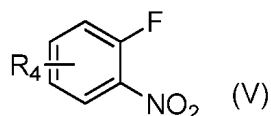
30 Se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), procedimiento que comprende ciclación de un compuesto de fórmula (III):



35 en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, un compuesto de fórmula (III) podría disolverse en una mezcla de disolventes tal como etanol / agua, tratarse luego con un aldehído adecuado de fórmula (IV) en presencia de ditionito de sodio y calentarse a una temperatura adecuada durante un tiempo apropiado para dar, después de purificación, compuestos de la fórmula (I). Los aldehídos citados anteriormente son de fórmula general (IV) en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido para un compuesto de fórmula (I).

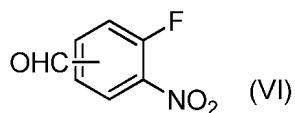


Se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III), procedimiento que comprende la funcionalización nucleófila de un compuesto de fórmula (V):



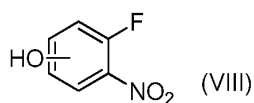
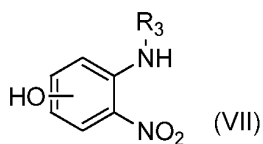
5 en la que R<sub>4</sub> es como se ha definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, un compuesto de fórmula (V) podría disolverse en un disolvente tal como tetrahidrofurano y luego tratarse con una amina adecuada que contiene R<sub>3</sub> como se ha definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I) en presencia de una base adecuada tal como trietilamina. La mezcla se calentaría a continuación a una temperatura adecuada durante un tiempo apropiado para dar, después de purificación, compuestos de la fórmula (III).

Se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (V), procedimiento que comprende la aminación reductora de un compuesto de fórmula (VI):

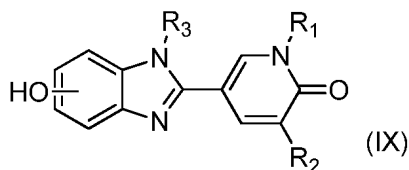


15 en el que (VI) se disuelve en un disolvente adecuado tal como diclorometano al que se añade una amina apropiadamente funcionalizada y un aditivo tal como ácido acético. La mezcla se agitaría a una temperatura apropiada durante un tiempo específico antes de la adición de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla se agitaría durante un tiempo apropiado para dar, después de purificación, compuestos de fórmula (V) en la que R<sub>4</sub> es como se ha definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I).

Se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VII), procedimiento que comprende la funcionalización de un compuesto de fórmula (VIII):



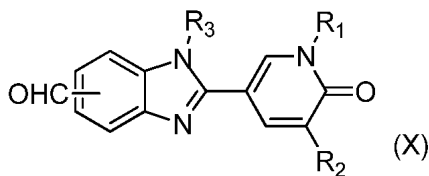
25 en el que un compuesto de fórmula (VIII) podría disolverse en un disolvente tal como dioxano y luego tratarse con una amina adecuada que contiene R<sub>3</sub> como se ha definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I) en presencia de una base adecuada tal como trietilamina. La mezcla se calentaría a continuación a una temperatura adecuada durante un tiempo apropiado para dar, después de purificación, compuestos de la fórmula (VII). Los compuestos resultantes de fórmula general (VII) podrían hacerse reaccionar a continuación con aldehídos de fórmula (IV) en presencia de ditionito de sodio en una mezcla disolvente adecuada tal como etanol / agua a una temperatura adecuada durante un tiempo apropiado para dar, después de purificación, compuestos de la fórmula (IX).



30 Los compuestos resultantes podrían elaborarse a continuación adicionalmente por procedimientos de alquilación, oxidación y aminación reductora secuenciales por un experto en la técnica dando otras moléculas funcionalizadas que se ajustan a la fórmula general (I) en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se han definido anteriormente en la presente

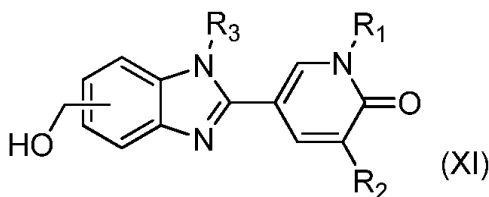
memoria para un compuesto de fórmula (I).

Se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), procedimiento que comprende la funcionalización de un compuesto de fórmula (X):



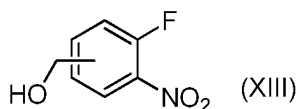
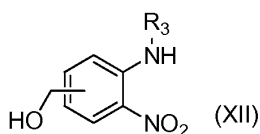
5 en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, un compuesto de fórmula (X) podría disolverse en una mezcla disolvente que comprende acetonitrilo y agua, tratarse luego con una base adecuada en presencia de yoduro de trimetilsulfonio y calentarse a una temperatura adecuada durante un tiempo apropiado para dar, después de procesado, compuestos intermedios funcionalizados. Estos compuestos podrían elaborarse a continuación adicionalmente, por ejemplo, por disolución en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano y adición de un ácido de Lewis tal como trifluoruro de boro dietiliterato. Después de agitar a una temperatura apropiada durante un tiempo apropiado, la adición de una amina funcionalizada, una base y un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio daría, después del tiempo de reacción apropiado, procesado y purificación, compuestos de fórmula general (I) en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I).

15 Se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (X), procedimiento que comprende la funcionalización de un compuesto de fórmula (XI):



20 en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XI) podría disolverse en un disolvente tal como diclorometano y tratarse con un oxidante apropiado durante un tiempo apropiado para dar, después de purificación, compuestos de la fórmula (X).

Se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (XII), procedimiento que comprende la funcionalización de un compuesto de fórmula (XIII):



25 en el que un compuesto de fórmula (XIII) podría disolverse en un disolvente tal como tetrahidrofurano, tratarse a continuación con una amina adecuada que contiene  $R_3$  como se ha definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I) en presencia de una base adecuada tal como trietilamina. La mezcla se calentaría a continuación a una temperatura adecuada durante un tiempo apropiado para dar, después de purificación, compuestos de la fórmula (XII). Los compuestos resultantes de fórmula general (XII) podrían hacerse reaccionar a continuación con aldehídos de fórmula (IV) en presencia de ditionito de sodio en una mezcla disolvente adecuada tal como etanol / agua a una temperatura adecuada durante un tiempo apropiado para dar, después de purificación, compuestos de la fórmula (XI), en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I).

35 Además de esto, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), procedimiento que comprende la funcionalización de un compuesto de fórmula (X) en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, un compuesto de fórmula (X) podría disolverse en un disolvente tal como diclorometano antes de tratarse con una amina apropiadamente funcionalizada en presencia de un aditivo tal como trietilamina. Después del tiempo de reacción apropiado, el

intermedio resultante podría reducirse después de la adición de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio a un tiempo y temperatura apropiados, el posterior procesado y purificación y purificación de la mezcla darían compuestos de fórmula general (I) en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I).

- 5 Adicionalmente, se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I) y R<sub>4</sub> contiene un ácido carboxílico funcionalizado. Por ejemplo, un compuesto de fórmula general (I) podría disolverse en una mezcla disolvente tal como tetrahidrofurano / metanol / agua luego tratarse con una base tal como hidróxido de litio durante un tiempo apropiado para dar, después de purificación, un compuesto de fórmula general (I) en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I).

Los Compuestos IV, VI, VIII y XIII están disponibles de forma comercial de, por ejemplo, Sigma Aldrich.

### Ejemplos

Por tanto, los siguientes ejemplos sirven para ilustrar su preparación pero no se considerarán limitantes del ámbito de la invención en modo alguno.

- 15 En las preparaciones de Intermedios y Ejemplos, el uso de la expresión “preparado a partir: Intermedio X” o “preparado a partir del Ejemplo Y” indican donde encontrar una preparación ejemplo para los compuestos usados (por ejemplo, Intermedio X o Ejemplo Y), en lugar de la preparación exacta usada necesariamente.

### Abreviaturas

20	Ac	Acetilo
	Bn	Bencilo
	BOC	<i>tert</i> -Butiloxicarbonilo
	dba	Dibencilidenacetona
	DCM	Diclorometano
	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
25	DMAP	4-Dimetilaminopiridina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	EDC	<i>N</i> -(3-Dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida
	ee	Exceso enantiomérico
30	Et	Etilo
	EtOAc	Acetato de etilo
	EtOH	Etanol
	H o hr	Hora(s)
	HATU	Hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N,N</i> -tetrametiluronio
35	HOBt	Hidroxibenzotriazol
	HPLC	Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución
	CI <sub>50</sub>	Concentración inhibitoria máxima al 50 %
	IPA	Alcohol isopropílico
	CLEM	Cromatografía de Líquidos-Espectrometría de masas
40	MDAP	HPLC auto-preparativa dirigida a masa
	Me	Metilol
	MPER	Reactivo de extracción de proteínas de mamífero
	EM	Espectrometría de masas
	<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Butil litio
45	NMP	<i>N</i> -Metil-2-pirrolidona
	RMN	Resonancia Magnética Nuclear
	Pd/C	Paladio sobre carbón
	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)
	Ph	Fenilo
50	ppm	Partes por millón
	<i>p</i> TSA	Ácido <i>para</i> -toluenosulfónico
	tr	Tiempo de retención
	SCX	Ácido sulfónico, intercambio catiónico fuerte
	SPE	Extracción en fase sólida
55	<i>t</i> Bu	Butilo terciario
	TFA	Ácido trifluoroacético
	t <sub>RET</sub>	Tiempo de retención
	THF	Tetrahidrofurano
	UV	Ultravioleta

Detalles experimentalesRMN

Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H se registraron en CDCl<sub>3</sub> o DMSO-*d*<sub>6</sub> en un espectrómetro Varian Unity 400 Bruker DPX 400 o Bruker Avance DRX o JEOL Delta funcionando todos a 400 MHz. Los patrones internos usados fueron tetrametilsilano o el disolvente protonado residual a 7,25 ppm para CDCl<sub>3</sub> o a 2,50 ppm para DMSO-*d*<sub>6</sub>.

CLEMSistema A

Columna: 50mm x 2,1mm ID, 1,7µm Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub>  
 Caudal: 1ml/min.  
 Temp: 40 °C  
 Rango de detección UV: 210 a 350nm  
 Espectro de masas: Registrado en un espectrómetro de masas que usa ionización por electropulverización en modo de exploración alternativa positivo y negativo  
 Disolventes:

15 A: ácido fórmico al 0,1 % v/v en agua  
 B: ácido fórmico al 0,1 % v/v acetonitrilo

Gradiente:	Tiempo (min.)	A %	B %
	0	97	3
	1,5	0	100
20	1,9	0	100
	2,0	97	3

Sistema B

Columna: 50mm x 2,1mm ID, 1,7µm Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub>  
 Caudal: 1ml/min.  
 Temp: 40 °C  
 Rango de detección UV: 210 a 350nm  
 Espectro de masas: Registrado en un espectrómetro de masas que usa ionización por electropulverización en modo de exploración alternativa positivo y negativo  
 Disolventes:

30 A: bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH10 con solución de amoniaco  
 B: acetonitrilo

Gradiente:	Tiempo (min.)	A %	B %
	0	99	1
	1,5	3	97
35	1,9	3	97
	2,0	0	100

Sistema C

Columna: 50mm x 2,1mm ID, 1,7µm Acquity UPLC CSH C<sub>18</sub>  
 Caudal: 1ml/min.  
 Temp: 40 °C  
 Rango de detección UV: 210 a 350nm  
 Espectro de masas: Registrado en un espectrómetro de masas que usa ionización por electropulverización en modo de exploración alternativa positivo y negativo  
 Los disolventes empleados fueron:

45 A = solución al 0,1 % v/v de ácido trifluoroacético en Agua.  
 B = solución al 0,1 % v/v de ácido trifluoroacético en Acetonitrilo.

Gradiente:	Tiempo (min.)	A %	B %
	0	95	5
	1,5	5	95
50	1,9	5	95
	2,0	95	5

Sistema D



## ES 2 735 417 T3

Columna: 50mm x 2,1mm ID, 1,7µm Acquity UPLC CSH C<sub>18</sub>

Caudal: 1ml/min.

Temp: 40 °C

Rango de detección UV: 210 a 350nm

5 Espectro de masas: Registrado en un espectrómetro de masas que usa ionización por electropulverización en modo de exploración alternativa positivo y negativo

Los disolventes empleados fueron:

A = bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH10 con solución de amoníaco.

B = Acetonitrilo.

10	Gradiente:	Tiempo (min.)	A %	B %
		0	97	3
		1,5	5	95
		1,9	5	95
		2,0	97	3

### 15 Sistema E

Columna: XBridge BEH C18 (50mmx4,6mm, 2,5µm)

Caudal: 1,3ml/min.

Temp: 35 °C

Disolventes:

20 A: Bicarbonato de amonio 5mM en agua (pH 10)

B: Acetonitrilo

20	Gradiente:	Tiempo (min.)	A %	B %
		0	95	5
		0,5	95	5
25		1	85	15
		3,3	2	98
		6,0	2	98
		6,1	95	5
		6,5	95	5

### 30 Sistema F

Columna: Acquity BEH C18 (50mmx2,1mm, 1,7µm)

Caudal: 0,6ml/min.

Temp: 35 °C

Disolventes:

35 A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua

B: Ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo

35	Gradiente:	Tiempo (min.)	A %	B %
		0	97	3
		0,4	97	3
40		3,2	2	98
		3,8	2	98
		4,2	97	3
		4,5	97	3

### Sistema G

45 Columna: Acquity BEH C18 (50mmx2,1mm, 1,7µm)

Caudal: 0,45ml/min.

Temp: 35 °C

Disolventes:

50 A: Ácido fórmico al 0,05 % en acetonitrilo

B: Ácido fórmico al 0,05 % en agua

50	Gradiente:	Tiempo (min.)	A %	B %
		0	3	97
		0,4	3	97
		7,5	98	2

(continuación)

	Tiempo (min.)	A %	B %
	9,5	98	2
5	9,6	3	97
	10	3	97

Sistema H

Columna: XBridge BEH C18 (50mmx4,6mm, 2,5µm)

Caudal: 1,3ml/min.

Temp: 35 °C

10 Disolventes:

A: Bicarbonato de amonio 5mM en agua (pH 10)

B: Acetonitrilo

Gradiente:	Tiempo (min.)	A %	B %
	0	95	5
15	0,5	95	5
	1	85	15
	6,0	2	98
	9,0	2	98
20	9,5	95	5
	10	95	5

Sistema I

Columna: 50mm x 2,1mm ID, 1,7µm Acquity UPLC CSH C<sub>18</sub>

Caudal: 1ml/min.

Temp: 40 °C

25 Rango de detección UV: 210 a 350nm

Espectro de masas: Registrado en un espectrómetro de masas que usa ionización por electropulverización en modo de exploración alternativa positivo y negativo

Disolventes:

30 A: ácido fórmico al 0,1 % v/v en agua  
B: Ácido fórmico al 0,1 % v/v en acetonitrilo

Gradiente:	Tiempo (min.)	A %	B %
	0	97	3
	1,5	5	95
	1,9	5	95
35	2,0	97	3

Sistema J

Columna: 50mm x 2,1mm ID, 1,7µm Acquity UPLC CSH C<sub>18</sub>

Caudal: 1ml/min.

Temp: 40 °C

40 Rango de detección UV: 210 a 350nm

Espectro de masas: Registrado en un espectrómetro de masas que usa ionización por electropulverización en modo de exploración alternativa positivo y negativo

Disolventes:

45 A: bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH10 con solución de amoniaco  
B: acetonitrilo

Gradiente:	Tiempo (min.)	A %	B %
	0	97	3
	0,05	97	3
	1,5	5	95
50	1,9	5	95
	2,0	97	3

HPLC Autopreparativa Dirigida a Masas (MDAP)

La HPLC Autopreparativa Dirigida a Masas se llevó a cabo bajo las condiciones dadas a continuación. La detección UV fue una señal promediada desde la longitud de onda de 210nm a 350nm y los espectros de masas se registraron

en un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización con exploración alternativa en modo positivo y negativo.

#### Procedimiento A

5 El Procedimiento A se llevó a cabo en una columna Sunfire C<sub>18</sub> (de forma típica 150mm x 30mm d.i. 5µm de diámetro de relleno) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

- A = solución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en agua
- B = solución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en acetonitrilo.

#### Procedimiento B

10 El Procedimiento B se llevó a cabo en una columna XBridge C<sub>18</sub> (de forma típica 100mm x 30mm d.i. 5µm de diámetro de relleno) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

- A = bicarbonato de amonio acuoso 10 mM ajustado a pH 10 con solución de amoníaco.
- B = acetonitrilo.

#### Preparación de intermedios

##### Intermedio 1: 5-Metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído

15 Se añadió 5-bromo-3-metilpiridin-2(1*H*)-ona (disponible de forma comercial de, por ejemplo, Sigma Aldrich) (1,5 g, 7,98 mmol) a un matraz que se purgó con nitrógeno. Se añadió THF anhidro (75 ml) y la solución se agitó bajo nitrógeno, en baño de hielo seco/acetona durante 20 min. Se añadió gota a gota a la mezcla *n*-butil litio 1,6 M en hexanos (14,96 ml, 23,93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno en baño de hielo seco/acetona durante 3 horas. Se añadió gota a gota DMF anhidro (14,83 ml, 191 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno en  
20 baño de hielo seco/acetona durante 1 hora. Se inactivó usando solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La suspensión resultante se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó y se evaporó bajo presión reducida dando un sólido amarillo pálido. El sólido se trituró con dietil éter y el sólido filtrado se recogió como el compuesto del epígrafe (Lote 1, 210,8 mg). Las fases acuosas se las extracciones anteriores se reunieron y se  
25 volvieron a extraer con DCM (4 x 75 ml y 4 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron y evaporaron bajo presión reducida dando un líquido amarillo pálido. El residuo líquido se sometió a destilación azeotrópica con tolueno (2 x 30 ml) y los disolventes se eliminaron bajo presión reducida dando un sólido amarillo. El sólido se trituró con dietil éter y el sólido filtrado se recogió como el compuesto del epígrafe (Lote 2, 452,4 mg). El rendimiento total de la reacción fue 61 %. Lote 1: CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,41$  min,  $MH^+ = 138$ . Lote 2: CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,41$  min,  $MH^+ =$   
30 138.

##### Intermedio 2: 1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído

Una mezcla de 5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 1, 5 g, 36,5 mmol) y carbonato de potasio (10,08 g, 72,9 mmol) en DMF (50 ml) se enfrió en baño de hielo/agua y se  
35 añadió gota a gota yoduro de metilo (5,70 ml, 91 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min bajo nitrógeno y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 2,5 horas. El sólido se separó por filtración y la solución resultante se evaporó bajo presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc (2 x 150 ml) y agua:solución de salmuera saturada 1:1 (150 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida. La muestra se cargó en DCM y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 100 g) usando un gradiente de 0 – 50 % de EtOAc en ciclohexano. Las  
40 fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (4,4 g, 80 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,46$  min,  $MH^+ = 152$ .

##### Intermedio 3: 2-Amino-4-metilpentanoato 4-metilbencenosulfonato de (S)-ciclopentilo

Se cargó un matraz de fondo redondo con ácido (S)-2-amino-4-metilpentanoico (5 g, 38,1 mmol), ciclohexano (100 ml), ácido tósico monohidratado (9,43 g, 49,6 mmol) y ciclopentanol (35 ml, 386 mmol). Se colocó un condensador de  
45 Dean-Stark y la mezcla se calentó hasta 130 °C para efectuar la disolución completa. La mezcla se agitó a esta temperatura durante el fin de semana antes de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 7 días. El sólido precipitado se aisló por filtración y se lavó de forma secuencial con ciclohexano y acetato de etilo. El sólido se secó a vacío dando el compuesto del epígrafe (5,56 g) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 7,62-7,79 (m, 2H), 7,25 (d, *J*=7,83 Hz, 2H), 5,15-5,42 (m, 1H), 3,97 (t, *J*=6,97 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,42-2,10 (m, 11H),  
50 1,02 (d, *J*=7,09 Hz, 6H).

##### Intermedio 4: 2-((Terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (2S)-tetrahidrofuran-3-ilo

Una mezcla de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (2,5 g, 11,51 mmol), diisopropiletilamina (2,97 g, 4,02 ml, 23,01 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (2,12 g, 13,84 mmol), EDC (2,65 g, 13,81 mmol) y tetrahidrofuran-3-ol (10,14 g, 9,33 ml, 115 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (50 ml). La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1M (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó dando el compuesto del epígrafe (3,19 g) como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,34 (d, *J*=1,71 Hz, 1H), 4,93-5,09 (m, 1H), 4,16-4,26 (m, 1H), 3,72-3,97 (m, 4H), 2,07-2,23 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 0,82-1,02 (m, 6H).

5 Intermedio 5: Clorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (2S)-tetrahidrofuran-3-ilo

Una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (2S)-tetrahidrofuran-3-ilo (para una preparación véase el Intermedio 4, 3,1 g, 10,79 mmol) en dioxano (5 ml) se trató con cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (10 ml, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (x3) dando el compuesto del epígrafe (1,81 g), como un aceite color pardo claro. El producto bruto se usó en reacciones posteriores sin purificación.

10 Intermedio 6: 2-((Terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropilo

En un vial de microondas, se añadió 2,2-dimetiloxirano (2,058 ml, 23,17 mmol) a una mezcla de ácido (2S,3R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropilo (1,016 g, 4,63 mmol) y bicarbonato de sodio (2,038 g, 24,26 mmol). La mezcla resultante se calentó bajo irradiación de microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla se filtró en un filtro de eluyente ligado, usando EtOAc como eluyente. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida proporcionando 1,75 g de un aceite transparente como producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de sílice de 50 g), eluyó con un 0-100 % de EtOAc en gradiente de ciclohexano durante 10 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se reunieron y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe (0,8 g) como un aceite transparente. El producto se usó bruto en la etapa siguiente sin purificación posterior.

15 Intermedio 7: 2-Amino-3-hidroxi-2-metilpropilo

Se añadió HCl 4,0M en dioxano (1 ml, 32,9 mmol) a 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropilo (para una preparación véase el Intermedio 6, 85 mg, 0,292 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el aceite se trituró con Et<sub>2</sub>O dando el compuesto del epígrafe (55,8 mg). El Intermedio se usó bruto en la etapa siguiente sin purificación.

20 Intermedio 8: 2-((Terc-butoxicarbonil)amino)-3-metoxibutanoato de (2S,3R)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo

Se disolvió ácido (2S,3R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metoxibutanoico (5000 mg, 21,44 mmol), EDC (4931 mg, 25,7 mmol), DMAP (262 mg, 2,144 mmol) y HOBt (3939 mg, 25,7 mmol) en DIPEA (7,49 ml, 42,9 mmol) y DMF (25 ml). La solución se agitó durante 30 minutos antes de añadir (S)-tetrahidrofuran-3-ol (17,39 ml, 215 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio (150 ml). La fracción orgánica se aisló y la fase acuosa se volvió a extraer dos veces con acetato de etilo (2x150 ml). Las fracciones orgánicas se reunieron, se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y se concentraron bajo presión reducida. El aceite resultante se disolvió en DCM (3 ml) y la solución se dividió en dos que a su vez se cargaron en columnas de sílice (columnas de 100 g). El producto se eluyó con un gradiente de 20-70 % de acetato de etilo en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se reunieron y se secaron en un horno de vacío dando el compuesto del epígrafe (2156 mg). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,84-5,99 (m, 1H), 5,25-5,33 (m, 1H), 4,11 (dd, *J*=4,04, 8,59 Hz, 1H), 3,72-3,89 (m, 4H), 3,68 (s, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,12-2,26 (m, 1H), 1,86-2,00 (m, 1H), 1,38-1,46 (m, 9H), 1,11-1,16 (m, 3H).

25 Intermedio 9: Clorhidrato de 2-amino-3-metoxibutanoato de (2S,3R)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo

Se disolvió 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metoxibutanoato de (2S,3R)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo (para una preparación véase el Intermedio 8, 5910 mg, 17,53 mmol) en HCl (5M en IPA) (35,1 ml, 176 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el aceite resultante se colocó en un horno de vacío durante la noche proporcionando el compuesto del epígrafe (3890 mg, 93 % de rendimiento) como un sólido cristalino naranja que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

30 Intermedio 10: 2-Amino-3-hidroxi-2-metilpropilo

A una suspensión de ácido (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-2-metilpropilo (2,27 g, 19,06 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico monohidratado (4,71 g, 24,77 mmol) en ciclohexano (100 ml) se añadió 2,2-dimetilpropan-1-ol (13,44 g, 152 mmol). La mezcla de reacción se acopló a un condensador de Dean-Stark y se calentó a 130 °C durante la noche. Se formó una suspensión blanca tras enfriar hasta temperatura ambiente y esta se evaporó bajo presión reducida para eliminar el disolvente. El sólido blanco se disolvió en una cantidad mínima de EtOAc caliente y la solución transparente se dejó enfriar y luego se colocó en baño de hielo/agua. No se produjo cristalización. La solución se evaporó bajo presión reducida y se secó en un horno de vacío durante cuatro noches. El sólido resultante se recrystalizó en EtOAc y se dejó enfriar, después de lo cual se formó un sólido blanco. El sólido blanco resultante se separó por filtración, se lavó con un poco de EtOAc frío y se secó en un horno de vacío dando el compuesto del epígrafe (6,0 g) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO, 293 K): δ 0,94 (s, 9 H) 1,22 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 3,84 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H) 3,92 (d, *J* = 10,6 Hz, 1 H) 3,99 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H) 4,13 – 4,20 (m, 1 H) 5,61 (d, *J* = 4,3 Hz, 1 H) 7,11 (m, *J* = 7,8 Hz, 2 H) 7,48

(m,  $J = 8,1$  Hz, 2 H) 8,22 (s ancho, 3 H).

Intermedio 11: 2-Amino-3-hidroxibutanoato de 4-metilbencenosulfonato de (2S,3R)-isobutilo

A una suspensión de ácido (2S,3R)-2-amino-3-hidroxibutanoico (2,5 g, 20,99 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico monohidratado (5,19 g, 27,3 mmol) en ciclohexano (100 ml) se añadió 2-metilpropan-1-ol (15,50 ml, 168 mmol). La mezcla de reacción se acopló a un condensador de Dean-Stark y se calentó a 130 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El líquido incoloro resultante se secó en un horno de vacío durante tres noches. Inicialmente, la recristalización se intentó usando EtOAc, pero la muestra quedó en solución y por tanto el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se llevó a cabo dos veces trituración en dietil éter, El sólido blanco resultante se separó por filtración y se secó en un horno de vacío dando el compuesto del epígrafe (2,2 g,) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO, 293 K):  $\delta$  0,92 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6 H) 1,21 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3 H) 1,82 – 1,99 (m, 1 H) 2,29 (s, 3 H) 3,92 – 4,00 (m, 3 H) 4,11 – 4,17 (m, 1 H) 7,11 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2 H) 7,48 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2 H) 8,23 (s ancho, 3 H).

Intermedio 12: 2-Amino-3-metilbutanoato de 4-metilbencenosulfonato de (S)-isopropilo

Se disolvieron ácido (S)-2-amino-3-metilbutanoico (2,5 g, 21,34 mmol), ácido tósico (5,28 g, 27,7 mmol) y propan-2-ol (15 ml, 196 mmol) en ciclohexano (100 ml) y se calentó hasta 130 °C durante 22 horas. La solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente momento en el cual precipitó un sólido blanco. Esta mezcla se filtró a vacío y el sólido se lavó varias veces con hexano. El sólido se colocó entonces en un horno de vacío a 40 °C durante 3 horas. Este sólido se añadió a continuación a ciclohexano (100 ml) junto con ácido tósico (1,76 g, 9,2mmol) y propan-2-ol (3,94 g, 5,3mmol). La mezcla se calentó a continuación hasta 130 °C durante 20 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró por gravedad. El sólido blanco se colocó entonces en un horno de vacío a 40 °C durante 24 horas dando el compuesto del epígrafe (5,98 g). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  7,65-7,78 (m, 2H), 7,25 (d,  $J=7,83$  Hz, 2H), 5,10-5,19 (m, 1H), 3,87 (d,  $J=4,40$  Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,23-2,33 (m, 1H), 1,34 (d,  $J=6,11$  Hz, 6H), 1,09 (dd,  $J=3,55, 6,97$  Hz, 6H).

Intermedio 13: 2-Aminobutanoato 4-metilbencenosulfonato de (S)-ciclopentilo

Se añadieron ácido (S)-2-aminobutanoico (3,0 g, 29,1 mmol), ciclopentanol (20,5 g, 238 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico monohidratado (7,19 g, 37,8 mmol) a ciclohexano (100 ml) y la mezcla de reacción se calentó hasta 125 °C, después de lo cual se consiguió la disolución completa. Se calentó a continuación a esta temperatura durante 24 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los componentes volátiles se eliminaron de la suspensión bajo presión reducida dando un sólido blanco. El sólido se recristalizó en la cantidad mínima de EtOAc caliente. Los cristales resultantes se filtraron y se lavaron con un poco de EtOAc frío dando el compuesto del epígrafe (6,30 g, 18,35 mmol, 63 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO, 293 K):  $\delta$  0,92 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H) 1,52 – 1,73 (m, 6 H) 1,73 – 1,95 (m, 4 H) 2,29 (s, 3 H) 3,90 – 4,01 (m, 1 H) 5,18 – 5,22 (m, 1 H) 7,11 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2 H) 7,48 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1 H) 8,26 (s ancho, 3 H).

Los siguientes Intermedios se prepararon de una forma similar al Intermedio 13 usando los materiales de partida aminoácido y alcohol disponibles comercialmente apropiados:

<b>Intermedio 14:</b> 2-amino-4-metilpentanoato de 4-metilbencenosulfonato de (S)-tetrahidro-2H-piran-4-ilo RMN de $^1\text{H}$ ( $d_6$ -DMSO, 293 K): $\delta$ 0,90 (d, $J = 2,9$ Hz, 3 H) 0,92 (d, $J = 2,9$ Hz, 3 H) 1,49 – 1,78 (m, 5 H) 1,84 – 1,93 (m, 1 H) 2,29 (s, 3 H) 3,46 – 3,54 (m, 2 H) 3,76 – 3,82 (m, 2 H) 3,89 – 4,18 (m, 1 H) 4,98 – 5,05 (m, 1 H) 5,75 (s, 1 H) 7,11 (m, $J = 8,1$ Hz, 2 H) 7,48 (m, $J = 8,1$ Hz, 2 H) 8,29 (s ancho, 3 H), Rendimiento: 2,8 g, 68 %
<b>Intermedio 15:</b> 2-amino-3-metilbutanoato de 4-metilbencenosulfonato de (S)-neopentilo RMN de $^1\text{H}$ ( $d_6$ -DMSO, 293 K): $\delta$ 0,94 (s, 9 H), 0,97 (d, $J = 7,1$ Hz, 3 H), 1,01 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H) 2,02 – 2,24 (m, 1 H) 2,29 (s, 3 H) 3,86 (d, $J = 10,3$ Hz, 1 H), 3,90 (d, $J = 10,3$ Hz, 1 H) 3,98 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H) 7,11 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H) 7,48 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H) 8,03 – 8,46 (s ancho, 3 H) Rendimiento 3,9 g, 56 %
<b>Intermedio 16:</b> 2-amino-4-metilpentanoato de 4-metilbencenosulfonato de (S)-tetrahidro-2H-piran-4-ilo RMN de $^1\text{H}$ ( $d_6$ -DMSO, 293 K): $\delta$ 0,90 (d, $J = 2,9$ Hz, 3 H) 0,92 (d, $J = 2,9$ Hz, 3 H) 1,49 – 1,78 (m, 5 H) 1,84 – 1,93 (m, 1 H) 2,29 (s, 3 H) 3,46 – 3,54 (m, 2 H) 3,76 – 3,82 (m, 2 H) 3,89 – 4,18 (m, 1 H) 4,98 – 5,05 (m, 1 H) 5,75 (s, 1 H) 7,11 (m, $J = 8,1$ Hz, 2 H) 7,48 (m, $J = 8,1$ Hz, 2 H) 8,29 (s ancho, 3 H) Rendimiento: 2,8 g, 63 %
<b>Intermedio 17:</b> 2-amino-4-metilpentanoato de 4-metilbencenosulfonato de (2S)-tetrahidrofuran-3-ilo RMN de $^1\text{H}$ ( $d_6$ -DMSO, 293 K): $\delta$ 0,90 (d, $J = 2,2$ Hz, 2 H) 0,91 (d, $J = 2,2$ Hz, 2 H) 1,54 – 1,77 (m, 3 H) 1,86 – 2,00 (m, 1 H) 2,13 – 2,25 (m, 1 H) 2,29 (s, 3 H) 3,69 – 3,87 (m, 4 H) 3,95 – 4,02 (m, 1 H) 5,33 – 5,39 (m, 1 H) 7,11 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H) 7,47 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H) 8,28 (s ancho, 3 H) Rendimiento: 3,37 g, 59 %
<b>Intermedio 18:</b> 2-amino-4-metilpentanoato de 4-metilbencenosulfonato de (2S)-1-metoxipropan-2-ilo (mezcla de diastereómeros) RMN de $^1\text{H}$ ( $d_6$ -DMSO, 293 K): $\delta$ 0,85 – 1,01 (m, 6 H) 1,19 (d, $J = 4,7$ Hz, 1,3 H) 1,21 (d, $J = 4,9$ Hz, 1,8 H) 1,50 – 1,68 (m, 2 H) 1,68 – 1,85 (m, 1 H) 2,29 (s, 3 H) 3,25 (s, 1,7 H) 3,27 (s, 1,2 H) 3,36 – 3,51 (m, 2 H) 3,93 – 4,02 (m, 1 H) 5,03 – 5,17 (m, 1 H) 7,11 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H) 7,48 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H) 8,29 (s ancho, 3 H) Rendimiento: 950 mg, 15 %

(continuación)

<p><b>Intermedio 19:</b> 2-amino-4-metilpentanoato de 4-metilbencenosulfonato de (S)-neopentilo  RMN de <math>^1\text{H}</math> (<math>d_6</math>-DMSO, 293 K): <math>\delta</math> 0,90 (d, <math>J = 3,7</math> Hz, 2 H) 0,91 – 0,94 (m, 12 H) 1,54 – 1,81 (m, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 3,84 (d, <math>J = 10,5</math> Hz, 1 H) 3,89 (d, <math>J = 10,5</math> Hz, 1 H) 3,98 – 4,08 (m, 1 H) 7,11 (d, <math>J = 7,8</math> Hz, 2 H) 7,48 (d, <math>J = 8,1</math> Hz, 2 H) 8,20 – 8,41 (s ancho, 3 H) Rendimiento: 4,91 g, 86 %</p>
<p><b>Intermedio 20:</b> 2-amino-4-metilpentanoato de 4-metilbencenosulfonato de (S)-ciclobutilo  RMN de <math>^1\text{H}</math> (<math>d_6</math>-DMSO, 293 K): <math>\delta</math> 0,90 (d, <math>J = 2,0</math> Hz, 3 H) 0,91 (d, <math>J = 2,0</math> Hz, 3 H) 1,54 – 1,84 (m, 5 H) 1,96 – 2,15 (m, 2 H) 2,23 – 2,39 (m, 5 H) 3,97 (t, <math>J = 7,1</math> Hz, 1 H) 4,98 – 5,06 (m, 1 H) 7,11 (m, <math>J = 7,8</math> Hz, 2 H) 7,48 (m, <math>J = 8,1</math> Hz, 2 H) 8,27 (s ancho, 3 H)  Rendimiento: 5,7 g, 92 %</p>
<p><b>Intermedio 21:</b> 2-amino-4-metilpentanoato de 4-metilbencenosulfonato de (S)-isopropilo  RMN de <math>^1\text{H}</math> (<math>d_6</math>-DMSO, 293 K): <math>\delta</math> 0,89 (d, <math>J = 2,0</math> Hz, 3 H) 0,91 (d, <math>J = 2,3</math> Hz, 3 H) 1,22 – 1,26 (m, 6 H) 1,54 – 1,66 (m, 2 H) 1,67 – 1,81 (m, 1 H) 2,29 (s, 3 H) 3,93 (t, <math>J = 7,1</math> Hz, 1 H) 4,91 – 5,10 (m, 1 H) 7,12 (m, <math>J = 8,1</math> Hz, 2 H) 7,48 (m, <math>J = 8,1</math> Hz, 2 H) 8,27 (s ancho, 3 H) Rendimiento 4,2 g, 70 %</p>
<p><b>Intermedio 22:</b> 2-amino-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetato de 4-metilbencenosulfonato de (S)-ciclopentilo  RMN de <math>^1\text{H}</math> (<math>d_6</math>-DMSO, 293 K): <math>\delta</math> 1,19 – 1,36 (m, 1 H) 1,40 – 1,53 (m, 2 H) 1,53 – 1,74 (m, 7 H) 1,82 – 1,92 (m, 2 H) 1,97 – 2,11 (m, 1 H) 2,29 (s, 3 H) 3,20 – 3,31 (m, 2 H) 3,81 – 3,96 (m, 3 H) 5,19 – 5,24 (s, 1 H) 7,11 (d, <math>J = 7,8</math> Hz, 2 H) 7,48 (d, <math>J = 8,1</math> Hz, 2 H) 8,30 (s ancho, 3 H) Rendimiento: 1,77 g, 35 %</p>
<p><b>Intermedio 23:</b> 2-amino-4-metoxibutanoato de 4-metilbencenosulfonato de (S)-ciclopentilo  RMN de <math>^1\text{H}</math> (<math>d_6</math>-DMSO, 293 K): <math>\delta</math> 1,49 – 1,62 (m, 2 H) 1,62 – 1,77 (m, 4 H) 1,76 – 1,92 (m, 2 H) 2,00 (q, <math>J = 6,1</math> Hz, 2 H) 2,29 (s, 3 H) 3,22 (s, 3 H) 3,40 – 3,43 (m, parcialmente oscurecido por el pico del disolvente) 3,92 – 4,09 (m, 1 H) 5,16 – 5,20 (m, 1 H) 7,11 (d, <math>J = 7,8</math> Hz, 2 H) 7,48 (d, <math>J = 8,1</math> Hz, 2 H) 8,24 (s ancho, 3 H) Rendimiento: 4,70 g, 56 %</p>

Intermedio 24: 2-Amino-3-metilbutanoato de 4-metilbencenosulfonato de (S)-ciclopentilo

5 Se suspendieron ácido (S)-2-amino-3-metilbutanoico (800 mg, 6,83 mmol), ciclopentanol (5,07 ml, 55,9 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico monohidratado (1,689 g, 8,88 mmol) en ciclohexano (15 ml) y la mezcla de reacción se calentó hasta 95 °C con un condensador de Dean-Stark acoplado. Se consiguió la disolución completa y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante la noche. No se recogió agua en el aparato de Dean-Stark. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó hasta 110 °C y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente dando una suspensión blanca. El disolvente se eliminó bajo presión reducida dando un sólido blanco. Este material bruto se disolvió en un volumen mínimo de EtOAc caliente y la solución se dejó enfriar. El sólido blanco resultante se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de EtOAc y se secó dando el compuesto del epígrafe (1,89 g, 5,28 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN de  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO, 293 K):  $\delta$  0,94 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3 H) 0,96 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3 H) 1,54 – 1,76 (m, 6 H) 1,81 – 1,95 (m, 2 H) 2,05 – 2,20 (m, 1 H) 2,29 (s, 3 H) 3,85 – 3,90 (m, 1 H) 5,20 – 5,24 (m, 1 H) 7,11 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2 H) 7,47 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2 H) 8,23 (s ancho, 3 H).

Intermedio 25: 2-Amino-3-hidroxi-butanoato de 4-metilbencenosulfonato de (2S,3R)-isobutilo

20 A una suspensión de ácido (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-butanoico (2,5 g, 20,99 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico monohidratado (5,19 g, 27,3 mmol) en ciclohexano (100 ml) se añadió 2-metilpropan-1-ol (15,50 ml, 168 mmol). La mezcla de reacción se acopló a un condensador de Dean-Stark y se calentó a 130 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El líquido incoloro resultante se secó en un horno de vacío durante tres noches. Inicialmente, la recristalización se intentó usando EtOAc, pero la muestra quedó en solución y por tanto el disolvente se eliminó bajo presión reducida. La trituración en dietil éter de nuevo no dio resultado, por lo que la muestra (con éter todavía presente) se dejó reposar durante la noche abierta al aire, dejando una pipeta pasteur y espátula en la goma para intentar inducir cristalización. Se había formado una pequeña cantidad de sólido alrededor de la espátula y la pipeta, por lo que se intentó de nuevo la trituración en dietil éter y esta vez sí dio resultado. El sólido blanco resultante se separó por filtración y se secó en un horno de vacío dando el compuesto del epígrafe (2,2 g, 6,33 mmol, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO, 293 K):  $\delta$  0,92 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6 H) 1,21 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3 H) 1,82 – 1,99 (m, 1 H) 2,29 (s, 3 H) 3,92 – 4,00 (m, 3 H) 4,11 – 4,17 (m, 1 H) 7,11 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2 H) 7,48 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2 H) 8,23 (s ancho, 3 H).

Intermedio 26: 1-Aminociclobutanocarboxilato 4-metilbencenosulfonato de ciclopentilo

35 Se añadieron ácido 1-aminociclobutanocarboxílico (1,66 g, 14,42 mmol), ácido 4-metilbencenosulfónico monohidratado (3,57 g, 18,74 mmol) y ciclopentanol (10,16 g, 118 mmol) a ciclohexano (100 ml) y la mezcla de reacción se calentó hasta 130 °C. Se consiguió la disolución total y la mezcla de reacción se calentó a esta temperatura durante 3 días. El disolvente se evaporó debido a que el condensador no ajustaba apropiadamente. El sólido color pardo pálido resultante se recristalizó en EtOAc, se filtró, se lavó y se secó dando la sal de ácido tóxico del aminoácido de partida. Este material de partida recuperado (3,7726 g, 13,13 mmol), ciclopentanol (10,16 g, 118 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico monohidratado (0,823 g, 4,33 mmol) se añadieron a ciclohexano (100 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 5 días. La suspensión resultante se evaporó bajo presión reducida y se secó en un horno de vacío. El sólido se recristalizó en EtOAc caliente, se filtró, se lavó y se secó dando el compuesto del

epígrafe (3,31 g, 9,31 mmol, 65 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO, 293 K):  $\delta$  1,55 – 1,65 (m, 2 H) 1,65 – 1,77 (m, 4 H) 1,81 – 1,93 (m, 2 H) 1,97 – 2,05 (m, 2 H) 2,29 (s, 3 H) 2,30 – 2,39 (m, 2 H) 2,39 – 2,49 (m, 2 H) 5,21 – 5,25 (m, 1 H) 7,12 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2 H) 7,48 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2 H) 8,50 (s ancho, 3 H).

Intermedio 27: Ácido (2S,3S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-hidroxi-butanoico

- 5 A una solución agitada de ácido (2S,3S)-2-amino-3-hidroxi-butanoico (1 g, 8,39 mmol) y carbonato de potasio (2,90 g, 20,99 mmol) en agua (18 ml) se añadió a 0 °C carbonocloridato de bencilo (1,438 ml, 10,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla de reacción se lavó mediante  $\text{Et}_2\text{O}$  y la fase acuosa se acidificó hasta pH 0 mediante adición de HCl acuoso 2M. La solución blanco lechosa resultante se extrajo 3 veces mediante EtOAc, se concentró a vacío dando un aceite incoloro. Se añadió tolueno al aceite y se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe (1,80 g) como un aceite incoloro. CLEM (Sistema A):  $t_{\text{RET}} = 0,68$  min,  $\text{MH}^+ = 254$ .

Intermedio 28: 2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3S)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo

- 15 A una solución agitada de ácido (2S,3S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-hidroxi-butanoico (para una preparación véase el Intermedio 27, 0,920 g, 3,45 mmol) en DMF (5 ml) se añadió (S)-tetrahidrofuran-3-ol (2,343 ml, 34,5 mmol), EDC (0,794 g, 4,14 mmol), DIPEA (1,205 ml, 6,90 mmol), DMAP (0,417 g, 3,42 mmol) y 1-hidroxi-benzotriazol hidratado (0,634 g, 4,14 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche y la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con HCl 2M, se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se concentró a vacío dando un aceite incoloro. El aceite se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano:EtOAc (15 - 75 %). Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío dando el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. El rendimiento total de la reacción fue 46 %. CLEM (Sistema A):  $t_{\text{RET}} = 0,79$  min,  $\text{MH}^+ = 324$ .

Intermedio 29: Clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2S,3S)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo

- 25 A una suspensión negra desgasificada a vacío de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3S)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo (para una preparación véase el Intermedio 28 0,508 g, 1,571 mmol) y Pd al 10 %/C (0,167 g, 0,157 mmol) en etanol (20 ml) se añadió una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 5h 30 min, se hizo pasar a través de un cartucho de Celite, se concentró a vacío y se secó bajo una corriente de nitrógeno obteniendo un aceite color pardo. Se añadieron al aceite color pardo  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 ml) y HCl 1M en  $\text{Et}_2\text{O}$  (1,46 ml), se concentró bajo una corriente de nitrógeno y se secó a vacío dando el compuesto del epígrafe como un sólido color pardo. El compuesto se usó en esta pureza.

Intermedio 30: 2-Amino-4-metilpentanoato de (S)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo

- 30 Se añadió ácido tósico monohidratado (7,73 g, 40,6 mmol) a una suspensión agitada de L-leucina (4,1 g, 31,3 mmol) y (S)-(+)-3-Hidroxi-tetrahidrofuran-3-ilo (10 ml, 147 mmol) en ciclohexano (105 ml). La suspensión resultante se calentó a 110 °C con un aparato de Dean-Stark durante 2 días y se enfrió hasta temperatura ambiente con agitación. El sólido resultante se suspendió en más ciclohexano (100 ml), se filtró y se secó a vacío hasta un sólido pardo (18 g). El sólido se suspendió en tolueno (100 ml) y se calentó hasta 60 °C. La solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y los filtrados reunidos de los lavados de tolueno y ciclohexano se reunieron con el sólido filtrado. La suspensión resultante se lavó (3 x bicarbonato de sodio acuoso saturado, 1 x salmuera), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó a vacío hasta un aceite color pardo. El aceite se cargó en una SPE (sílice, 100 g) y eluyó con 0-5 % (amoníaco 2M en metanol) en DCM. Las fracciones que contenían producto limpias se evaporaron a vacío dando el compuesto del epígrafe (2,58 g) como un aceite color pardo claro. CLEM (Sistema C):  $t_{\text{RET}} = 0,49$  min,  $\text{MH}^+ = 202$

40 Intermedio 31: 2-Amino-3-hidroxi-butanoato de 4-metilbencenosulfonato de (2S,3R)-isopropilo

- 45 A una suspensión de ácido (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-butanoico (disponible comercialmente de, por ejemplo, Sigma Aldrich) (10 g, 84 mmol) en ciclohexano (100 ml), se añadió a temperatura ambiente 2-propanol (51,7 ml, 672 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico hidratado (20,76 g, 109 mmol). Se acopló un aparato de Dean-Stark y la mezcla de reacción se agitó a 105 °C durante 4 días. La mezcla de reacción se evaporó a vacío dando un aceite incoloro (53 g). El aceite se recristalizó en EtOAc (20 ml) obteniendo un sólido blanco (49 g). El sólido se secó en un horno de vacío durante la noche obteniendo el compuesto del epígrafe (31,9 g) como un sólido blanco céreo. El Intermedio es ~85 % puro, se usó a este nivel de pureza en posteriores reacciones. RMN de  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,20 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3 H), 1,25 (dd,  $J = 3,2, 6,4$  Hz, 6 H), 2,29 (s, 3 H), 3,82 – 3,92 (m, 1 H), 4,05 – 4,16 (m, 2 H), 5,02 (m, 1 H), 7,11 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2 H), 7,42 – 7,51 (m, 2 H), 8,20 (s ancho, 3 H).

50 Intermedio 31a: Clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo

- 55 Se disolvió en agua (200 ml) sal de ácido 4-metilbencenosulfonato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo (para un ejemplo de preparación véase el Intermedio 31) (90 g) y se basificó con solución saturada de carbonato de sodio (200 ml), luego se extrajo con diclorometano (5 x 200 ml) y la fase orgánica se secó y se evaporó a vacío dando un aceite amarillo pálido. El producto se disolvió en diclorometano y se añadió cloruro de hidrógeno 4,0M en dioxano (100 ml), luego la mezcla se agitó durante 1 hora, luego se evaporó a vacío y se secó en un horno de vacío durante la noche dando clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo (33,5 g, 169 mmol)

como un sólido cristalino incoloro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,44 (s ancho, 3H), 5,65 (d,  $J = 10$  Hz, 1H), 4,95-5,04 (m, 1H), 4,04 – 4,13 (m, 1H), 3,80 (d,  $J = 10$  Hz, 1H), 1,18-1,29 (m, 9H).

Intermedio 32: 2-Amino-3-hidroxi-butanoato de 4-metilbencenosulfonato de (2S,3R)-ciclobutilo

5 Se reunieron en ciclohexano (480 ml) ácido (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-butanoico (15 g, 126 mmol), ciclobutanol (72,6 g, 1007 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (31,1 g, 164 mmol) y se calentó hasta 140 °C durante cuatro  
 10 noches con un aparato de Dean-Stark acoplado. En total se eliminaron 8,4 ml de agua. La reacción se concentró a vacío. El residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O (115 ml) durante 2 horas. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con Et<sub>2</sub>O (~ 50 ml) luego se secó en un horno de vacío dando el compuesto del epígrafe (40,0064 g, 110 mmol) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,20 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3 H), 1,54 – 1,71 (m, 1 H), 1,71 – 1,88 (m, 1 H), 1,98 – 2,16 (m, 2 H), 2,23 – 2,38 (m, 5 H), 3,92 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1 H), 4,06 – 4,21 (m, 1 H), 4,98 – 5,06 (m, 1 H), 5,63 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1 H), 7,11 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2 H), 7,41 – 7,52 (m, 2 H), 8,21 (s ancho, 2 H).

Intermedio 33: 2-((Terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-(S)-sec-butilo

15 A una solución de ácido (2S,3R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-butanoico (2,95 g, 13,46 mmol) en DMF (10 ml) se añadió HOBt (2,473 g, 16,15 mmol), EDC (3,10 g, 16,15 mmol), DMAP (0,164 g, 1,346 mmol) y DIPEA (4,70 ml, 26,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 noches. La mezcla de reacción se  
 20 concentró bajo presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc (2 x 150 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (150 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 2M (150 ml) y salmuera (150 ml), se secó usando una frita hidrófoba y se evaporó bajo presión reducida. La muestra se cargó en DCM y se purificó por SPE (sílice, 100 g) usando un gradiente de 0-100 % de EtOAc en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (2,0 g, 7,26 mmol) como una goma incolora. CLEM (Sistema B):  $t_{\text{RET}} = 1,01$  min,  $M\text{H}^+ = 276$

Intermedio 34: Clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-(S)-sec-butilo

25 A una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-(S)-sec-butilo (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 33, 2,0 g, 7,26 mmol) en 1,4-dioxano (16 ml) se añadió ácido clorhídrico 4M en 1,4-dioxano (4,41 ml, 145 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de  
 30 reacción se evaporó bajo presión reducida. El material se disolvió en 1,4-dioxano (4 ml) y se añadió ácido clorhídrico 4M en 1,4-dioxano (4,41 ml, 145 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 noches. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (1,5 g, 7,09 mmol) como una goma color pardo claro. RMN de  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO): 0,89 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 1,22 (s, 3H), 1,23 (s, 3 H), 1,53 – 1,65 (m, 2 H), 3,87 (d,  $J = 3,8$  Hz, 1 H), 4,10 – 4,17 (m, 1 H), 4,81 – 4,91 (m, 1 H), 5,50 – 5,73 (s ancho, 1 H), 8,36 (s ancho, 3 H).

Intermedio 35: Clorhidrato de 2-aminobutanoato de (2S)-tetrahidrofuran-3-ilo

35 Una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)butanoato de (2S)-tetrahidrofuran-3-ilo (para una preparación véase el Intermedio 36, 3,0 g, 10,98 mmol) en dioxano (5 ml) se trató con cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (10 ml, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se  
 40 destiló azeotrópicamente con tolueno (x3) dando el compuesto del epígrafe (1,87 g, 8,92 mmol, 81 % de rendimiento), como un sólido incoloro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,55 (s ancho, 3H), 5,32-5,38 (m, 1H), 3,92-3,96 (m, 1H), 3,70-3,84 (m, 4H), 2,13-2,24 (m, 2H), 1,88-2,00 (m, 1H), 1,78-1,87 (m, 1H), 0,92 (t,  $J = 12,0$  Hz, 3H).

Intermedio 36: 2-((Terc-butoxicarbonil)amino)butanoato de (2S)-tetrahidrofuran-3-ilo

40 Una mezcla de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)butanoico (2,5 g, 12,3 mmol), diisopropiletilamina (3,18 g, 4,3 ml, 24,6 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (2,26 g, 14,76 mmol), EDC (2,83 g, 14,76 mmol) y tetrahidrofuran-3-ol (10,84 g, 9,97 ml, 123 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (50 ml). La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico  
 45 1M (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó dando el compuesto del epígrafe (3,07 g, 11,23 mmol, 91 % de rendimiento), como un aceite incoloro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 5,30-5,34 (m, 1H), 5,00-5,04 (m, 1H), 4,16-4,22 (m, 1H), 3,92-3,94 (m, 1H), 2,12-2,22 (m, 1H), 1,93-2,03 (m, 1H), 1,78-1,84 (m, 1H), 1,60-1,69 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,92 (t,  $J = 12,0$  Hz, 3H).

Intermedio 37: Clorhidrato de 2-aminobutanoato de (2S)-1-metoxipropan-2-ilo.

50 Una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)butanoato de (2S)-1-metoxipropan-2-ilo (para una preparación véase el Intermedio 38, 2,98 g, 10,82 mmol) en dioxano (5 ml) se trató con cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (10 ml, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (x3) dando clorhidrato de 2-aminobutanoato de (2S)-1-metoxipropan-2-ilo (2,13 g, 10,06 mmol, 93 % de rendimiento) como un aceite color pardo claro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,64 (s ancho, 3H), 5,04-5,13 (m, 1H), 3,89-3,93 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,25 (d,  $J = 10,0$  Hz, 2H), 1,79-1,90 (m, 2H), 1,18  
 55 (dd,  $J = 12$  Hz, 4 Hz, 3H), 0,93 (dt,  $J = 10,0$  Hz, 4 Hz, 3H).



Intermedio 38: 2-((Terc-butoxicarbonil)amino)butanoato de (2S)-1-metoxipropan-2-ilo

Una mezcla de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)butanoico (2,5 g, 12,3 mmol), diisopropiletilamina (3,18 g, 4,3 ml, 24,6 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (HOBt) (2,26 g, 14,76 mmol), EDC (2,83 g, 14,76 mmol) y 1-metoxi-2-propanol (11,09 g, 12,02 ml, 123 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (50 ml). La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1M (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó dando el compuesto del epígrafe (2,98 g, 10,82 mmol, 88 % de rendimiento), como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 5,05-5,15 (m, 2H), 4,20-4,30 (m, 1H), 3,37-3,48 (m, 2H), 3,34 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,64-1,72 (m, 1H), 1,78-1,84 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,22-1,27 (m, 3H), 0,89-0,96 (m, 3H).

10 Intermedio 39: 2-((Terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo

A una solución de ácido (2S,3R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-butanoico (5 g, 22,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (22,5 ml) se añadió diisopropiletilamina (7,97 ml, 45,6 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (4,19 g, 27,4 mmol), EDC (5,25 g, 27,4 mmol), DMAP (0,28 g, 2,26 mmol) y (S)-tetrahidrofuran-3-ol (18,3 ml, 228 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 72 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (200 ml) e hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (200 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con HCl 2M acuoso (160 ml), agua (160 ml) y salmuera (160 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó dando el producto bruto como un aceite transparente. El aceite se disolvió en diclorometano (2 ml) y se cargó sobre 2 x 100 g columna de gel de sílice SNAP. El material bruto sobre sílice se purificó por Biotage SP4 usando un gradiente de 10 - 50 % de acetato de etilo en ciclohexano durante 24 VC. Las fracciones que contenían producto puro se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida y luego se secó bajo alto vacío durante la noche proporcionando 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo (2,81 g, 9,42 mmol, 41 % de rendimiento) como una goma transparente. RMN de <sup>1</sup>H δ(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 5,38 (1H, t, J=5,4 Hz), 5,29 (1H, d, J=7,7 Hz), 4,36 - 4,27 (1H, m), 4,23 (1H, d, J=8,5 Hz), 3,98 - 3,81 (4H, m), 2,25 - 2,13 (1H, m), 2,10 - 2,01 (1H, m), 1,64 (1H, s ancho), 1,46 (9H, s), 1,26 (3H, d, J=6,6 Hz).

25 Intermedio 40: Clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo

A una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo (para una preparación véase el Intermedio 39, 570 mg, 1,97 mmol) en 1,4-dioxano (5,5 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido clorhídrico (4 M en dioxano) (1,97 ml, 7,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción (controlada por TLC) mostró conversión, pero no completa. Se añadió una porción adicional de ácido clorhídrico (4 M en dioxano) (1,97 ml, 7,88 mmol) y se agitó durante 6 h. Se añadió de nuevo ácido clorhídrico (4 M en dioxano) (1,97 ml, 7,88 mmol), se agitó durante 2 h y se dejó reposar durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el producto se secó luego en el horno de vacío proporcionando clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo (470 mg, 1,979 mmol, 100 % de rendimiento) como una goma amarilla. RMN de <sup>1</sup>H δ(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 8,46 (3H, s ancho), 5,66 (1H, s ancho), 5,35 (1H, td, J=4,2, 2,3 Hz), 4,17 - 4,08 (1H, m), 3,89 (1H, d, J=3,8 Hz), 3,85 - 3,69 (4H, m), 2,24 - 2,13 (1H, m), 2,00 - 1,91 (1H, m), 1,22 (3H, d, J=6,6 Hz).

Intermedio 41: Clorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (2S)-1-metoxipropan-2-ilo

Una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (2S)-1-metoxipropan-2-ilo (para una preparación véase el Intermedio 42, 3,13 g, 10,82 mmol) en dioxano (5 ml) se trató con cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (10 ml, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (x3) dando el compuesto del epígrafe (1,84 g, 8,15 mmol, 75 % de rendimiento) como un aceite color pardo claro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,64 (s ancho, 3H), 5,05-5,15 (m, 1H), 3,78-3,81 (m, 1H), 3,33-3,43 (m, 2H), 3,23-3,25 (m, 3H), 2,15-2,24 (m, 1H), 1,19 (dd, J = 12 Hz, 4 Hz, 3H), 0,98-1,02 (m, 3H), 0,94 (dd, J = 10,0 Hz, 3 Hz, 3H).

Intermedio 42: 2-((Terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (2S)-1-metoxipropan-2-ilo

45 Una mezcla de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (2,5 g, 11,51 mmol), diisopropiletilamina (2,97 g, 4,02 ml, 23,01 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (2,12 g, 13,84 mmol), EDC (2,65 g, 13,81 mmol) y 1-metoxipropan-2-ol (10,37 g, 11,25 ml, 115 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (50 ml). La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1M (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó dando el compuesto del epígrafe (3,13 g, 10,82 mmol, 94 % de rendimiento), como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 5,00-5,15 (m, 2H), 4,16-4,22 (m, 1H), 3,34-3,47 (m, 2H), 3,30-3,33 (m, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,21 (d, J = 12 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 12 Hz, 3H), 0,84-0,88 (m, 3H).

Intermedio 43: Clorhidrato de 2-amino-3,3-dimetilbutanoato de (2S)-1-metoxipropan-2-ilo

55 Se añadió cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (10 ml, 40 mmol) a 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoato de (2S)-1-metoxipropan-2-ilo (para una preparación véase el Intermedio 44, 2,6 g, 8,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (x3) dando el compuesto del epígrafe (1,83 g, 7,63 mmol, 89 % de rendimiento) como un aceite amarillo

pálido. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,55 (s ancho, 3H), 5,05-5,16 (m, 1H), 3,32-3,45 (m, 3H), 3,23-3,25 (m, 3H), 1,19 (m, 3H), 1,02 (s, 9H).

Intermedio 44: 2-((Terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoato de (2S)-1-metoxipropan-2-ilo

5 Una mezcla de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoico (2,5 g, 10,8 mmol), diisopropilamina (2,79 g, 3,78 ml, 21,6 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (1,99 g, 12,97 mmol), EDC (2,49 g, 12,97 mmol) y 1-metoxipropan-2-ol (9,74 g, 10,57 ml, 108 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y  $\text{NaHCO}_3$  saturado (50 ml). La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1M (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó dando el compuesto del epígrafe (2,65 g, 8,73 mmol, 81 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 5,08-5,18 (m, 2H), 4,04-4,11 (m, 1H), 3,32-3,48 (m, 5H), 1,43 (s, 9H), 1,23 (d,  $J = 12$  Hz, 3H), 0,97 (s, 9H).

Intermedio 45: Clorhidrato de 2-amino-3,3-dimetilbutanoato de (2S)-tetrahidrofuran-3-ilo

15 Se añadió cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (10 ml, 40 mmol) a 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoato de (2S)-tetrahidrofuran-3-ilo (para una preparación véase el Intermedio 46, 2,6 g, 8,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (x3) dando el compuesto del epígrafe (1,78 g, 7,49 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido higroscópico incoloro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,58 (s ancho, 3H), 5,33-5,37 (m, 1H), 3,65-3,84 (m, 5H), 2,12-2,22 (m, 1H), 1,94-2,03 (m, 1H), 1,01 (s, 9H).

Intermedio 46: 2-((Terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoato de (2S)-tetrahidrofuran-3-ilo

20 Una mezcla de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoico (2,5 g, 10,8 mmol), diisopropilamina (2,79 g, 3,78 ml, 21,6 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (1,99 g, 12,97 mmol), EDC (2,49 g, 12,97 mmol) y tetrahidrofuran-3-ol (9,52 g, 8,76 ml, 123 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y  $\text{NaHCO}_3$  saturado (50 ml). La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1M (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó dando el compuesto del epígrafe (2,7 g, 8,96 mmol, 83 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 5,30-5,35 (m, 1H), 5,05-5,12 (m, 1H), 3,79-4,09 (m, 4H), 1,97-2,22 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 0,97 (s, 9H).

Intermedio 47: Clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-3-metilbutanoato de (2S)-tetrahidrofuran-3-ilo

30 Una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-3-metilbutanoato de (2S)-tetrahidrofuran-3-ilo (para una preparación véase el Intermedio 48, 320 mg, 1,05 mmol) en dioxano (2 ml) se trató con cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (2 ml, 8 mmol). Las mezclas de reacción se agitaron a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se trituró con dietil éter, se formó una goma. El líquido sobrenadante se separó por decantación y el disolvente residual se evaporó dando el compuesto del epígrafe (250 mg, 1,043 mmol, 99 % de rendimiento) como una espuma incolora. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,41 (s ancho, 3H), 5,49-5,56 (m, 1H), 5,32-5,38 (m, 1H), 3,70-3,85 (m, 5H), 2,11-2,23 (m, 1H), 1,93-2,02 (m, 1H), 1,29-1,34 (m, 3H), 1,16-1,19 (m, 3H).

Intermedio 48: 2-((Terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-3-metilbutanoato de (2S)-tetrahidrofuran-3-ilo

35 Una solución de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-3-metilbutanoico (250 mg, 1,072 mmol) en tetrahidrofuran-3-ol (5 ml) se trató con trifetilfosfina (309 mg, 1,18 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (238 mg, 229  $\mu\text{l}$ , 1,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se añadió tetrahidrofuran-3-ol (472 mg, 434  $\mu\text{l}$ , 5,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (15 ml). La solución se lavó con agua (2x10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía [40 % de acetato de etilo/hexano] dando el compuesto del epígrafe (142 mg, 0,468 mmol, 43,7 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 5,33-5,44 (m, 2H), 4,14-4,20 (m, 1H), 3,83-3,97 (m, 4H), 2,13-2,25 (m, 1H), 2,00-2,12 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,26-1,29 (m, 6H).

Intermedio 49: Clorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo

45 Una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo (para una preparación véase el Intermedio 50, 2,73 g, 9,50 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se trató con cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evaporó. El intento de trituración con dietil éter no dio un sólido. El disolvente se evaporó dando el compuesto del epígrafe (1,98 g, 8,85 mmol, 93 % de rendimiento) como un aceite incoloro. La muestra solidificó en reposo a temperatura ambiente durante varios días. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,69 (s ancho, 3H), 5,32-5,37 (m, 1H), 3,70-3,84 (m, 5H), 2,12-2,24 (m, 2H), 1,93-2,02 (m, 1H), 0,99 (t,  $J = 12$  Hz, 3H), 0,94 (t,  $J = 12$  Hz, 3H).

Intermedio 50: 2-((Terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo

Una mezcla de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (2,5 g, 11,51 mmol), diisopropilamina (2,97

g, 4,02 ml, 23,01 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (HOBt) (2,12 g, 13,84 mmol), EDC (2,65 g, 13,81 mmol) y (S)-tetrahidrofuran-3-ol (5,07 g, 3,91 ml, 57,5 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (50 ml). La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1M (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó dando el compuesto del epígrafe (2,73 g, 9,50 mmol, 83 % de rendimiento), como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 5,30-5,35 (m, 1H), 4,90-5,04 (m, 1H), 4,16-4,20 (m, 1H), 3,75-3,93 (m, 4H), 2,08-2,22 (m, 2H), 1,98-2,07 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,95 (t, J = 12 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 12 Hz, 3H).

#### Intermedio 51: Clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-3-metilbutanoato de (S)-ciclopentilo

Una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-3-metilbutanoato de (S)-ciclopentilo (para una preparación véase el Intermedio 52, 330 mg, 1,09 mmol) en acetato de etilo (2 ml) se trató con 4M HCl en dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó. El intento de trituración con hexano/dietil éter no proporcionó producto puro. El compuesto se disolvió en metanol y se cargó sobre una columna SCX. La columna se lavó con metanol luego eluyó con amoníaco 2M en metanol. Las fracciones de NH<sub>3</sub>/metanol se evaporaron. El residuo se disolvió en dietil éter (5 ml) y la solución se trató con cloruro de hidrógeno 1M en dietil éter (0,5 ml). El disolvente se evaporó dando el compuesto del epígrafe (258 mg, 1,085 mmol, 99 % de rendimiento) como una goma incolora higroscópica. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,33 (s ancho, 3H), 5,50-5,54 (m, 1H), 5,17-5,23 (m, 1H), 3,68-3,77 (m, 1H), 3,30-3,37 (m, 1H), 1,78-1,89 (m, 2H), 1,53-1,74 (m, 5H), 1,17 (s, 6H).

#### Intermedio 52: 2-((Terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-3-metilbutanoato de (S)-ciclopentilo

Una solución de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-3-metilbutanoico (500 mg, 2,14 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se trató con trifetilfosfina (618 mg, 2,36 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (477 mg, 458 µl, 2,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos luego se añadió ciclopentanol (923 mg, 973 µl, 10,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml). La solución se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), ácido clorhídrico 1M (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó y evaporó. El residuo se sometió a cromatografía [30 % de acetato de etilo/hexano] dando el compuesto del epígrafe (330 mg, 1,095 mmol, 51,1 % de rendimiento) como un sólido gomoso incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6,48 (s ancho, 1H), 5,20-5,43 (m, 1H), 4,93-5,01 (m, 1H), 4,05-4,36 (m, 1H), 1,50-1,88 (m, 6H), 1,45 (s, 6H), 1,23-1,27 (m, 9H).

#### Intermedio 53: Clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-3-metilbutanoato de (2S)-1-metoxipropan-2-ilo

Una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-3-metilbutanoato de (2S)-1-metoxipropan-2-ilo (para una preparación véase el Intermedio 54, 480 mg, 1,57 mmol) en acetato de etilo (2 ml) se trató con HCl 4M en dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó. El compuesto se disolvió en metanol y se cargó sobre una columna SCX. La columna se lavó con metanol y luego eluyó con amoníaco 2M en metanol. Las fracciones de NH<sub>3</sub>/metanol se evaporaron. El residuo se disolvió en dietil éter (5 ml) y la solución se trató con cloruro de hidrógeno 1M en dietil éter (0,5 ml). El disolvente se evaporó dando el compuesto del epígrafe (315 mg, 1,303 mmol, 83 % de rendimiento) como una goma incolora higroscópica. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,27 (s ancho, 3H), 5,48-5,54 (m, 1H), 5,06-5,16 (m, 1H), 3,74-3,82 (m, 1H), 3,38-3,47 (m, 1H), 3,27 y 3,25 (2 x s, 3H), 1,36 y 1,32 (2 x s, 3H), 1,20 (d, J = 8 Hz, 3H), 1,17 y 1,14 (2 x s, 3H).

#### Intermedio 54: 2-((Terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-3-metilbutanoato de (2S)-1-metoxipropan-2-ilo

Una solución de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-3-metilbutanoico (500 mg, 2,14 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se trató con trifetilfosfina (618 mg, 2,36 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (477 mg, 458 µl, 2,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se añadió 1-metoxipropan-2-ol (966 mg, 1,05 ml, 10,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml). La solución se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), ácido clorhídrico 1M (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó y evaporó. El residuo se sometió a cromatografía [40 % de acetato de etilo/hexano]. Se añadió hexano (10 ml) al producto y se agitó durante 30 minutos. El sólido se separó por filtración, se lavó con hexano y se secó dando el compuesto del epígrafe (487 mg, 1,595 mmol, 74,4 % de rendimiento), como un sólido incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 5,16-5,43 (m, 1H), 4,10-4,30 (m, 1H), 2,38-2,50 (m, 2H), 3,35 y 3,37 (2 x s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,25-1,29 (m, 12H).

#### Intermedio 55: 2-Amino-2-ciclopropilacetato de (S)-ciclopentilo

Se añadió piperidina 20 v/v en DMF (1 ml) a una solución de 2-(((9H-fluoren-9-yl)metoxi)carbonil)amino)-2-ciclopropilacetato de (S)-ciclopentilo (para una preparación véase el Intermedio 56, 240 mg, 0,59 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (2x10 ml), se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en metanol y se cargó sobre una columna SCX. La columna se lavó con metanol (3 VC) y luego eluyó con amoníaco 2M en metanol (5VC). La fracción de amoníaco/MeOH se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano (2 ml). Se añadió cloruro de hidrógeno 1,0M en dietil éter (1 ml). El disolvente se evaporó y el residuo se trituró con dietil éter dando un sólido. El sólido se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y la solución se lavó con

NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera. La fase orgánica se secó y evaporó. El residuo se sometió a cromatografía [0-4 % de metanol/diclorometano] dando el compuesto del epígrafe (43 mg, 0,235 mmol, 39,6 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 5,18-5,25 (m, 1H), 2,78-2,82 (m, 1H), 1,80-1,93 (m, 2H), 1,56-1,78 (m, 6H), 0,93-1,03 (m, 1H), 0,41-0,58 (m, 2H), 0,27-0,34 (m, 1H).

5 Intermedio 56: 2-(((9H-Fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-2-ciclopropilacetato de (S)-ciclopentilo

Se añadió dicitohexilcarbodiimida (147 mg, 0,711 mmol) a una solución agitada de ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-2-ciclopropilacético (200 mg, 0,593 mmol) en ciclopentanol (2 ml, gran exceso). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera. Se secó y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía [10-30 % de acetato de etilo/hexano] dando el compuesto del epígrafe (246 mg, 0,607 mmol, 102 % de rendimiento) como un sólido incoloro. CLEM (Sistema A): t<sub>RET</sub> = 1,42 min; MH<sup>+</sup> 406.

Intermedio 57: 2-Amino-3-ciclopropilpropanoato de (S)-ciclopentilo

Se añadió piperidina 20 v/v en DMF (1 ml) a 2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-ciclopropilpropanoato de (S)-ciclopentilo (para una preparación véase el Intermedio 58, 270 mg, 0,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (2x10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó y evaporó. El residuo se sometió a cromatografía [0-4 % de metanol/diclorometano] dando el compuesto del epígrafe (48 mg, 0,243 mmol, 37,8 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 5,11-5,18 (m, 1H), 3,42-3,46 (m, 1H), 3,24-3,28 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 1H), 1,45-1,77 (m, 8H), 0,65-0,75 (m, 1H), 0,38-0,46 (m, 2H), 0,04-0,08 (m, 2H).

Intermedio 58: 2-(((9H-Fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-ciclopropilpropanoato de (S)-ciclopentilo

Se añadió ciclopentanol (2 ml, gran exceso) a ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-ciclopropilpropanoico (250 mg, 0,711 mmol). La mezcla se agitó y se trató con *N*-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ) (211 mg, 0,854 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera. Se secó y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía [10-30 % de acetato de etilo/hexano] dando el compuesto del epígrafe (270 mg, 0,644 mmol, 90 % de rendimiento).

CLEM (Sistema A): t<sub>RET</sub> = 1,45 min; MH<sup>+</sup> 420.

Intermedio 59: 2-Amino-3-ciclopropilpropanoato de (R)-ciclopentilo

Se añadió piperidina 20 v/v en DMF (1 ml) a 2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-ciclopropilpropanoato de (R)-ciclopentilo (para una preparación véase el Intermedio 60, 258 mg, 0,615 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (2x10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó y evaporó. El residuo se sometió a cromatografía [0-4 % metanol/diclorometano] dando el compuesto del epígrafe (59 mg, 0,299 mmol, 48,6 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 5,11-5,18 (m, 1H), 3,42-3,46 (m, 1H), 3,24-3,28 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 1H), 1,45-1,77 (m, 8H), 0,65-0,75 (m, 1H), 0,38-0,46 (m, 2H), 0,04-0,08 (m, 2H).

Intermedio 60: 2-(((9H-Fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-ciclopropilpropanoato de (R)-ciclopentilo

Se añadió ciclopentanol (2 ml, gran exceso) a ácido (R)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-ciclopropilpropanoico (250 mg, 0,711 mmol). La mezcla se agitó y trató con *N*-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ) (211 mg, 0,854 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera. Se secó y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía [10-30 % de acetato de etilo/hexano] dando el compuesto del epígrafe (258 mg, 0,615 mmol, 86 % de rendimiento) como un aceite incoloro. CLEM (Sistema A): t<sub>RET</sub> = 1,45 min; MH<sup>+</sup> 420.

Intermedio 61: Clorhidrato de 2-aminopropanoato de (S)-ciclopentilo

Se disolvió 2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoato de (S)-ciclopentilo (para una preparación véase el Intermedio 62, 4,145 g, 16,11 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) y luego se añadió a la mezcla cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (25 ml, 100 mmol) y el matraz se agitó a 25 °C durante 18h. El disolvente se eliminó a vacío. El producto se suspendió en acetato de etilo y el disolvente se evaporó (x4) hasta que se identificó un sólido blanco como el compuesto del epígrafe (2,801 g, 14,46 mmol, 90 % de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ ppm 5,28-5,34 (m, 1H), 4,00-4,08 (q, *J* = 8 Hz, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H), 1,64-1,84 (m, 6H), 1,52 (d, *J* = 8Hz, 3H).

Intermedio 62: 2-((Terc-butoxicarbonil)amino)propanoato de (S)-ciclopentilo

Se disolvió ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (5 g, 26,4 mmol) y ciclopentanol (24,01 ml, 264 mmol)

en tolueno (250 ml). Luego se añadió a la mezcla de reacción 2-(tributifosforaniliden)acetonitrilo (14,46 ml, 52,9 mmol) y se llevó a reflujo durante 60 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. A continuación se añadieron 100 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción. Luego se lavó, primero con 250 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio y en segundo lugar con 250 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y seguidamente se eliminó el disolvente a vacío. El sólido se disolvió entonces en MeOH y se hizo pasar a través de una columna SCX de 100g. La columna se lavó primero con metanol y a continuación con NH<sub>3</sub> en MeOH. Según la TLC, se encontró que el producto deseado estaba en la primera fase metanólica. El disolvente se eliminó obteniendo un aceite amarillo pálido, que se sometió a cromatografía [0-30 % de acetato de etilo en ciclohexano]. Las fracciones apropiadas se reunieron y el disolvente se eliminó dando el compuesto del epígrafe (4,145 g, 16,11 mmol, 61,0 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ ppm 5,13-5,19 (m, 1H), 4,00-4,13 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 5H), 1,43 (s, 9H), 1,31 (d, *J* = 8 Hz, 3H).

#### Intermedio 63: Clorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(S)-1-metoxipropan-2-ilo

Se disolvió 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-(S)-1-metoxipropan-2-ilo (para una preparación véase el Intermedio 64, 1,2 g, 4,15 mmol) en acetato de etilo (2 ml), la solución se trató con cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó dando el compuesto del epígrafe (725 mg, 3,21 mmol, 77 % de rendimiento) como una goma incolora. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,80 (s ancho, 3H), 5,19-5,27 (m, 1H), 3,39-3,53 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,43-2,53 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 8 Hz, 3H), 1,13-1,18 (m, 6H).

#### Intermedio 64: 2-((Terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-(S)-1-metoxipropan-2-ilo

Una mezcla de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (1,0 g, 4,60 mmol), diisopropiletilamina (1,19 g, 1,608 ml, 9,21 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (846 mg, 5,52 mmol), EDC (1,06 g, 5,53 mmol) y (S)-1-metoxipropan-2-ol (1,037 g, 1,127 ml, 11,5 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml). La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1M (15 ml), agua (15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó dando el compuesto del epígrafe (1,23 g, 4,25 mmol, 92 % de rendimiento), como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 5,13-5,19 (m, 1H), 5,06-5,10 (m, 1H (NH?)), 4,19-4,23 (m, 1H), 3,36-3,46 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,10-2,18 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,23-1,27 (m, 3H), 0,88-1,02 (m, 6H).

#### Intermedio 65: 2-Amino-3-metilbutanoato 4-metilbencenosulfonato de (S)-isopropilo

Se disolvieron ácido (S)-2-amino-3-metilbutanoico (2,5 g, 21,34 mmol), ácido tósico (5,28 g, 27,7 mmol) y propan-2-ol (15 ml, 196 mmol) en ciclohexano (100 ml) y se calentó hasta 130 °C durante 22 horas. La solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente momento en el cual precipitó un sólido blanco. Esta mezcla se filtró a vacío y el sólido se lavó varias veces con hexano. El sólido se colocó entonces en un horno de vacío a 40 °C durante 3 horas. Este sólido se añadió a continuación a ciclohexano (100 ml) junto con ácido tósico (1,76 g, 9,2mmol) y propan-2-ol (3,94 g, 65,3mmol). La mezcla se calentó a continuación hasta 130 °C durante 20 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró por gravedad. El sólido blanco se colocó entonces en un horno de vacío a 40 °C durante 24 horas dando el compuesto del epígrafe (5,977 g, 18,09 mmol, 85 % de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,24 (s ancho, 3H), 7,48 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 4,99-5,09 (m, 1H), 3,85-3,91 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,09-2,19 (m, 1H), 1,23-1,28 (m, 6H), 0,94-1,00 (m, 6H).

#### Intermedio 66: 2-Amino-3-metoxipropanoato de (S)-isobutilo, clorhidrato

Se añadió paladio al 10 % sobre carbón, pasta acuosa al 50 % (350 mg, 20 % en peso) a una solución agitada de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metoxipropanoato de (S)-isobutilo (para una preparación véase el Intermedio 67, 1,75 g, 5,66 mmol) y formiato de amonio (1,78 g, 28,3 mmol) en isopropanol (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de "Celite". El disolvente se evaporó del filtrado. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 1M en dietil éter (6,0 ml, 6 mmol). El disolvente se evaporó y el residuo se trituró con dietil éter dando el compuesto del epígrafe (840 mg, 3,97 mmol, 70,1 % de rendimiento), como un sólido amarillo pálido. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,68 (s ancho, 3H), 4,32 (s ancho, 1H), 4,01-4,06 (m, 1H), 3,88-3,94 (m, 1H), 1,92 (heptuplete, *J* = 8 Hz, 1H), 0,91 (d, *J* = 8 Hz, 6H).

#### Intermedio 67: 2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-metoxipropanoato de (S)-isobutilo

Una mezcla de ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metoxipropanoico (1,6 g, 6,32 mmol), *N*-etil morfolina (1,45 g, 1,60 ml, 12,64 mmol), *N*-hidroxibenzotriazol hidratado (1,16 g, 7,58 mmol), EDC (1,45 g, 7,58 mmol) y isobutanol (2,34 g, 2,92 ml, 31,6 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (25 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con ácido clorhídrico 2M, agua y salmuera. La fase orgánica se secó y evaporó. El residuo se sometió a destilación azeotrópica con tolueno dando el compuesto del epígrafe (1,81 g, 5,85 mmol, 93 % de rendimiento), como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,15-7,40 (m, 5H), 5,6—5,65 (m, 1H, (NH?)), 5,14 (s, 2H), 4,47-4,52 (m, 1H), 3,89-4,04 (m, 2H), 3,81-3,87 (m, 1H), 3,61-3,68 (m, 1H), 1,96 (heptuplete, *J* = 8 Hz, 1H), 0,94 (d, *J* = 8 Hz, 6H).

Intermedio 68: Ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metoxipropanoico

Etapa i).

Ref: Tetrahedron Asymmetry 9(1988)3841.

5 Una mezcla de Z-Ser-OH (1,0 g, 4,18 mmol), óxido de plata(I) (4,84 g, 20,9 mmol) y yodometano (5,93 g, 2,61 ml, 41,8 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de "Celite" y el disolvente se evaporó del filtrado dando el producto de la etapa i) como un aceite amarillo claro.

Etapa ii).

10 El producto de la Etapa i) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (5 ml). La solución se trató con solución de hidróxido de litio 1M (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El metanol y THF se evaporaron. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico 2M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Los extractos reunidos se secaron y evaporaron dando el compuesto del epígrafe (869 mg, 3,43 mmol, 82 % de rendimiento), como una goma incolora. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,75$  min;  $MH^+ 254$ .

Intermedio 69: 2-Amino-4-clorobutanoato de (S)-isopropilo

15 Se añadió cloruro de tionilo (2,0 g, 1,23 ml, 16,8 mmol) a una solución agitada de L-homoserina (1,0 g, 8,4 mmol) en isopropanol (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se evaporó. El residuo se trituró con dietil éter dando una mezcla. El sólido se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (25 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x25 ml). Los orgánicos reunidos se secaron y evaporaron dando el compuesto del epígrafe (160 mg, 0,891 mmol, 10,61 % de rendimiento), como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 5,03 (heptuplete,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,63-3,77 (m, 2H), 3,55-3,59 (m, 1H), 2,14-2,23 (m, 1H) 1,84-1,95 (m, 1H), 1,25 (d,  $J = 8$  Hz, 3H), 1,23 (d,  $J = 8$  Hz, 3H).

Intermedio 70: (4-(Etilamino)-3-nitrofenil)metanol

25 Se disolvieron (4-fluoro-3-nitrofenil)metanol (500 mg, 2,92 mmol), etanamina al 70 % en agua (286  $\mu$ l, 2,92 mmol) y DIPEA (1531  $\mu$ l, 8,77 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage Initiator usando la posición inicial de alta absorción en 120 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (25 ml) y solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (25 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2x25 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida. La muestra bruta se cargó en diclorometano y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (50 g sílice) usando un gradiente de 0-5 % de diclorometano-amoniaco 2M en metanol durante 10 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (4-(etilamino)-3-nitrofenil)metanol (524,3 mg, 2,67 mmol, 91 % de rendimiento) como un sólido naranja. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,80$  min;  $MH^+ 197$ . RMN de <sup>1</sup>H  $\delta$ (400 MHz, D6-DMSO): 1,22, (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 3,34-3,42, (m, 2H), 4,39, (d,  $J = 5$  Hz, 2H), 5,18, (t,  $J = 6$  Hz, H), 7,03, (d,  $J = 9$  Hz, H), 7,48, (dd,  $J = 6$  Hz,  $J = 3$  Hz, H), 7,98 – 8,01, (m, H), 8,02 – 8,07, (m, H).

35 Los siguientes Intermedios se prepararon de una forma similar al Intermedio 70 usando las aminas disponibles comercialmente apropiadas:  
(En las tablas, los detalles del sistema de CLEM usado, tiempo de retención ( $t_{RET}$ ),  $MH^+$ , rendimiento de la reacción y % de rendimiento se proporcionan para cada Intermedio).

<b>Intermedio 71:</b> (4-(metilamino)-3-nitrofenil)metanol (preparado a partir de: (4-fluoro-3-nitrofenil)metanol (disponible comercialmente)) Sistema A, 0,64 min, $MH^+ = 183$ ; Rendimiento: 2,25 g, 106 % (>100 % rendimiento debido a impurezas)
<b>Intermedio 72:</b> (4-(isopropilamino)-3-nitrofenil)metanol (preparado a partir de: (4-fluoro-3-nitrofenil)metanol (disponible comercialmente)) Sistema A, 0,87 min, $MH^+ = 211$ ; Rendimiento: 2,49 g, 101 % (>100 % de rendimiento debido a trazas de disolvente presentes en el producto)
<b>Intermedio 73:</b> (S)-(3-nitro-4-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)fenil)metanol (preparado a partir de: (4-fluoro-3-nitrofenil)metanol (disponible comercialmente)) Sistema B, 0,80 min, $MH^+ = 253$ ; Rendimiento: 1,90 g, 92 %
<b>Intermedio 74:</b> (R)-(3-nitro-4-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)fenil)metanol (preparado a partir de: (4-fluoro-3-nitrofenil)metanol (disponible comercialmente)) Sistema B, 0,80 min, $MH^+ = 253$ ; Rendimiento: 1,99 g, 96 %
<b>Intermedio 75:</b> (4-nitro-3-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)metanol (preparado a partir de: (3-fluoro-4-nitrofenil)metanol (disponible comercialmente)) Sistema B, 0,81 min, $MH^+ = 267$ Rendimiento; 9,42 g, 121 % (La muestra contenía impurezas, se usó a continuación sin purificación posterior)
<b>Intermedio 76:</b> (rac)-(4-(((1,4-dioxano-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)metanol (preparado a partir de: (4-fluoro-3-nitrofenil)metanol (disponible comercialmente)) Sistema B, 0,70 min, $MH^+ = 269$ Rendimiento: 1,96 g, 53 %

(continuación)

<b>Intermedio 78:</b> (S)-(3-((1-metoxipropan-2-il)amino)-4-nitrofenil)metanol (preparado a partir de: (3-fluoro-4-nitrofenil)metanol (disponible comercialmente)) Sistema A, 0,80 min, MH <sup>+</sup> = 241 Rendimiento:494 mg, 23 %
<b>Intermedio 79:</b> (S)-(4-nitro-3-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)fenil)metanol (preparado a partir de: (3-fluoro-4-nitrofenil)metanol (disponible comercialmente)) Sistema A, 0,87 min, MH <sup>+</sup> = 253; Rendimiento: 8,49 g, 126 % (La muestra contenía impurezas, se usó a continuación sin purificación posterior)
<b>Intermedio 80:</b> 3-(((5-(hidroximetil)-2-nitrofenil)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (preparado a partir de: (3-fluoro-4-nitrofenil)metanol (disponible comercialmente)) Sistema C, 1,13 min, MH <sup>+</sup> = 366; Rendimiento:4,98 g, 93 %
<b>Intermedio 81:</b> 3-(((5-(hidroximetil)-2-nitrofenil)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (preparado a partir de:(3-fluoro-4-nitrofenil)metanol (disponible comercialmente)) Sistema B, 1,18 min, MH <sup>+</sup> = 366; Rendimiento: 2,74 g, 103 % (La muestra contenía impurezas, se usó a continuación sin purificación posterior)
<b>Intermedio 82:</b> (4-((1-metoxibutan-2-il)amino)-3-nitrofenil)metanol (preparado a partir de: (4-fluoro-3-nitrofenil)metanol (disponible comercialmente)) Sistema A, 0,95 min, 255 Rendimiento: 7,18 g, 97 %
<b>Intermedio 83:</b> (4-nitro-3-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)fenil)metanol (preparado a partir de: (3-fluoro-4-nitrofenil)metanol (disponible comercialmente)) Sistema A, 0,79 min, MH <sup>+</sup> = 253; Rendimiento: 3,9 g, 88 %

Intermedio 84: 3-(((4-(Hidroximetil)-2-nitrofenil)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

5 Se añadió DIPEA (7,65 ml, 43,8 mmol) a una solución agitada de alcohol 4-fluoro-3-nitrobencílico (2,50 g, 14,61 mmol) y (3S)-3-(aminometil)piperidina (4,70 g, 21,91 mmol en 2-metil-tetrahidrofurano (15 ml)). La solución se calentó hasta 80 °C durante la noche, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido resultante se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó (1x NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, 1x salmuera). La porción orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a vacío hasta un aceite naranja. El residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano:EtOAc (10 - 10

66 %). Las fracciones que contenían producto se evaporaron a vacío hasta una espuma naranja oleosa. El aceite se disolvió en TBME y se evaporó a vacío hasta un aceite naranja dando el compuesto del epígrafe como un aceite naranja (5,52 g). El rendimiento total de la reacción fue 88 %. CLEM (Sistema C): t<sub>RET</sub> = 1,27 min, MH<sup>+</sup> = 366.

Los siguientes Intermedios se prepararon de una forma similar al Intermedio 84 usando las aminas disponibles comercialmente apropiadas:

<b>Intermedio 85:</b> (4-nitro-3-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)fenil)metanol (preparado a partir de: (3-fluoro-4-nitrofenil)metanol (disponible comercialmente)) Sistema A, 0,80 min, MH <sup>+</sup> = 253, Rendimiento: 1,19 g, 77 %
<b>Intermedio 86:</b> (4-nitro-3-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)amino)fenil)metanol (preparado a partir de: (3-fluoro-4-nitrofenil)metanol (disponible comercialmente)) Sistema A, 0,97 min, MH <sup>+</sup> = 267 Rendimiento:1,41 g, 93 %
<b>Intermedio 87:</b> (3-nitro-4-((1-(tetrahidro-2 H-piran-4-il)etil)amino)fenil)metanol (preparado a partir de: (3-fluoro-4-nitrofenil)metanol (disponible comercialmente)) Sistema A, 0,89 min, MH <sup>+</sup> = 281 Rendimiento: 1,06 g, 75 %
<b>Intermedio 88:</b> 3-(((4-(hidroximetil)-2-nitrofenil)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (preparado a partir de: (3-fluoro-4-nitrofenil)metanol (disponible comercialmente)) Sistema A, 1,14 min, MH <sup>+</sup> = 366; Rendimiento:4,41 g, 78 %

15 Intermedio 89: 5-(1-Etil-5-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona

Se añadieron 4-(etilamino)-(3-nitrofenil)metanol (para una preparación véase el Intermedio 70, 520 mg, 2,65 mmol), 5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 1, 363 mg, 2,65 mmol) y ditionito de sodio (1384 mg, 7,95 mmol) a etanol (8 ml) y agua (4 ml). La mezcla de reacción se calentó en un microondas hasta 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre propan-2-ol al 25 % en solución de DCM (25 ml) y solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (25 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con propan-2-ol al 25 % en solución de DCM (3x25 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida. La muestra se cargó en DCM y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (50 g sílice) usando un gradiente de 2-12 % de DCM-amoniaco 2M en metanol durante 10 volúmenes de columna seguido de mantener a 12 % de DCM-amoniaco 2M en metanol durante 5 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (295,1 mg) como un sólido blanco. CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 060 min, MH<sup>+</sup> = 284.

20

25

Los siguientes Intermedios se prepararon de una forma similar al Intermedio 89, usando 5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (Intermedio 1) o 1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (Intermedio 2) según sea apropiado:

30

<b>Intermedio 90:</b> 5-(5-(hidroximetil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (preparado a partir de: Intermedio 71) Sistema B, 0,59 min, 284 Rendimiento: 0,7 g, 36 %
<b>Intermedio 91:</b> 5-(5-(hidroximetil)-1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (preparado a partir de: Intermedio 72) Sistema A, 0,52 min, MH <sup>+</sup> = 312; Rendimiento: 722 mg, 33 %
<b>Intermedio 92:</b> (S)-5-(5-(hidroximetil)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona (preparado a partir de: Intermedio 73) Sistema B, 0,63 min, MH <sup>+</sup> = 340; Rendimiento: 941 mg, 37 %
<b>Intermedio 93:</b> (R)-5-(5-(hidroximetil)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona (preparado a partir de: Intermedio 74) Sistema B, 0,63 min, MH <sup>+</sup> = 340; Rendimiento: 168 mg, 6,3 %
<b>Intermedio 94:</b> 5-(6-(hidroximetil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (preparado a partir de: Intermedio 75) Sistema B, 0,61 min, MH <sup>+</sup> = 368; Rendimiento: 4,5 g, 95 %
<b>Intermedio 95:</b> (rac)- 5-(1-((1,4-dioxano-2-il)metil)-5-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona (preparado a partir de: Intermedio 76) Sistema C, 0,44 min, MH <sup>+</sup> = 356; Rendimiento: 1,2 g, 30 %
<b>Intermedio 97:</b> (S)-5-(6-(hidroximetil)-1-(1-metoxipropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (preparado a partir de: Intermedio 78) Sistema B, 0,67 min, MH <sup>+</sup> = 342; Rendimiento: 1,85 g, 55 %
<b>Intermedio 98:</b> (S)-5-(6-(hidroximetil)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (preparado a partir de: Intermedio 79) Sistema B, 0,67 min, MH <sup>+</sup> = 354; Rendimiento: 2,3 g, 58 %
<b>Intermedio 99:</b> 3-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (preparado a partir de: Intermedio 80) Sistema C, 0,66 min, MH <sup>+</sup> = 467; Rendimiento: 1,78 g, 56 %
<b>Intermedio 100:</b> 3-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (preparado a partir de: Intermedio 81) Sistema A, 0,69 min, MH <sup>+</sup> = 467; Rendimiento: 811 mg, 19 %
<b>Intermedio 101:</b> 5-(5-(hidroximetil)-1-(1-metoxibutan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (preparado a partir de: Intermedio 82) Sistema A, 0,55 min, MH <sup>+</sup> = 356; Rendimiento: 2,76 g, 28 %
<b>Intermedio 102:</b> 5-(6-(hidroximetil)-1-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (preparado a partir de: Intermedio 83) Sistema B, 0,64 min, MH <sup>+</sup> = 354; Rendimiento: 1,88 g, 34 %

**Intermedio 103:** 3-((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

5 Se añadió hidrosulfito de sodio (7,89 g, 45,3 mmol) a una suspensión de 3-(((4-(hidroximetil)-2-nitrofenil)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 84) (5,52 g, 15,11 mmol) y 1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 2, 2,97 g, 19,64 mmol) en una mezcla de agua (20 ml) y etanol (40 ml). La suspensión resultante se calentó hasta 80 °C durante 6 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se dejó durante 1,5 días. La mezcla se repartió entre 10 NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (200 ml) y DCM:IPA (3:1, 200 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo [2x DCM:IPA (3:1, 200 ml)]. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a vacío hasta una 15 espuma pardo pálido. El residuo se disolvió en DCM, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:EtOH (12,5 - 25 %). Las fracciones que contenían producto se evaporaron a vacío hasta una espuma pardo pálido y se suspendió con TBME y ciclohexano. La suspensión resultante se evaporó a vacío dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. El rendimiento total de la reacción fue 49 %. CLEM (Sistema C): t<sub>RET</sub> = 0,68 min, MH<sup>+</sup> = 467.

Los siguientes Intermedios se prepararon de una forma similar al Intermedio 103:

<b>Intermedio 104:</b> (4-nitro-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)fenil)metanol (preparado a partir de: Intermedio 2 e Intermedio 85) Sistema A, 0,44 min, MH <sup>+</sup> = 354; Rendimiento: 0,723 g, 40 %
<b>Intermedio 105:</b> 5-(6-(hidroximetil)-1-((tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (preparado a partir de: Intermedio 2 e Intermedio 86) Sistema A, 0,55 min, MH <sup>+</sup> = 368; Rendimiento: 0,723 g, 40 %
<b>Intermedio 106:</b> 5-(5-(hidroximetil)-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (preparado a partir de: Intermedio 2 e Intermedio 87) Sistema A, 0,50 min, MH <sup>+</sup> = 382; Rendimiento: 0,416 g, 27 %
<b>Intermedio 107:</b> 5-(1-(1,3-dimetoxipropan-2-il)-6-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (preparado a partir de: Intermedio 2 e Intermedio 180) Sistema B, 0,67 min, MH <sup>+</sup> = 372; Rendimiento: 2,038 g, 29 %
<b>Intermedio 108:</b> 3-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (preparado a partir de: Intermedio 2 e Intermedio 88) Sistema A, 0,71 min, MH <sup>+</sup> = 467; Rendimiento: 2,96 g, 50 %



Intermedio 109: (R)-5-(5-(Hidroximetil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

Una solución de HCl 5M en IPA (40 ml, 200 mmol) se añadió a 3-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (para una preparación véase el Intermedio 103, 1,8 g, 3,86 mmol) y la suspensión se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se evaporó a vacío hasta un aceite color pardo. El residuo se disolvió en MeOH y se cargó sobre en un cartucho SCS de 20 g. El cartucho se eluyó con MeOH (200 ml), seguido de amoníaco metanólico 2M (100 ml). Las fracciones básicas se evaporaron a vacío dando el compuesto del epígrafe como una espuma amarillo pálido (1,389 g). El rendimiento total de la reacción fue 98 %.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 0,61 min,  $MH^+$  = 367.

10 El siguiente Intermedio se preparó de una forma similar al Intermedio 109:

**Intermedio 110:** (S)-5-(5-(hidroximetil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona, clorhidrato (preparado a partir de: Intermedio 108) Sistema A, 0,60 min,  $MH^+$  = 367; Rendimiento: 1,4 g, 97 %

Intermedio 111: (S)-5-(1-((1-Acetilpiperidin-3-il)metil)-5-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

15 Se añadió anhídrido acético (0,382 ml, 4,05 mmol) a una suspensión de (R)-5-(5-(hidroximetil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 109, 1,35 g, 3,68 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (30 ml). La suspensión resultante se agitó durante 2h. La mezcla de reacción se repartió entre 2-MeTHF (200 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (25 ml). La fase orgánica se lavó (1x NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado [25 ml]), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a vacío hasta un sólido blanco (~ 0,3 g). Las fases acuosas reunidas se extrajeron (3 x DCM [50 ml]) y las fases orgánicas se añadieron al residuo de la evaporación de 2-MeTHF.

20 La solución resultante se evaporó a vacío hasta un sólido blanco. El sólido se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM:amoníaco metanólico 2M (0-5 %). Las fracciones que contenían producto se evaporaron a vacío dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (1,353 g). El rendimiento total fue 90 %. CLEM (Sistema C):  $t_{RET}$  = 0,44 min,  $MH^+$  = 409.

Intermedio 112: (R)-5-(1-((1-Acetilpiperidin-3-il)metil)-5-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

25 A una suspensión agitada de clorhidrato de (S)-5-(5-(hidroximetil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 109, 1,49 g, 3,37 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió DIPEA (3,53 ml, 20,19 mmol). A la solución amarilla resultante se añadió a cloruro de acetilo (0,718 ml, 10,10 mmol) y se agitó durante 1,5 h. Se añadió NaOH acuoso 2M (10 ml, 20,00 mmol), la mezcla de reacción se agitó intensamente durante 30 min y se separó la fase orgánica. La acuosa se extrajo 3 veces con DCM y las fases orgánicas reunidas se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y se concentraron a vacío dando una pasta color pardo. El residuo se disolvió en THF (10 ml) y se añadió NaOH acuoso 2M (10 ml, 20,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM y se separó la fase orgánica. Las fases acuosas se extrajeron 3 veces con DCM. Se añadieron NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y DCM:IPA (3:1) a la fase acuosa y se separó la orgánica. La fase acuosa se extrajo 3 veces y las fases orgánicas reunidas se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba, se concentró y se secó a vacío dando un sólido amarillo. El sólido bruto se disolvió en DCM, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con amoníaco metanólico 2M:DCM (2,5 - 12,5 %, 15 VC). Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío dando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo (1,01 g). El rendimiento total de la reacción fue 73 %. CLEM (Sistema A):  $t_{RET}$  = 0,47 min,  $MH^+$  = 409.

Intermedio 113: 1-Etil-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

30 Se añadieron 5-(1-etil-5-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 89, 290 mg, 1,024 mmol) y ácido 2-yodoxibenzoico al 45 % en peso (701 mg, 1,126 mmol) a DCM (5 ml) y la suspensión se agitó bajo nitrógeno durante 4 días. La mezcla de reacción se repartió entre solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (30 ml) y DCM (30 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM (3x30 ml). Las fases orgánicas se reunieron y se concentraron bajo presión reducida. De nuevo se repartió entre solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (50 ml) y DCM (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron usando una frita hidrófoba y se concentró bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (263 mg) como un sólido blanquecino. CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 0,67 min,  $MH^+$  = 282

50 Los siguientes Intermedios se prepararon de una forma similar al Intermedio 113:

**Intermedio 114:** (S)-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (preparado a partir de: Intermedio 92) (S)-5-(5-(hidroximetil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona) Sistema B, 0,70 min,  $MH^+$  = 338; Rendimiento: 1,04 g, 85 %

(continuación)

**Intermedio 115:** (R)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (preparado a partir de: Intermedio 93) Sistema B, 0,70 min, MH<sup>+</sup> = 338; Rendimiento: 147 mg, 63 %

**Intermedio 117:** 2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-metoxibutan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (preparado a partir de: Intermedio 101) Sistema A, 0,82 min, MH<sup>+</sup> = 354; Rendimiento: 2,60 g, 95 %

Intermedio 118: (S)-2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

5 Una suspensión de (S)-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 114, 500 mg, 1,260 mmol) y carbonato de potasio (348 mg, 2,52 mmol) en DMF (5 ml) se agitó durante 1,15 h antes de añadir yodometano (0,095 ml, 1,512 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se repartió entre cloroformo:isopropanol 3:1 (125 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio (125 ml). La fase orgánica se aisló y la fracción acuosa se volvió a extraer tres veces con cloroformo:isopropanol 3:1 (3x125 ml). Las fracciones orgánicas se reunieron, se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 10 % de etanol en acetato de etilo y se cargó sobre una columna de sílice (50 g). Los productos se eluyeron con un gradiente de 0-30 % de etanol en acetato de etilo. Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (121 mg) como un sólido color pardo claro. CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 0,75 min, MH<sup>+</sup> = 352

Intermedio 119: (R)-2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

20 Se disolvió (R)-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 115, 149 mg, 0,353 mmol) en DMF (2,5 ml) y se añadió carbonato de potasio (98 mg, 0,707 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora antes de añadir yodometano (0,027 ml, 0,424 mmol). El matraz que contenía la mezcla de reacción se selló. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con isopropanol y se filtró a través de un cartucho de Celite (2,5 g) que se había precondicionado con el disolvente. Se hicieron pasar 4 VC de isopropanol a través de la columna. Los lavados se reunieron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de DCM y se cargó sobre una columna de sílice (25 g) y eluyó con un gradiente de 0-20 % de etanol en acetato de etilo. Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (56 mg) como una goma incolora. CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 0,75 min, MH<sup>+</sup> = 352

Intermedio 120: 1-((1,4-Dioxano-2-il)metil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (enantiómero único de configuración desconocida)

30 Se añadió carbonato de potasio (368 mg, 2,66 mmol) en una única porción a una suspensión de 1-((1,4-dioxano-2-il)metil)-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 122, 470 mg, 1,330 mmol) en DMF (15 ml). La mezcla se enfrió seguidamente en un baño de agua-hielo y se añadió gota a gota yodometano (0,108 ml, 1,729 mmol). Cuando se completó la adición, se retiró el baño y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche (18 hr). El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El sólido se repartió a continuación entre NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y DCM:iPrOH 3:1 (100 ml). La fase acuosa separada se extrajo con DCM:iPrOH 3:1 (3 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó obteniendo el compuesto del epígrafe (476 mg) como un sólido amarillo pálido. CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 0,70 min, MH<sup>+</sup> = 368.

40 Intermedio 121: 2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbaldehído

45 Se añadió dióxido de manganeso (11 g, 108 mmol) en una única porción a una solución agitada de 5-(6-(hidroximetil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 94, 3,3 g, 8,98 mmol) en cloroformo (150 ml) a TA. La suspensión resultante se agitó rápidamente durante la noche (18 hr). Se añadió más dióxido de manganeso (2 g, 19,55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 hr más. Se filtraron 20 ml de la mezcla de reacción a través de Celite y el disolvente se evaporó obteniendo el compuesto del epígrafe (424 mg) como aceite incoloro. CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 0,72 min, MH<sup>+</sup> = 367

Intermedio 122: 1-((1,4-Dioxano-2-il)metil)-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (enantiómero único desconocido)

50 Se añadió dióxido de manganeso (2232 mg, 21,82 mmol) en una única porción a una suspensión agitada de 5-(1-((1,4-dioxano-2-il)metil)-5-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 138a, 554 mg, 1,559 mmol) en cloroformo (25 ml) a TA. La suspensión resultante se agitó rápidamente durante 4 horas y se dejó reposar durante la noche. La suspensión se filtró a través de Celite y cubrió con DCM (2 x 30 ml), MeOH (5 x 30 ml) y DCM:iPr 3:1 (2 x 30 ml). El filtrado se evaporó a vacío y 1 hr en el horno de vacío obteniendo el compuesto del epígrafe (470 mg) como un sólido amarillo pálido. CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 0,65

min, MH<sup>+</sup> = 354

Los siguientes Intermedios se prepararon de una forma similar al Intermedio 122:

<b>Intermedio 123:</b> (S)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-metoxipropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbaldehído (preparado a partir de: Intermedio 97) Sistema A, 0,71 min, MH <sup>+</sup> = 340; Rendimiento: 1,56 g, 87 %
<b>Intermedio 124:</b> (S)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbaldehído (preparado a partir de: Intermedio 98) Sistema B, 0,80 min, MH <sup>+</sup> = 352; Rendimiento: 2,29 g, 100 %
<b>Intermedio 125:</b> (R)-1-((1-acetilpiperidin-3-il)metil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbaldehído (preparado a partir de: Intermedio 141) Sistema B, 0,73 min, MH <sup>+</sup> = 407; Rendimiento: 535 mg, 79 %
<b>Intermedio 126:</b> 3-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (preparado a partir de: Intermedio 99) Sistema C, 0,80 min, MH <sup>+</sup> = 465; Rendimiento: 897 mg, 90 %
<b>Intermedio 127:</b> (S)-1-((1-acetilpiperidin-3-il)metil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbaldehído (preparado a partir de: Intermedio 142) Sistema B, 0,73 min, MH <sup>+</sup> = 407; Rendimiento: 217 mg, 95 %
<b>Intermedio 128:</b> 3-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (preparado a partir de: Intermedio 100) Sistema B, 1,00 min, MH <sup>+</sup> = 465; Rendimiento: 79 mg, 64 %
<b>Intermedio 129:</b> 2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbaldehído (preparado a partir de: Intermedio 102) Sistema B, 0,74 min, MH <sup>+</sup> = 352; Rendimiento: 1,79 g, 96 %

**Intermedio 130:** 3-((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

- 5 Se añadió dióxido de manganeso (2,98 g, 34,3 mmol) a una solución de 3-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(hidroximetil)-1Hbenzo[d]imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (1,6 g, 3,43 mmol) (para un ejemplo de preparación véase el Intermedio 103) en cloroformo (60 ml). La suspensión se agitó durante 3 h y se detuvo la agitación durante el fin de semana. La suspensión se filtró y se evaporó a vacío dando el compuesto del epígrafe como un sólido color pardo (1,299 g). El rendimiento total para la reacción fue 82 %. CLEM (Sistema C): t<sub>RET</sub> = 0,83 min, MH<sup>+</sup> = 465.

Los siguientes Intermedios se prepararon de una forma similar al Intermedio 130:

<b>Intermedio 131:</b> 2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbaldehído (preparado a partir de: Intermedio 104) Sistema A, 0,67 min, MH <sup>+</sup> = 351 Rendimiento: 0,657 g, 87 %
<b>Intermedio 132:</b> 2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbaldehído (preparado a partir de: Intermedio 105) Sistema A, 0,84 min, MH <sup>+</sup> = 366; Rendimiento: 0,983 g, 94 %
<b>Intermedio 133:</b> 2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (preparado a partir de: Intermedio 106) Sistema A, 0,74 min, MH <sup>+</sup> = 380; Rendimiento: 0,376 g, 88 %
<b>Intermedio 134:</b> 1-(1,3-dimetoxipropan-2-il)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbaldehído (preparado a partir de: Intermedio 107) Sistema B, 0,80 min, MH <sup>+</sup> = 370; rendimiento no registrado)
<b>Intermedio 135:</b> (S)-1-((1-acetilpiperidin-3-il)metil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (preparado a partir de: Intermedio 111) Sistema C, 0,55 min, MH <sup>+</sup> = 407; Rendimiento: 1,41 g, 94 %
<b>Intermedio 136:</b> (R)-1-((1-acetilpiperidin-3-il)metil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (preparado a partir de: Intermedio 112) Sistema A, 0,65 min, MH <sup>+</sup> = 407; Rendimiento: 958 mg, 91 %

**Intermedio 137:** 2-Amino-3-hidroxiutanoato de (2S,3R)-ciclopentilo, sal del ácido 4-metilbencenosulfónico

- 15 A una suspensión de ácido (2S,3R)-2-amino-3-hidroxiutanoico (20 g, 168 mmol) en ciclohexano (200 ml), se añadieron ciclopentanol (116 g, 1343 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (37,6 g, 218 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 24 hr. La mezcla de reacción se evaporó a vacío dando el producto bruto como un aceite color pardo. El aceite pardo se dejó enfriar y los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con EtOAc (50 ml) dando 2-amino-3-hidroxiutanoato de (2S,3R)-ciclopentilo, sal del ácido 4-
- 20 metilbencenosulfónico (50,06 g, 136 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H δ(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm: 8,20 (3H, s ancho), 7,48 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,12 (2H, d, J=7,8 Hz), 5,63 (1H, d, J=4,4 Hz), 5,20 (1H, t, J=5,6 Hz), 4,18 - 4,03 (1H, m), 3,89 (1H, d, J=3,4 Hz), 2,30 (3H, s), 1,94 - 1,78 (2H, m), 1,77 - 1,50 (6H, m), 1,20 (3H, d, J=6,6 Hz).

25 **Intermedio 138a y 138b:** 5-(1-((1,4-Dioxano-2-il)metil)-5-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona

Se separó (rac)-5-(1-((1,4-dioxano-2-il)metil)-5-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 95, 1,2 g) en sus dos enantiómeros correspondientes por cromatografía quiral, usando una columna Chiralcel OD-H de 30mm x 25cm, eluyendo con EtOH al 40 %/Heptano a un caudal de 30ml/min, longitud de onda de detección = 215nm.

5 Isómero 1: (Intermedio 138a) 563mg obtenidos como un sólido

CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,44$  min,  $MH^+ = 356$

Se analizó para la pureza quiral en columna Chiralcel OD-H de 4,6mmid x 25cm, eluyendo con EtOH al 40 %/Heptano a un caudal de 1,0ml/min, longitud de onda de detección = 215nm.

Se encontró que la pureza quiral era >99,5 %.

10 Isómero 2: (Intermedio 138b) 598mg obtenidos como un sólido

CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,41$  min,  $MH^+ = 356$

Se analizó para la pureza quiral en columna Chiralcel OD-H de 4,6mmid x 25cm, eluyendo con EtOH al 40 %/Heptano a un caudal de 1,0ml/min, longitud de onda de detección = 215nm.

Se encontró que la pureza quiral era 99,1 %.

15 Intermedio 139: (S)-5-(6-(Hidroximetil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

Se añadió HCl 5M en IPA (15 ml) a 3-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (para una preparación véase el Intermedio 99, 850 mg, 1,82 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 h y se evaporó a vacío hasta un sólido pardo. El residuo se disolvió en MeOH, se cargó en un cartucho SCX de 10 g y eluyó con MeOH, seguido de amoníaco metanólico 2M. Las fracciones básicas se evaporaron a vacío dando el compuesto del epígrafe (617 mg) como una espuma blanca. CLEM (Sistema C):  $t_{RET} = 0,33$  min,  $MH^+ = 367$ .

20

Intermedio 140: acetato de (R)-1-((1-Acetilpiperidin-3-il)metil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metilo

25 Se disolvió (S)-5-(6-(hidroximetil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 139, 617 mg, 1,68 mmol) en DCM (5 ml). Se añadieron DIPEA (0,618 ml, 3,54 mmol) y a cloruro de acetilo (0,253 ml, 3,54 mmol) y la reacción se agitó bajo nitrógeno a TA durante 3,5 hr. Se añadieron 0,2 eq de DIPEA (0,059 ml, 0,336 mmol) y 0,2 eq de cloruro de acetilo (0,024 ml, 0,336 mmol) y la reacción se agitó bajo nitrógeno durante la noche (16 hr). Se añadieron 0,4 eq de DIPEA (0,118 ml, 0,672 mmol) y 0,4 eq de cloruro de acetilo (0,048 ml, 0,672 mmol) y la reacción se agitó bajo nitrógeno durante 1 hr. Se añadieron 5 ml de NaOH acuoso 2M y la suspensión se agitó intensamente durante 30 min. La fase acuosa separada se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba obteniendo el compuesto del epígrafe (796 mg) como una pasta amarilla. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,62$  min,  $MH^+ = 451$ .

30

Intermedio 141: (R)-5-(1-((1-Acetilpiperidin-3-il)metil)-6-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

35 Se disolvió acetato de (R)-1-((1-acetilpiperidin-3-il)metil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metilo (para una preparación véase el Intermedio 140, 796 mg, 1,77 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y se añadieron MeOH (2 ml) y NaOH 2M acuoso (0,883 ml, 1,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a TA. La mezcla de reacción se neutralizó hasta pH=7 con HCl acuoso 2M y se diluyó con agua (10 ml) y DCM :iPrOH 3 :1 (10 ml). La fase acuosa separada se extrajo con DCM :iPrOH 3 :1 (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó obteniendo el compuesto del epígrafe (683 mg) como un aceite amarillo. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,46$  min,  $MH^+ = 409$ .

40

Intermedio 142: (S)-5-(1-((1-Acetilpiperidin-3-il)metil)-6-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

45 Se disolvió (R)-5-(6-(hidroximetil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 170, 284 mg, 0,775 mmol) en DCM (5 ml) y se enfrió en un baño de agua/hielo antes de la adición de DIPEA (0,108 ml, 0,620 mmol) seguido de adición gota a gota de cloruro de acetilo (0,044 ml, 0,620 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min, luego se retiró el baño y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 2 hr. La mezcla de reacción se repartió entre DCM:iPrOH 3:1 (10 ml) y NaHCO<sub>3</sub> (10 ml). La fase acuosa separada se extrajo con DCM:iPrOH 3:1 (3 x 10 ml). Las fracciones de las fases orgánicas reunidas se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporaron obteniendo el producto bruto, 300 mg. Las muestras se disolvieron en MeOH 3 ml y se purificaron por MDAP (Procedimiento B). El disolvente se secó dando el compuesto del epígrafe (230 mg) como un sólido blanco. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,64$  min,  $MH^+ = 409$ .

50

Intermedio 143: 4-Metil-2-((4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)-3-nitrobencil)amino)pentanoato de (2S)-ciclopentilo

Se añadieron (4-metilmorfolin-2-il)metanamina (665 mg, 5,11 mmol) y DIPEA (0,892 ml, 5,11 mmol) a una solución de

2-((4-fluoro-3-nitrobenzil)amino)-4-metilpentanoato de (S)-ciclopentilo (para una preparación véase el Intermedio 144, 600 mg, 1,703 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml). La mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage Initiator usando el ajuste de absorción inicial alto en 120 °C durante un total de 90 mins. DCM (30 ml) y se añadieron solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (30 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM (2x30 ml) y las fases orgánicas se reunieron, se secaron y se evaporaron bajo presión reducida dando un líquido naranja. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (50 g de sílice) usando un gradiente de 0-10 % de diclorometano-metanol durante 15 volúmenes de columna seguido de mantener a 10 % de diclorometano-metanol durante 5 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (693,6 mg, 1,499 mmol, 88 % de rendimiento) como una goma naranja. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,70$  min,  $MH^+ = 463$

Intermedio 144: 2-((4-Fluoro-3-nitrobenzil)amino)-4-metilpentanoato de (S)-ciclopentilo

Se disolvieron 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído (2 g, 11,83 mmol) y 2-amino-4-metilpentanoato de 4-metilbencenosulfonato de (S)-ciclopentilo (para una preparación véase el Intermedio 3, 4,83 g, 13,01 mmol) en DCM (50 ml) y a este se añadió ácido acético (2,031 ml, 35,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante 1,5 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (5,01 g, 23,65 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante la noche. Se añadió lentamente solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó hasta que se detuvo la efervescencia. La suspensión resultante se extrajo con DCM (3x100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron y evaporaron bajo presión reducida dando un aceite amarillo. La muestra bruta se cargó en diclorometano y se purificó por Biotage SP4 SNAP 100 g de sílice usando un gradiente de 0-50 % de ciclohexano-acetato de etilo durante 10 volúmenes de columna seguido de mantener a 50 % de ciclohexano-acetato de etilo durante 10 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (2,64 g, 7,48 mmol, 63,3 % de rendimiento) como un aceite amarillo. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,97$  min,  $MH^+ = 353$ .

Intermedio 145: 2-((4-(((4-Metilmorfolin-2-il)metil)amino)-3-nitrobenzil)amino)propanoato de (2S)-ciclopentilo

Se disolvieron 2-((4-fluoro-3-nitrobenzil)amino)propanoato de (S)-ciclopentilo (para una preparación véase el Intermedio 146, 490 mg, 1,579 mmol), (4-metilmorfolin-2-il)metanamina (617 mg, 4,74 mmol) y DIPEA (0,827 ml, 4,74 mmol) en THF (12 ml) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage Initiator usando el ajuste de absorción inicial alto en 120 °C durante un total de 90 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (40 ml) y DCM (40 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con DCM (3x40 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida dando un aceite naranja. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (50 g sílice) usando un gradiente de 0-12 % de diclorometano-amoníaco 2M en metanol durante 10 volúmenes de columna seguido de mantener a 12 % de diclorometano-amoníaco 2M en metanol durante 5 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (649,8 mg, 1,545 mmol, 98 % de rendimiento) como un aceite naranja. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 1,12$  min,  $MH^+ = 421$

Intermedio 146: 2-((4-Fluoro-3-nitrobenzil)amino)-4-metilpentanoato de (S)-ciclopentilo

Se disolvieron 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído (500 mg, 2,96 mmol) y clorhidrato de 2-aminopropanoato de (S)-ciclopentilo (para una preparación véase el Intermedio 61, 630 mg, 3,25 mmol) en Diclorometano (DCM) (15 ml) y a esta solución, se añadió ácido acético (0,508 ml, 8,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante 1 hora. Se añadió a la mezcla de reacción triacetoxiborohidruro de sodio (1,253 g, 5,91 mmol) y esta se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (40 ml) lentamente a la solución hasta que se detuvo la efervescencia. Esta solución luego se extrajo con DCM (4x40 ml) y las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó bajo presión reducida dando un aceite amarillo. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (50 g sílice) usando un gradiente de 35-65 % de ciclohexano-acetato de etilo durante 10 volúmenes de columna seguido de mantener a 65 % de ciclohexano-acetato de etilo durante 5 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (496,5 mg, 1,600 mmol, 54,1 % de rendimiento) como un aceite amarillo. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,75$  min,  $MH^+ = 311$

Intermedio 147: 3-Metil-2-((4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)-3-nitrobenzil)amino)butanoato de (2S)-ciclopentilo

Se añadieron (4-metilmorfolin-2-il)metanamina (666 mg, 5,12 mmol) y DIPEA (0,893 ml, 5,12 mmol) a una solución de 2-((4-fluoro-3-nitrobenzil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-ciclopentilo (para una preparación véase el Intermedio 148, 577 mg, 1,705 mmol) en THF (12 ml) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage Initiator usando el ajuste de absorción inicial alto en 120 °C durante un total de 90 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (40 ml) y solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (40 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM (2x40 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida dando un aceite naranja. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (50 g sílice) usando un gradiente de 0-7 % de diclorometano-amoníaco 2M en metanol

durante 10 volúmenes de columna seguido de mantener a 7 % de diclorometano-amoniaco 2M en metanol durante 5 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (760,6 mg, 1,696 mmol, 99 % de rendimiento) como un aceite naranja. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,33$  min,  $MH^+ = 449$ .

5 Intermedio 148: 2-((4-Fluoro-3-nitroencil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-ciclopentilo

Se disolvieron 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído (500 mg, 2,96 mmol) y 2-amino-3-metilbutanoato de 4-metilbencenosulfonato de (S)-ciclopentilo (1,163 g, 3,25 mmol, para una preparación véase el Intermedio 24) en diclorometano (DCM) (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante 1 hora. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,253 g, 5,91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió a la mezcla de reacción en porciones solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (50 ml) hasta que se detuvo la eferescencia. La suspensión resultante se extrajo con DCM (4x50 ml) y las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida dando un aceite amarillo pálido. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (50 g sílice) usando un gradiente de 0-1 % de diclorometano-metanol durante 10 volúmenes de columna seguido de mantener a 1 % de diclorometano-metanol durante 5 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (581 mg, 1,717 mmol, 35,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,95$  min,  $MH^+ = 339$ .

Intermedio 149: 4-Metil-2-((4-(((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-3-nitroencil)amino)pentanoato de (S)-ciclopentilo

Se añadieron 2-((4-fluoro-3-nitroencil)amino)-4-metilpentanoato de (S)-ciclopentilo (para una preparación véase el Intermedio 144, 500 mg, 1,419 mmol), (1-metilpiperidin-4-il)metanamina (546 mg, 4,26 mmol) y DIPEA (0,743 ml, 4,26 mmol) a tetrahidrofurano (THF) (12 ml) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage Initiator usando el ajuste de absorción inicial alto en 120 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (40 ml) y solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (40 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM (2x40 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron y evaporaron bajo presión reducida dando un aceite amarillo. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (50 g sílice) usando un gradiente de 0-10 % de diclorometano-amoniaco 2M en metanol durante 10 volúmenes de columna seguido de mantener a 10 % de diclorometano-amoniaco 2M en metanol durante 5 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (595,5 mg, 1,293 mmol, 91 % de rendimiento) como una goma naranja. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,69$  min,  $MH^+ = 461$ .

30 Intermedio 150: 5-(5-(Hidroximetil)-1-((4-metilmorfolin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona

Se calentaron en un microondas Biotage Initiator usando el ajuste de absorción inicial alto en 100 °C durante 5 horas tres mezclas idénticas de 4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)-3-nitroencil)metanol (1 g, 3,55 mmol, para una preparación véase el Intermedio 166), 5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (504 mg, 3,68 mmol, para una preparación véase el Intermedio 1) y ditionito de sodio (2 g, 11,5 mmol) en etanol (8 ml) y agua (4 ml). Las mezclas de reacción se reunieron y se repartieron entre solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (100 ml) y propan-2-ol al 25 % en cloroformo (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con propan-2-ol al 25 % en cloroformo (4x100 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida dando un sólido blanco. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por Biotage SP4 SNAP 2x100 g de sílice usando un gradiente de 5-15 % de diclorometano-amoniaco 2M en metanol durante 15 volúmenes de columna seguido de mantener a 15 % de diclorometano-amoniaco 2M en metanol durante 5 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe 5-(5-(hidroximetil)-1-((4-metilmorfolin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona (1,745 g, 4,74 mmol, 44,4 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,58$  min,  $MH^+ = 369$ .

45 Intermedio 151: 2-(5-Metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

Se disolvió totalmente 5-(5-(hidroximetil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 152, 1,67 g, 4,73 mmol) en dimetil sulfóxido (DMSO) (25 ml) antes de añadir ácido 2-yodoxibenzoico (3,23 g, 5,20 mmol) y agitar bajo nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y el sólido blanco que precipitó se separó por filtración y mantuvo aparte. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml) y a continuación con metanol al 25 % en solución de DCM (4x100 ml). El sólido de la primera filtración se suspendió en metanol al 25 % en DCM (100 ml) y se añadió solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con metanol al 25 % en solución de DCM (4x100 ml). Todas las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida dando un sólido blanco que se cargó entonces como una suspensión en metanol/diclorometano y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 g sílice) usando un gradiente de 0-10 % de diclorometano-metanol durante 10 volúmenes de columna seguido de mantener a 10 % de diclorometano-metanol durante 10 volúmenes de columna. Las fracciones puras se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (1,1487 g, 3,27 mmol, 69,2 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,68$  min,  $MH^+ = 352$ .

Intermedio 152: 5-(5-(Hidroximetil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona

5 Cuatro mezclas idénticas de (3-nitro-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)metanol (para una preparación véase el Intermedio 77, 1,15 g, 4,3 mmol), 5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (592 mg, 4,3 mmol), para una preparación véase el intermedio 1) y ditionito de sodio (2,25 g, 13,0 mmol) en etanol (8 ml) y agua (4 ml) se calentaron en un microondas Biotage Initiator usando el ajuste de absorción inicial alto en 100 °C durante 5 horas. Las cuatro mezclas de reacción se reunieron y se repartieron entre solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (100 ml) y propan-2-ol al 25 % en DCM (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con propan-2-ol al 25 % en DCM (3x100 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida dando un sólido blanco. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (2x100 g sílice) usando un gradiente de 0-10 % de diclorometano-amoniaco 2M en metanol durante 15 volúmenes de columna seguido de mantener a 10 % de diclorometano-amoniaco 2M en metanol durante 10 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (1,8562 g, 5,25 mmol, 30,4 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,46$  min,  $MH^+ = 354$ .

Intermedio 153: 1-((1-Metil-5-oxopirrolidin-3-il)metil)-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

20 Se añadió ácido 2-yodobenzoico al 45 % en peso (695 mg, 1,117 mmol) en porciones a una suspensión de 5-(5-(hidroximetil)-1-((1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 154, 372 mg, 1,015 mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante 3 días. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con DCM (6x40 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (272 mg, 0,746 mmol, 73,5 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,58$  min,  $MH^+ = 365$

Intermedio 154: 5-(5-(Hidroximetil)-1-((1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona

30 Se añadieron 4-(((4-(hidroximetil)-2-nitrofenil)amino)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona (para una preparación véase el Intermedio 155, 710 mg, 2,54 mmol), 5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 1, 349 mg, 2,54 mmol) y ditionito de sodio (1328 mg, 7,63 mmol) a etanol (8 ml) y agua (4 ml) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage Initiator usando el ajuste de absorción inicial alto en 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (30 ml) y DCM (30 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3x30 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (50 g sílice) usando un gradiente de 5-20 % de diclorometano-amoniaco 2M en metanol durante 15 volúmenes de columna seguido de mantener a 20 % de diclorometano-amoniaco 2M en metanol durante 5 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (378 mg, 1,032 mmol, 40,6 % de rendimiento) como una goma incolora. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,51$  min,  $MH^+ = 365$ .

Intermedio 155: 4-(((4-(Hidroximetil)-2-nitrofenil)amino)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona

40 Se añadieron (4-fluoro-3-nitrofenil)metanol (500 mg, 2,92 mmol), 4-(aminometil)-1-metilpirrolidin-2-ona (562 mg, 4,38 mmol) y DIPEA (1,531 ml, 8,77 mmol) a tetrahidrofurano (THF) (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage Initiator usando el ajuste de absorción inicial alto en 120 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (25 ml) e hidrógeno carbonato de sodio saturado (25 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x25 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (50 g sílice) usando un gradiente de 0-10 % de diclorometano-amoniaco 2M en metanol durante 10 volúmenes de columna seguido de mantener a 10 % de diclorometano-amoniaco 2M en metanol durante 5 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (713,7 mg, 2,56 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido naranja. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,61$  min,  $MH^+ = 262$ .

Intermedio 156: 1-((1-Acetilpirrolidin-3-il)metil)-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

55 Se suspendió 5-(1-((1-acetilpirrolidin-3-il)metil)-5-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 157, 135 mg, 0,355 mmol) en DCM (5 ml) y se añadió ácido 2-yodobenzoico al 45 % en peso (243 mg, 0,390 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (25 ml) y solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (25 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (4x25 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron usando una frita hidrófoba y se concentró bajo presión reducida. La muestra se repartió de nuevo entre DCM (25 ml) y solución saturada de hidrógeno

carbonato de sodio (25 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (8x25 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron usando una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (132,1 mg, 0,349 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,59$  min,  $MH^+ = 264$ .

Intermedio 157: 5-(1-((1-Acetilpirrolidin-3-il)metil)-5-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona

- 5 Una solución de 5-(5-(hidroximetil)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 158, 150 mg, 0,443 mmol) en DCM (5 ml) y piridina (0,108 ml, 1,330 mmol) se enfrió hasta  $-5$  °C y se agitó durante 30 minutos. Se añadió cloruro de acetilo (0,032 ml, 0,443 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se repartió entre agua (20 ml) y DCM (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida dando material bruto (181,8 mg). Este se suspendió en THF (2 ml) y metanol (2 ml) y se añadió solución acuosa 1M de hidróxido de litio (1,29 ml, 1,29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a  $62$  °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua (30 ml) y propan-2-ol al 25 % en solución de DCM (30 ml). La fase acuosa se extrajo con propan-2-ol al 25 % en solución de DCM (3x30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (136,9 mg, 0,360 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,54$  min,  $MH^+ = 381$ .

Intermedio 158: 5-(1-((1-Acetilpirrolidin-3-il)metil)-5-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona

- Se disolvió 3-((5-(hidroximetil)-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (para una preparación véase el Intermedio 159, 420 mg, 0,958 mmol) en DCM (7 ml) y se añadió ácido clorhídrico 4M en 1,4-dioxano (0,958 ml, 3,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante 5 horas. Los volátiles se eliminaron por evaporación bajo presión reducida y la muestra se cargó en diclorometano/metanol en un cartucho SCX de 10 g. Se usaron eluciones de metanol, seguido de amoniaco 2M en solución de metanol para purificar el producto. Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron hasta sequedad. El producto se purificó de nuevo en un cartucho SCX de 10g se lavó inicialmente con metanol, seguido de eluciones en 33 %, 50 %, 66 % y 100 % de amoniaco 2M en solución de metanol. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el producto bruto (309 mg, 0,913 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. La muestra se disolvió en DMSO (3x1 ml) y se purificó por MDAP (Procedimiento B). El disolvente se evaporó bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (163 mg, 0,482 mmol, 50,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,48$  min,  $MH^+ = 339$ .

Intermedio 159: 3-((5-(Hidroximetil)-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

- Se añadieron 3-(((4-(hidroximetil)-2-nitrofenil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (para una preparación véase el Intermedio 160, 1,0345 g, 2,94 mmol), 5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 1, 0,404 g, 2,94 mmol) y ditionito de sodio (1,538 g, 8,83 mmol) a etanol (8 ml) y agua (4 ml). La mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage Initiator usando el ajuste de absorción inicial alto en  $100$  °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre propan-2-ol al 25 % en solución de DCM (30 ml) y solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (30 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con propan-2-ol al 25 % en solución de DCM (3x30 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por Biotage SP4 SNAP 50 g sílice usando un gradiente de 2-12 % de diclorometano-amoniaco 2M en metanol durante 10 volúmenes de columna seguido de mantener a 12 % de diclorometano-amoniaco 2M en metanol durante 5 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (428,9 mg, 0,978 mmol, 33,2 % de rendimiento) como una goma incolora. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,78$  min,  $MH^+ = 439$ .

Intermedio 160: 3-(((4-(Hidroximetil)-2-nitrofenil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

- Se añadieron (4-fluoro-3-nitrofenil)metanol (521 mg, 3,04 mmol), 3-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (850 mg, 4,24 mmol) y DIPEA (1,595 ml, 9,13 mmol) a tetrahydrofurano (THF) (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage Initiator usando el ajuste de absorción inicial alto en  $120$  °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (25 ml) y solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (25 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM (4x25 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (50 g sílice) usando un gradiente de 0-3 % de diclorometano-amoniaco 2M en metanol durante 10 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (1,0781 g, 3,07 mmol, 101 % de rendimiento) como un aceite naranja. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,03$  min,  $MH^+ = 350$ .

Intermedio 161: 2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

Se cargó un matraz de fondo redondo con 5-(5-(hidroximetil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 162, 360 mg, 1,019 mmol), DCM (20 ml) y peryodinano de Dess-Martin (432 mg, 1,019 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La



mezcla se diluyó con DCM y se añadió bicarbonato de sodio saturado antes de mezclar y separar las fases. Las orgánicas se lavaron con salmuera antes de hacerlas pasar a través de una frita hidrófoba y se concentraron a vacío dando un sólido blanquecino. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (25g sílice) usando un gradiente de 0-100 % acetato de etilo-ciclohexano durante 15 VC seguido de 0-10 % de diclorometano-metanol durante 15 VC. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío dando el compuesto del epígrafe (345 mg, 0,884 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,65$  min,  $MH^+ = 352$ .

Intermedio 162: 5-(5-(Hidroximetil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

Se cargó un matraz de fondo redondo con 1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 2, 574 mg, 3,23 mmol), hidrosulfito de sodio (1,8 g, 10,34 mmol), agua (10 ml) y una solución de (3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)fenil)metanol (para una preparación véase el Intermedio 163, 740 mg, 2,93 mmol) en etanol (20 ml). El recipiente se acopló a un condensador de aire y la suspensión se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc, las fases se mezclaron y separaron antes de hacer pasar la fase orgánica a través de una frita hidrófoba y se concentraron a vacío dando un aceite amarillo. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (25g sílice) usando un gradiente de 0-100 % acetato de etilo-ciclohexano durante 15VC seguido de 0-10 % amoníaco 2M en metanol-diclorometano durante 15VC. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío dando el compuesto del epígrafe (360 mg, 1,019 mmol, 34,7 % de rendimiento) como un aceite incoloro. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,47$  min,  $MH^+ = 354$ .

Intermedio 163: (3-Nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)fenil)metanol

Se cargó un matraz de fondo redondo con (4-fluoro-3-nitrofenil)metanol (1 g, 5,84 mmol), clorhidrato de tetrahydro-2H-piran-4-amina, (0,9 g, 6,54 mmol, J&W PharmLab), DMF (10 ml) y DIPEA (4,1 ml, 23,48 mmol). Se acopló un condensador de aire y la suspensión se calentó hasta 70 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y los orgánicos se lavaron con HCl 1M seguido de salmuera antes de hacerlos pasar a través de una frita hidrófoba. El filtrado se concentró a vacío dando un aceite naranja. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (50g de sílice) usando un gradiente de 0-100 % acetato de etilo-ciclohexano durante 15VC. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío dando un aceite naranja. La muestra se disolvió en EtOAc antes de lavar con solución de LiCl al 10 %. Los orgánicos se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba antes de concentrarse a vacío dando el compuesto del epígrafe (740 mg, 2,93 mmol, 50,2 % de rendimiento) como un sólido naranja. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,71$  min,  $MH^+ = 253$ .

Intermedio 164: 2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((4-metilmorfolin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

Se disolvió 5-(5-(hidroximetil)-1-((4-metilmorfolin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 165, 506 mg, 1,323 mmol) en diclorometano (DCM) (5 ml) y se añadió peryodinano de Dess-Martin (561 mg, 1,323 mmol). Esta mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 18 horas. La mezcla se repartió a continuación entre acetato de etilo (100 ml) y bicarbonato de sodio saturado (100 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo seguidamente dos veces con acetato de etilo (100 ml x2) y los orgánicos se reunieron. A continuación se lavaron los orgánicos con salmuera (100 ml) y se secaron usando una frita hidrófoba. El disolvente se eliminó a continuación a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (457 mg, 1,201 mmol, 91 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,68$  min,  $MH^+ = 381$ .

Intermedio 165: 5-(5-(Hidroximetil)-1-((4-metilmorfolin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

Se añadió (4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)metanol (para una preparación véase el Intermedio 166, 1,6 g, 5,69 mmol), 1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 2, 0,860 g, 5,69 mmol) y ditionito de sodio (2,97 g, 17,06 mmol) a un vial de microondas junto con etanol (8 ml) y agua (8 ml) y se calentó hasta 100 °C durante 5 horas. La muestra se repartió a continuación entre acetato de etilo (75 ml) y carbonato de sodio saturado (75 ml) y se separaron las fases. Las fases orgánicas se retuvieron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (75 ml x2). A continuación se reunieron los orgánicos, se secaron usando una frita hidrófoba y luego se eliminaron los disolventes a vacío. Esto proporcionó un sólido amarillo pálido. Este se disolvió en diclorometano. La muestra se cargó en un cartucho Biotage SNAP de 100g de sílice y eluyó usando un gradiente de 0 %-10 % de amoníaco metanólico/DCM seguido de 10 %-15 % de amoníaco metanólico/DCM. Las fracciones apropiadas se reunieron proporcionando el compuesto del epígrafe (506 mg, 1,323 mmol, 23,26 % de rendimiento) como un aceite amarillo. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,61$  min,  $MH^+ = 383$ .

Intermedio 166: (4-(((4-Metilmorfolin-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)metanol

Se disolvieron (4-fluoro-3-nitrofenil)metanol (1,041 g, 6,08 mmol) y (4-metilmorfolin-2-il)metanamina (2,376 g, 18,25 mmol) en THF (5 ml) y se trató con N,N-diisopropiletilamina (3,19 ml, 18,25 mmol). Esta mezcla se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 1 hr. La mezcla naranja oscura se repartió a continuación entre acetato de etilo (75 ml) y bicarbonato de sodio saturado (75 ml). Las fases se separaron entonces y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (75 ml x2). A continuación se reunieron los orgánicos y se secaron usando una frita hidrófoba luego se eliminaron los disolventes a vacío. Esto proporcionó el compuesto del epígrafe (1,6 g, 5,69 mmol, 93 % de

rendimiento) como un sólido naranja. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,69$  min,  $MH^+ = 282$ .

Intermedio 167: 2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((4-metilmorfolin-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

5 5-(5-(hidroximetil)-1-((4-metilmorfolin-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3- Se disolvió dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 168, 473 mg, 1,237 mmol) en DCM y se añadió peryodinano de Dess-Martin (525 mg, 1,237 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió a continuación bicarbonato de sodio saturado (100 ml) y la mezcla se agitó durante 15min. A la mezcla se añadió acetato de etilo (100 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo seguidamente dos veces con acetato de etilo (100 ml x2).  
10 A continuación se reunieron los orgánicos, se secaron usando una frita hidrófoba y luego se eliminó el disolvente a vacío; proporcionando el compuesto del epígrafe bruto (450 mg, 1,18 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido amarillo que se usó sin purificación posterior. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,65$  min,  $MH^+ = 381$ .

Intermedio 168: 5-(5-(Hidroximetil)-1-((4-metilmorfolin-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

15 Se disolvieron 4-(((4-metilmorfolin-3-il)metil)amino)-3-nitrofenil)metanol (para una preparación véase el Intermedio 169, 2,83 g, 10,06 mmol) y 1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 2, 1,977 g, 13,08 mmol) en etanol (16 ml) junto con ditionito de sodio (5,25 g, 30,2 mmol) y agua (16 ml). Las mezclas se calentaron en un reactor de microondas durante 5 horas a 120 °C. La mezcla amarilla se repartió a continuación entre acetato de etilo (150 ml) y bicarbonato de sodio saturado (150 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (150 ml x 2) y los orgánicos se reunieron. Los orgánicos se secaron a continuación usando una frita hidrófoba. El disolvente se eliminó entonces a vacío proporcionando un aceite amarillo.  
20 El aceite amarillo se disolvió en diclorometano y se cargó sobre una columna de 100 g de sílice biotage SNAP y eluyó usando un gradiente de 0 %-15 % amoníaco metanólico 2M/DCM. Las fracciones apropiadas se reunieron y los disolventes se eliminaron a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (473 mg, 1,24 mmol, 12,3 % de rendimiento) como un aceite amarillo. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,58$  min,  $MH^+ = 383$ .

Intermedio 169: 4-(((4-Metilmorfolin-3-il)metil)amino)-3-nitrofenil)metanol

25 Se disolvieron 4-fluoro-3-nitrofenil)metanol (1,77 g, 10,34 mmol, Aldrich) y 4-metilmorfolin-3-il)metanamina (4,14 ml, 31,0 mmol, Chess Fine Organics) en tetrahidrofurano (THF) (5 ml) y se trató con N,N-diisopropiletilamina (5,42 ml, 31,0 mmol). Esta mezcla se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 1hr. La mezcla naranja oscura se repartió a continuación entre acetato de etilo (150 ml) y bicarbonato de sodio saturado (150 ml). Las fases se separaron entonces y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (150 ml x2). A continuación se reunieron los orgánicos y se secaron usando una frita hidrófoba, luego se eliminaron los disolventes a vacío. Esto proporcionó el compuesto del epígrafe 4-(((4-metilmorfolin-3-il)metil)amino)-3-nitrofenil)metanol (2,83 g, 10,06 mmol, 97 % de rendimiento) como un aceite rojo oscuro. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,70$  min,  $MH^+ = 282$ .

Intermedio 170: (R)-5-(6-(Hidroximetil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

35 Se añadió HCl 5 M en IPA (9 ml, 45,0 mmol) a 3-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (525 mg, 0,979 mmol, para una preparación véase el Intermedio 100) y la solución resultante se agitó a TA durante 2 hr. Después de este tiempo la solución se evaporó bajo presión reducida obteniendo un sólido rosa pálido-blanco. El sólido se disolvió en MeOH y se cargó en un cartucho SCX-2 (20 g). El cartucho se cubrió con MeOH (3 x CV) seguido de amoníaco 2 M en MeOH (3 x CV).  
40 Las fracciones básicas se reunieron obteniendo el compuesto del epígrafe N31482-98-1, 287 mg, 80 % de rendimiento como un aceite amarillo pálido. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,59$  min,  $MH^+ = 367$ .

Intermedio 171: (3-((Ciclopropilmetil)amino)-4-nitrofenil)metanol

Se disolvió 3-(3-fluoro-4-nitrofenil)metanol (1 g, 5,84mmol) en 2-metil tetrahidrofurano (10 ml) y se añadieron DIPEA (3,06 ml, 17,52mmol) y ciclopropilmetilamina (0,76 ml, 8,76 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante la noche.  
45 La mezcla de reacción se repartió entre DCM y solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con DCM. Los orgánicos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporó a vacío dando un aceite naranja que solidificó en reposo (1,65 g). El producto bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (100 g) usando un gradiente de 0-50 % de acetato de etilo/ciclohexano. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron dando el compuesto del epígrafe (1,28 g) como un sólido naranja brillante. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,98$  min;  $MH^+ = 223$ .  
50

Intermedio 172: 5-(1-(Ciclopropilmetil)-6-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

Se disolvieron 3-((ciclopropilmetil)amino)-4-nitrofenil)metanol (para una preparación véase el Intermedio 171, 1,28 g, 5,76mmol,) y 1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 2 N31961-84-1, 1,13 g, 7,49mmol) en etanol (20 ml) y agua (10 ml). Se añadió ditionato de sodio (3,56 g, 17,28mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa  
55

saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó usando una frita hidrófoba y se evaporó dando el compuesto del epígrafe (1,39 g) un sólido beige. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,49$  min;  $MH^+ = 324$ .

Intermedio 173: 1-(Ciclopropilmetil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbaldehído

5 Se disolvió 5-(1-(ciclopropilmetil)-6-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 172, 1,38 g, 4,27 mmol) en cloroformo (50 ml) y se añadió dióxido de manganeso (3,71 g, 42,7mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se evaporó dando el compuesto del epígrafe (1,38 g) como un aceite amarillo pálido, que solidificó en reposo. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,76$  min;  $MH^+ = 322$ .

10 Intermedio 174: (4-Nitro-3-(((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)amino)fenil)metanol

Se añadió clorhidrato de (tetrahydro-2H-piran-3-il)metanamina (1,33 g, 8,77mmol, Enamina) a una mezcla de (3-fluoro-4-nitrofenil)metanol (1 g, 5,84mmol, Apollo) y DIPEA (4,08 ml, 23,36mmol) en 2-metilo tetrahydrofurano (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con DCM. Los orgánicos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron a vacío dando un aceite naranja (1,74 g). El producto bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (100 g) usando a 0-100 % de acetato de etilo/gradiente de ciclohexano. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron dando el compuesto del epígrafe (1,35 g) como un aceite naranja. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,88$  min;  $MH^+ = 267$ .

20 Intermedio 175 y 176: 5-(6-(Hidroximetil)-1-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

Se disolvieron (4-nitro-3-(((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)amino)fenil)metanol (para una preparación véase el Intermedio 174, 134 g, 5,03mmol) y 1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 2, 0,99 g, 6,54mmol) en etanol (20 ml) y agua (10 ml). Se añadió ditionato de sodio (3,11, 15,09mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó usando una frita hidrófoba y se evaporó dando un sólido beige (1,01 g). El producto bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (100 g) usando un gradiente de 0-50 % de (amoníaco metanólico al 20 % en diclorometano)/diclorometano. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron dando un aceite incoloro (0,99 g) que solidificó en reposo. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,47$ min;  $MH^+ = 328$ . Este material se separó en sus dos componentes enantiómeros por HPLC preparativa quiral. El racemato se disolvió en etanol y se purificó por cromatografía quiral (fase estacionaria: Chiralpak AD-H (250x30mm, 5micrómetros), fase móvil: hexano/etanol (+ isopropilamina al 0,2 % v/v)). Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron dando los dos enantiómeros: Intermedio 175: 426 mg, sólido amarillo. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,47$ mins;  $MH^+ = 368$ . Intermedio 176: 488 mg, sólido amarillo. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,47$ mins;  $MH^+ = 368$ . No se asignó la estereoquímica absoluta.

35 Intermedio 177a: 2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbaldehído (Isómero 1)

Se disolvió 5-(6-(hidroximetil)-1-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 175 [isómero 1], 423 mg, 1,151 mmol) en cloroformo (10 ml) y se añadió dióxido de manganeso (1 g, 11,50 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se evaporó dando el compuesto del epígrafe (400 mg) como un sólido amarillo pálido. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,73$ mins;  $MH^+ = 366$ .

Intermedio 177b: 2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbaldehído (Isómero 2)

45 Se disolvió 5-(6-(hidroximetil)-1-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 176, [Isómero 2], 484 mg, 1,317 mmol) en cloroformo (10 ml) y se añadió dióxido de manganeso (1,14 g, 13,11 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. La CLEM mostró ~15 % quedaba de material de partida. Se añadió otra porción de dióxido de manganeso (0,6 g, 6,90 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se evaporó dando el compuesto del epígrafe (422 mg) como un sólido amarillo. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,73$ mins;  $MH^+ = 366$ .

Intermedio 178: 1-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)etanamina, clorhidrato

55 Una suspensión negra de *N*-(4-metoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanamina (para una preparación véase el Intermedio 179, 4,95 g, 18,86 mmol) y paladio al 10 % p/p sobre carbón (0,401 g, 1,886 mmol) en etanol (100 ml) se agitó bajo hidrógeno durante 2 días. La mezcla de reacción se hizo pasar a través de una columna de Celite, se aclaró con EtOH y se añadió HCl acuoso 2M (10 ml). La solución resultante se agitó durante 20 min y se evaporó a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. El rendimiento total de la reacción fue 80 %. 8,13

(s ancho, 8,13, 3H), 3,88 (dd,  $J = 3,5, 11,0$  Hz, 2H), 3,24 (tdd, 2,0, 4,0, 12,0 Hz, 2H), 3,06 – 2,92 (m, 1H), 1,79 – 1,66 (m, 1H), 1,66 – 1,52 (m, 2H), 1,34 – 1,19 (m, 2H), 1,16 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H).

Intermedio 179: N-(4-Metoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanamina

5 A una solución agitada de 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanona (3,2 g, 24,97 mmol) en DCM) (50 ml se añadió (4-metoxifenil)metanamina (6,87 g, 50,1 mmol). La solución amarilla resultante se agitó durante 4,5 h y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (10 g, 48,6 mmol). La suspensión blanca se agitó. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo 3 veces con DCM. Las fases orgánicas reunidas se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y se concentró a vacío dando un aceite amarillo. El aceite se disolvió en DCM, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:EtOH (7,5 - 25 %) y se evaporó a vacío dando el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo. El rendimiento total de la reacción fue 80 %. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 1,27$  min,  $MH^+ = 366$ .

Intermedio 180: 3-((1,3-Dimetoxipropan-2-il)amino)-4-nitrofenil)metanol

15 Se añadió (1,4-dioxano-2-il)metanamina (3,08 g, 26,3 mmol) a una mezcla de (3-fluoro-4-nitrofenil)metanol (4,1 g, 24 mmol), DIPEA (9,18 ml, 52,6 mmol) en THF (30 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (100 ml) y solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (100 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM (3x100 ml) y las fases orgánicas reunidas se hicieron pasar a través de un separador de fases y se evaporaron a vacío proporcionando ~10g de una mezcla bruta del compuesto del epígrafe. Se uso en esta pureza en la etapa siguiente. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,88$  min,  $MH^+ = 271$ .

Intermedio 181: 4-Metil-2-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrobencil)amino)pentanoato de (S)-ciclopentilo

20 A una solución de 2-((4-fluoro-3-nitrobencil)amino)-4-metilpentanoato de (S)-ciclopentilo (para una preparación véase el Intermedio 144, 500 mg, 1,419 mmol) en THF (9 ml) se añadió 1-metilpiperidin-4-amina (486 mg, 4,26 mmol) y DIPEA (0,743 ml, 4,26 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas hasta 120 °C durante un total de 90 mins. Se añadió más 1-metilpiperidin-4-amina (486 mg, 4,26 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante otros 30 mins a 120 °C. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (2 x 100 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de 0-5 % de DCM-amoniaco 2M en metanol durante 10 volúmenes de columna seguido de mantener a 5 % de DCM-amoniaco 2M en metanol durante 5 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (456 mg) como una goma naranja. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,70$  min,  $MH^+ = 447$ .

Los siguientes Intermedios se prepararon de una forma similar al Intermedio 181 usando la amina disponible comercialmente apropiada y el intermedio de fluorofenilo apropiado como se muestra en la tabla siguiente:

<b>Intermedio 182:</b> 4-metil-2-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)bencil)amino)pentanoato de (S)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 144) Sistema A, 0,98 min, $MH^+ = 448$ ; Rendimiento: 603 mg, 85 %
<b>Intermedio 183:</b> 4-metil-2-((4-((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)-3-nitrobencil)amino)pentanoato de (2S)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 144) Sistema B, 1,37 min, $MH^+ = 463$ ; Rendimiento: 1,250 g, 98 %
<b>Intermedio 184:</b> 2-((4-((2-metoxietil)amino)-3-nitrobencil)amino)-4-metilpentanoato de (S)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 144) Sistema A, 0,94 min, $MH^+ = 408$ ; Rendimiento: 353 mg, 61 %
<b>Intermedio 185:</b> 2-((4-((2-dimetilamino)etil)amino)-3-nitrobencil)amino)-4-metilpentanoato de (S)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 144) Sistema A, 0,69 min, $MH^+ = 421$ Rendimiento: 543 mg, 91 %
<b>Intermedio 186:</b> 2-((4-((3-hidroxipropil)amino)-3-nitrobencil)amino)-4-metilpentanoato de (S)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 144) Sistema A, 0,85 min, $MH^+ = 408$ ; Rendimiento: 445 mg, 77 %
<b>Intermedio 187:</b> 4-metil-2-((4-(metilamino)-3-nitrobencil)amino)pentanoato de (S)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 144) Sistema A, 0,89 min, $MH^+ = 354$ ; Rendimiento: 171 mg, 40 %

Intermedio 188: 2-((4-Fluoro-3-nitrobencil)amino)-4-metilpentanoato de (S)-terc-butilo

35 A una solución de 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído (1 g, 5,91 mmol) y clorhidrato de 2-amino-4-metilpentanoato de (S)-terc-butilo (1,46 g, 6,50 mmol) en DCM (25 ml) se añadió ácido acético (1,016 ml, 17,74 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante 1 hora. Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (2,507 g, 11,83 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió lentamente solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y se continuó agitando hasta que se detuvo la efervescencia. La suspensión resultante se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida. La muestra se cargó en DCM y se purificó por SPE (sílice, 100 g) usando un

gradiente de 0 – 50 % de EtOAc en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (1,66 g, 4,88 mmol) como una goma amarilla. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,95$  min,  $MH^+ = 341$ .

Intermedio 189: 4-Metil-2-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrobencil)amino)pentanoato de (S)-terc-butilo

- 5 A una solución de 2-((4-fluoro-3-nitrobencil)amino)-4-metilpentanoato de (S)-terc-butilo (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 188, 250 mg, 0,734 mmol) en THF (3,5 ml) se añadió 1-metilpiperidin-4-amina (252 mg, 2,203 mmol) y DIPEA (0,385 ml, 2,203 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en condiciones de microondas hasta 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (2 x 20 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y se soplaron bajo una corriente de nitrógeno. La muestra se cargó en DCM y se purificó por SPE (sílice, 25 g) usando un gradiente de 0 – 10 % (amoníaco 2M en MeOH) en DCM. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (127 mg, 0,292 mmol). CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,09$  min,  $MH^+ = 435$ .

Intermedio 190: 4-Metil-2-((4-nitro-3-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)bencil)amino)pentanoato de (S)-ciclopentilo

- 15 Una solución de 3-fluoro-4-nitrobenzaldehído (500 mg, 2,96 mmol) y 2-amino-4-metilpentanoato 4-metilbencenosulfonato de (S)-ciclopentilo (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 3, 1208 mg, 3,25 mmol) en DCM (20 ml) se agitó bajo nitrógeno durante 1,5 horas. Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (1253 mg, 5,91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió lentamente solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y la reacción continuó agitando hasta que se detuvo la eferescencia. La suspensión resultante se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por SPE (sílice, 50 g) usando un gradiente de EtOAc al 0-50 % en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se reunieron y soplaron bajo una corriente de nitrógeno dando una goma amarilla. A este material en THF (4 ml) se añadió (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (260 mg, 2,257 mmol) y DIPEA (0,395 ml, 2,259 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en condiciones de microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (3 x 50 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y soplaron bajo una corriente de nitrógeno. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por SPE (sílice, 50 g) usando un gradiente de 0-5 % (amoníaco 2M en MeOH) en DCM. Las fracciones apropiadas se reunieron y soplaron bajo una corriente de nitrógeno dando el producto bruto. El producto bruto de nuevo se repartió entre diclorometano (3 x 50 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y soplaron bajo una corriente de nitrógeno dando el compuesto del epígrafe (522 mg, 1,166 mmol). CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,49$  min,  $MH^+ = 448$

Intermedio 191: 2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-hidroxiopropanoato de (S)-neopentilo

- 35 A una solución de ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-hidroxiopropanoico (2,27 g, 9,49 mmol), EDC (2,18 g, 11,39 mmol) y HOBT (1,74 g, 11,39 mmol) en DMF (20 ml) se añadió DIPEA (3,31 ml, 18,98 mmol) y 2,2-dimetilpropan-1-ol (8,36 g, 95 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). La fase orgánica se lavó entonces con ácido clorhídrico acuoso 1M (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica luego se secó usando una frita hidrófoba y se sopló bajo una corriente de nitrógeno. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por SPE (sílice, 100 g) usando un gradiente de EtOAc al 0-50 % en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (951 mg, 3,07 mmol) como un sólido blanco. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,06$  min,  $MH^+ = 310$ .

Intermedio 192: 2-Amino-3-metoxipropanoato de (S)-neopentilo

- 45 A una mezcla de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-hidroxiopropanoato de (S)-neopentilo (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 191, 947 mg, 3,06 mmol) y óxido de plata (1064 mg, 4,59 mmol) en acetonitrilo seco (20 ml) se añadió yoduro de metilo (1,914 ml, 30,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C bajo nitrógeno durante dos noches. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente el sólido se separó por filtración. La solución resultante se evaporó bajo presión reducida. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por SPE (sílice, 50 g) usando un gradiente de 0-25 % de EtOAc en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida. Una solución de este material (347 mg) en etanol (10 ml) se sometió a hidrogenación usando un cubo H (ajustes: 20 °C, 1 bar, 1ml/min caudal) y Pd al 10 %/C CatCart 30 como catalizador. La mezcla de reacción se sopló bajo una corriente de nitrógeno y se secó en un horno de vacío dando el compuesto del epígrafe (199 mg, 1,052 mmol). CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,81$  min,  $MH^+ = 190$  sin cromóforo UV.

Intermedio 193: (3-Nitro-4-((oxetan-3-ilmetil)amino)fenil)metanol

- 55 Se cargó un matraz de fondo redondo con (4-fluoro-3-nitrofenil)metanol (770 mg, 4,50 mmol), clorhidrato de oxetan-3-ilmetanamina (753 mg, 6,09 mmol), THF (10 ml) y DIPEA (2,3 ml, 13,17 mmol). Se acopló un condensador de aire y la suspensión se calentó hasta 62 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente antes de añadir DMF (2 ml). La mezcla se calentó hasta 70 °C durante 4 días. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente,

se diluyó con EtOAc y los orgánicos se lavaron con agua seguido de salmuera antes de hacerlos pasar a través de una frita hidrófoba. El filtrado se concentró a vacío dando un aceite naranja. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por SPE (sílice, 25 g) usando un gradiente de 0-100 % de EtOAc en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío dando el compuesto del epígrafe (584 mg, 2,451 mmol) como un sólido naranja. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,61$  min,  $MH^+ = 239$ .

Intermedio 194: 5-(5-(Hidroximetil)-1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona

Se cargó un vial de microondas con 5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 1, 504 mg, 3,68 mmol), hidrosulfito de sodio (1,5 g, 8,62 mmol), agua (5,00 ml) y una solución de (3-nitro-4-((oxetan-3-ilmetil)amino)fenil)metanol (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 193, 584 mg, 2,451 mmol) en etanol (10 ml). El vial se tapó y la suspensión se irradió a 100 °C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con agua y cloroformo / IPA (3:1), las fases se mezclaron y separaron antes de hacer pasar la fase orgánica a través de una frita hidrófoba y se concentraron a vacío dando un aceite amarillo. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por SPE (sílice, 25 g) usando un gradiente de 0-100 % de EtOAc en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío dando el compuesto del epígrafe (178 mg, 0,547 mmol) como un aceite incoloro que solidificó. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,40$  min,  $MH^+ = 326$ .

Intermedio 195: 2-(5-Metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

A una solución de 5-(5-(hidroximetil)-1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 194, 180 mg, 0,553 mmol) en DCM (15 ml) se añadió ácido yodobenzoico al 45 % (estabilizado con ácido benzoico y ácido isoftálico) (379 mg, 0,609 mmol), en varias porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 noches. La mezcla de reacción se repartió entre isopropanol al 10 % en diclorometano (100 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 x 100 ml). La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se sopló bajo una corriente de nitrógeno dando el compuesto del epígrafe (152 mg, 0,470 mmol) como una goma amarillo pálido. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,60$  min,  $MH^+ = 324$ .

Intermedio 196: 2-Amino-3-metoxipropanoato de (S)-ciclopentilo

Se añadió clorhidrato de ácido (S)-2-amino-3-metoxipropanoico (3,3131 g, 21,30 mmol) a ciclopentanol (30 ml) y la suspensión se llevó hasta -5 °C usando un baño de hielo seco/acetona. Después de agitar a esta temperatura durante 10 minutos, se añadió gota a gota cloruro de tionilo (3,57 ml, 49,0 mmol). La suspensión se dejó agitar y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó a esta temperatura durante 24 horas. Los volátiles se eliminaron de la mezcla de reacción bajo presión reducida. EtOAc caliente se añadió con la intención de llevar a cabo una recristalización. El material no se disolvió por lo que la suspensión se separó por filtración, se lavó sobre el filtro y se secó en un horno de vacío dando el compuesto del epígrafe (4,49 g, 0,24 mmol) como un sólido blanco. RMN de  $^1H$  ( $d_6$ -DMSO, 293 K):  $\delta$  1,51 – 1,76 (m, 6 H) 1,76 – 1,92 (m, 2 H) 3,29 (s, 3 H) 3,75 (d,  $J = 3,4$  Hz, 2 H) 4,21 (t,  $J = 3,4$  Hz, 1 H) 5,17 – 5,21 (m, 1 H) 8,64 (s ancho, 3 H).

Intermedio 197: 5-(1-Etil-5-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

A una mezcla de 1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 2, 1 g, 6,62 mmol) e hidrosulfito de sodio (3,46 g, 19,85 mmol) se añadió una solución de (4-(etilamino)-3-nitrofenil)metanol (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 70, 1,298 g, 6,62 mmol) en etanol (30 ml), seguido de agua (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (150 ml) y cloroformo:isopropanol 3:1 (3 x 150 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por SPE (sílice, 100 g) sílice usando un gradiente de 0-12 % (amoníaco 2M en metanol) en DCM. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (1,05 g, 3,53 mmol) como una espuma blanquecina. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,64$  min,  $MH^+ = 298$ .

Intermedio 198: 2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-etil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

A una solución de 5-(1-etil-5-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 197, 1,05 g, 3,53 mmol) en DCM (50 ml) se añadió ácido yodobenzoico al 45 % (estabilizado por ácido benzoico y ácido isoftálico) (2,417 g, 3,88 mmol), en varias porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 noches. La mezcla de reacción se repartió entre isopropanol al 10 % en diclorometano (250 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 x 200 ml). La fase orgánica se secó usando una frita hidrófoba y soplaron bajo una corriente de nitrógeno dando el compuesto del epígrafe (856 mg, 2,90 mmol) como un sólido amarillo pálido. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,72$  min,  $MH^+ = 296$ .

Intermedio 199: (4-((2-Metoxietil)amino)-3-nitrofenil)metanol

Se cargó un matraz de fondo redondo con (4-fluoro-3-nitrofenil)metanol (3,2 g, 18,70 mmol), 2-metoxietanamina (2,107 g, 28,0 mmol), THF (30 ml) y DIPEA (9,80 ml, 56,1 mmol). Se acopló un condensador de aire y la suspensión se calentó hasta 62 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y diluyó con EtOAc. Los

orgánicos se lavaron con agua antes de hacerlos pasar a través de una frita hidrófoba y se concentraron a vacío dando un aceite naranja. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por SPE (sílice, 100 g) usando un gradiente de 0-EtOAc al 80 % en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío dando el compuesto del epígrafe (3,48 g, 15,38 mmol) como un aceite naranja que solidificó. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,70$  min,  $MH^+ = 227$ .

Intermedio 200: 5-(5-(Hidroximetil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona

Se cargó un matraz de fondo redondo con 5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 1, 2,53 g, 18,46 mmol), hidrosulfito de sodio (9,37 g, 53,8 mmol), agua (25,00 ml) y una solución de (4-((2-metoxietil)amino)-3-nitrofenil)metanol (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 199, 3,48 g, 15,38 mmol) en etanol (50 ml). El recipiente se acopló con un condensador de aire y se calentó hasta 100 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y cloroformo / IPA (3:1), las fases se mezclaron y separaron antes de hacer pasar la fase orgánica a través de una frita hidrófoba y se concentraron a vacío dando un sólido blanco. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por SPE (sílice, 25 g) usando un gradiente de 0-100 % de EtOAc en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío dando el compuesto del epígrafe (3,58 g, 11,42 mmol) como un aceite incoloro que solidificó. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,44$  min,  $MH^+ = 314$ .

Intermedio 201: 1-(2-Metoxietil)-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

A una solución de 5-(5-(hidroximetil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 200, 3,38 g, 10,79 mmol) en DCM (150 ml) se añadió ácido yodobenzoico al 45 % (estabilizado por ácido benzoico y ácido isoftálico) (7,38 g, 11,87 mmol), en varias porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 noches. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (200 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml). La fase acuosa contenía una gran cantidad de sólido, por lo que se extrajo de nuevo con isopropanol al 10 % en diclorometano (2 x 200 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con solución acuosa de bicarbonato de sodio (2 x 200 ml), se secó usando una frita hidrófoba y se evaporó bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (2,7 g, 8,67 mmol) como un sólido color pardo pálido. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,66$  min,  $MH^+ = 312$ .

Intermedio 202: 5-(5-(Hidroximetil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

A una mezcla de 1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 2, 1 g, 6,62 mmol) e hidrosulfito de sodio (3,46 g, 19,85 mmol) se añadió una solución de (4-((2-metoxietil)amino)-3-nitrofenil)metanol (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 199, 1,497 g, 6,62 mmol) en etanol (30 ml), seguido de agua (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (150 ml) y cloroformo:isopropanol 3:1 (3 x 150 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por SPE (sílice, 100 g) usando un gradiente de 0-12 % (amoníaco 2M en metanol) en DCM. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (2,0 g, 6,11 mmol) como una espuma blanquecina. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,62$  min,  $MH^+ = 328$ .

Intermedio 203: 2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

A una solución de 5-(5-(hidroximetil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 202, 2,0 g, 6,11 mmol) en DCM (50 ml) se añadió ácido yodobenzoico al 45 % (estabilizado por ácido benzoico y ácido isoftálico) (4,18 g, 6,72 mmol), en varias porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 noches. La mezcla de reacción se repartió entre isopropanol al 10 % en diclorometano (200 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 x 200 ml). La fase orgánica se secó usando una frita hidrófoba y se evaporó bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (975 mg, 3,00 mmol) como un sólido amarillo pálido. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,71$  min,  $MH^+ = 326$ .

Intermedio 204: (4-((2-(Dimetilamino)etil)amino)-3-nitrofenil)metanol

Una mezcla de (4-fluoro-3-nitrofenil)metanol (2,5 g, 14,61 mmol), N1, N1-dimetiletano-1,2-diamina (3,19 ml, 29,2 mmol) y DIPEA (7,65 ml, 43,8 mmol) en THF (20 ml) en dos porciones iguales se calentó en condiciones de microondas (ajuste de absorción inicial alto) a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (3 x 150 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (150 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por SPE (sílice, 100 g). Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (3,32 g, 13,88 mmol) como una goma naranja oscuro. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,73$  min,  $MH^+ = 240$ .

Intermedio 205: 5-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-5-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona

A una mezcla de 5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 1, 3,3 g, 24,06 mmol) e hidrosulfito de sodio (7,20 g, 41,4 mmol) se añadió una solución de (4-((2-

(dimetilamino)etil)amino)-3-nitrofenil)metanol (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 204, 3,3 g, 13,79 mmol) en etanol (26 ml), seguido de agua (13 ml). La mezcla de reacción se calentó, en dos porciones iguales, en condiciones de microondas (ajuste de absorción inicial alto) a 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (100 ml) y diclorometano (2 x 100 ml), seguido de extracción posterior de la fase acuosa con cloroformo:isopropanol 3:1 (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida. La muestra se cargó en metanol/diclorometano (y la columna se secó en un horno de vacío) y se purificó por SPE (sílice, 100 g) usando un gradiente de 0-50 % (amoníaco 2M en metanol) en DCM. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida. La muestra se secó en un horno de vacío dando el compuesto del epígrafe (1,75 g, 5,36 mmol). CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,58$  min,  $MH^+ = 327$ .

Intermedio 206: 1-(2-(Dimetilamino)etil)-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

A una solución de 5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-5-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 205, 1,31 g, 4,01 mmol) en DCM (50 ml) se añadió ácido yodobenzoico al 45 % (estabilizado por ácido benzoico y ácido isoftálico) (2,75 g, 4,41 mmol), en varias porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 noches. Se añadió más ácido yodobenzoico al 45 % (estabilizado por ácido benzoico y ácido isoftálico) (1,38 g, 2,21 mmol), seguido de DMSO (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 7 noches. La mezcla de reacción se repartió entre isopropanol al 10 % en diclorometano (150 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 x 150 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y soplaron bajo una corriente de nitrógeno dando el compuesto del epígrafe (758 mg, 2,337 mmol) como un sólido blanquecino. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,66$  min,  $MH^+ = 325$ .

Intermedio 207: 5-(5-(Hidroximetil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona

Se disolvieron (4-(metilamino)-3-nitrofenil)metanol (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 1, 5,32 g, 29,2 mmol), 5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 71, 4,00 g, 29,2 mmol) y ditionito de sodio (15,25 g, 88 mmol) en etanol (75 ml), agua (37,5 ml) y se llevó a reflujo durante 14 h. A continuación, la mezcla se repartió mediante la adición de 200 ml de bicarbonato de sodio saturado y 200 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se aisló y la acuosa se extrajo dos veces con 200 ml de acetato de etilo. Los orgánicos se reunieron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se eliminó el disolvente. El residuo se trituró con dietil éter y se filtró dando el compuesto del epígrafe (1,519 g, 5,64 mmol) como un sólido amarillo pálido. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,39$  min,  $MH^+ = 270$ .

Intermedio 208: 1-Metil-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

A una solución de 5-(5-(hidroximetil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 207, 1,88 g, 6,98 mmol) en DCM (50 ml) se añadió ácido yodobenzoico al 45 % (estabilizado por ácido benzoico y ácido isoftálico) (4,78 g, 7,68 mmol), en varias porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 noches. Se añadió DMSO (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otra noche. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (100 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó usando una frita hidrófoba y se evaporó bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (655 mg, 2,451 mmol) como un sólido color pardo oscuro. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,61$  min,  $MH^+ = 268$ .

Intermedio 209: (3-Nitro-4-(((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)amino)fenil)metanol

Una solución de (tetrahydro-2H-piran-3-il)metanamina (4,11 ml, 32,1 mmol), (4-fluoro-3-nitrofenil)metanol (2200 mg, 12,86 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (11,23 ml, 64,3 mmol) en THF (30 ml) se desgasificó y se calentó bajo nitrógeno a 60 °C durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (150 ml). La fracción orgánica se aisló y la fase acuosa se volvió a extraer dos veces con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las fracciones orgánicas se reunieron, se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano purificado por SPE (sílice, 2 x 100 g), eluyó con un gradiente de 0-EtOAc al 70 % en ciclohexano. Las fracciones que contenían producto se reunieron y se concentraron bajo presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe (2731 mg) como un sólido naranja. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,82$  min,  $MH^+ = 267$ .

Intermedio 210: 5-(5-(Hidroximetil)-1-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona

Se desgasificó una solución de (3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)amino)fenil)metanol (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 1, 2600 mg, 9,76 mmol), 5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 209, 1339 mg, 9,76 mmol) y ditionito de sodio (5100 mg, 29,3 mmol) en etanol (30 ml) y agua (15 ml). La mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se repartió entre cloroformo:isopropanol 3:1 (150 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (150 ml). La fracción orgánica se aisló y la fase acuosa se volvió a extraer dos veces con cloroformo:isopropanol 3:1 (2 x 150 ml). Las fracciones orgánicas se reunieron, se hicieron



5 pasar a través de una frita hidrófoba y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de metanol al 10 % en acetato de etilo. La solución se cargó sobre dos columnas SPE (100 g, sílice) y los disolventes en los que se cargó el producto en las columnas se dejaron evaporar. El producto se eluyó seguidamente con un gradiente de EtOH al 0-30 % en EtOAc. Las fracciones que contenían producto se reunieron y se concentraron bajo presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe (1500 mg) como un sólido blanco. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,63$  min,  $MH^+ = 354$ .

Intermedio 211: 2-(5-Metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

10 Una suspensión de ácido 2-yodobenzoico al 45 % (estabilizada por ácido benzoico y ácido isonaftálico) (6603 mg, 10,61 mmol) y 5-(5-(hidroximetil)-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 210, 1500 mg, 4,24 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se repartió entre cloroformo:isopropanol 3:1 (75 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (75 ml). La fase orgánica se aisló y la fracción acuosa se volvió a extraer dos veces con cloroformo:isopropanol 3:1 (2 x 75 ml). Las fracciones orgánicas se reunieron, se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y se concentraron bajo presión reducida. El material se repartió entre cloroformo:isopropanol 3:1 (75 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio (75 ml). La fase orgánica se aisló y la fracción acuosa se volvió a extraer dos veces con cloroformo:isopropanol 3:1 (2 x 75 ml). Las fracciones orgánicas se reunieron, se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba, se concentró bajo presión reducida y se secó a vacío durante 7 días proporcionando el compuesto del epígrafe (1487 mg) como un sólido rosa claro. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,70$  min,  $MH^+ = 352$ .

20 Intermedio 212: 2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

25 Una solución de 2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 211, 700 mg, 1,992 mmol) en DMF (10 ml) se trató con carbonato de potasio (551 mg, 3,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. yodometano (0,149 ml, 2,390 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se repartió entre cloroformo:isopropanol 3:1 (75 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (75 ml). La fase orgánica se aisló y la fracción acuosa se volvió a extraer dos veces con cloroformo:isopropanol 3:1 (2 x 75 ml). Las fracciones orgánicas se reunieron, se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y se concentraron bajo presión reducida. La goma resultante se disolvió en una cantidad mínima de metanola al 10 % en EtOAc y se cargó sobre una columna SPE (50 g, sílice). El producto se eluyó con un gradiente de 0-30 % de EtOH en EtOAc. Las fracciones que contenían producto se reunieron y se concentraron bajo presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe (451 mg) como un sólido color pardo. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,73$  min,  $MH^+ = 366$ .

Intermedio 213: (S)-(4-((1-Metoxipropan-2-il)amino)-3-nitrofenil)metanol

35 A una solución de (4-fluoro-3-nitrofenil)metanol (2 g, 11,69 mmol) en THF (10 ml) se añadió (S)-1-metoxipropan-2-amina (1,851 ml, 17,53 mmol) y DIPEA (6,12 ml, 35,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en condiciones de microondas (ajuste de absorción inicial alto) a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (3 x 150 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (150 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por SPE (sílice, 100 g) usando un gradiente de 0-25 % de EtOAc en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (1,4 g, 5,83 mmol) como una goma naranja. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,82$  min,  $MH^+ = 241$ .

Intermedio 214: (S)-5-(5-(Hidroximetil)-1-(1-metoxipropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

45 A una mezcla de 1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 2, 0,881 g, 5,83 mmol) e hidrosulfito de sodio (3,04 g, 17,48 mmol) se añadió una solución de (S)-(4-((1-metoxipropan-2-il)amino)-3-nitrofenil)metanol (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 213, 1,4 g, 5,83 mmol) en etanol (30 ml), seguido de agua (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (150 ml) y acetato de etilo (3 x 150 ml), seguido de cloroformo:isopropanol 3:1 (3 x 150 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por SPE (sílice, 100 g) usando un gradiente de 0-EtOAc al 25 % en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (580 mg, 1,699 mmol) como una espuma blanquecina. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,67$  min,  $MH^+ = 342$

Intermedio 215: (S)-2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-metoxipropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

55 A una solución de (S)-5-(5-(hidroximetil)-1-(1-metoxipropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 214, 577 mg, 1,690 mmol) en DCM (25 ml) se añadió ácido yodobenzoico al 45 % (estabilizado por ácido benzoico y ácido isoftálico) (1157 mg, 1,859 mmol), en varias porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 noches. La mezcla de reacción se repartió entre

isopropanol al 10 % en diclorometano (200 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 x 200 ml). La fase orgánica se secó usando una frita hidrófoba y se evaporó bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (630 mg, 1,856 mmol) como una espuma blanquecina. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,76$  min,  $MH^+ = 340$ .

Intermedio 216: (R)-4-((1-Metoxipropan-2-il)amino)-3-nitrofenil)metanol

5 A una solución de (4-fluoro-3-nitrofenil)metanol (5 g, 29,2 mmol) en THF (40 ml) se añadió clorhidrato de (R)-1-metoxipropan-2-amina (5,50 g, 43,8 mmol) y DIPEA (22,96 ml, 131 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (3 x 250 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (150 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por SPE (sílice, 2 x 100 g),  
10 usando un gradiente de 0-25 % de EtOAc en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (1,7 g, 7,08 mmol) como una goma naranja. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,81$  min,  $MH^+ = 241$ .

Intermedio 217: (R)-5-(5-(Hidroximetil)-1-(1-metoxipropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

15 A una mezcla de 1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 2, 0,629 g, 4,16 mmol) e hidrosulfito de sodio (2,174 g, 12,49 mmol) se añadió una solución de (R)-4-((1-metoxipropan-2-il)amino)-3-nitrofenil)metanol (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 216, 1 g, 4,16 mmol) en etanol (30 ml), seguido de agua (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se repartió entre solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (150 ml) y acetato de etilo (3 x 150 ml), seguido de cloroformo:isopropanol 3:1 (3 x 150 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando  
20 una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por SPE (sílice, 100 g) usando un gradiente de 0-100 % de EtOAc en ciclohexano, seguido de un gradiente de 0-100 % de (EtOH al 25 % en EtOAc) en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (393 mg, 1,151 mmol) como una espuma blanquecina. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,67$  min,  $MH^+ = 342$ .

25 Intermedio 218: (R)-2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-metoxipropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

A una solución de (R)-5-(5-(hidroximetil)-1-(1-metoxipropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 217, 390 mg, 1,142 mmol) en DCM (25 ml) se añadió ácido yodobenzoico al 45 % (estabilizado por ácido benzoico y ácido isoftálico) (782 mg, 1,257 mmol), en varias porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 noches. La mezcla de reacción se repartió entre cloroformo:IPA 3:1 (200 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 x 200 ml). La fase orgánica se secó usando una frita hidrófoba y se evaporó bajo presión reducida. La muestra se disolvió en cloroformo:IPA 3:1 (200 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 x 200 ml). La fase orgánica se secó usando  
30 una frita hidrófoba y se evaporó bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (554 mg, 1,632 mmol, 143 % de rendimiento), en aproximadamente 70 % de pureza. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,76$  min,  $MH^+ = 340$ .

Intermedio 219: (3-Nitro-4-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)fenil)metanol

Se disolvió (tetrahidrofuran-3-il)metanamina (1,711 ml, 16,36 mmol) en THF (5 ml) y se añadieron DIPEA (5,00 ml, 28,6 mmol) y (4-fluoro-3-nitrofenil)metanol (1400 mg, 8,18 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 2,5 h en condiciones de microondas a 125 °C. La mezcla de reacción se repartió entre una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se aisló y la fracción acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fracciones orgánicas se reunieron, se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de DCM y se purificó por SPE (sílice, 100 g), eluyó con un gradiente de 0-65 % de EtOAc en ciclohexano. Las fracciones más puras se reunieron y se concentraron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (1719 mg) como una goma naranja. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,78$  min,  $MH^+ = 253$ .  
45

Intermedio 220: 5-(5-(Hidroximetil)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

Se disolvió (3-nitro-4-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)fenil)metanol (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 219, 1719 mg, 6,81 mmol) en etanol (16,00 ml) y agua (8 ml) y se añadió 1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 2, 1145 mg, 6,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno hasta que se alcanzó la temperatura de reacción (80 °C) y se añadió ditionito de sodio (3559 mg, 20,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se repartió entre IPA al 10 % /DCM (100 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml). La fase orgánica se aisló, la fracción acuosa se extrajo con IPA al 10 % /DCM (2 x 100 ml). Las fracciones orgánicas se reunieron, se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de DCM y se purificó por SPE (100 g, sílice), eluyó con un gradiente de 0-25 % de EtOH en EtOAc. Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (1189 mg) como un sólido blanco. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,65$  min,  $MH^+ = 354$ .  
55

Intermedio 221: 2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

Se disolvió 5-(5-(hidroximetil)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 220, 1189 mg, 3,36 mmol) en DCM (20 ml). Se añadió IBX (45 % en peso, estabilizado por ácido benzoico y naftálico) (5234 mg, 8,41 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se repartió entre IPA al 10 %/DCM (50 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). La fase orgánica se aisló y la fracción acuosa se extrajo dos veces con IPA al 10 %/DCM (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas se reunieron y se lavaron con una solución saturada de bicarbonato de sodio (75 ml). La fase orgánica se aisló, se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se concentró bajo presión reducida. El residuo se colocó en un horno de vacío durante 30 minutos dando el compuesto del epígrafe (1271 mg) como un sólido blanco. CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 0,73 min,  $MH^+$  = 352.

Intermedio 222: (4-((1,3-Dimetoxipropan-2-il)amino)-3-nitrofenil)metanol

A una solución de (4-fluoro-3-nitrofenil)metanol (16 g, 93 mmol) en THF (80 ml) se añadió 1,3-dimetoxipropan-2-amina (10 g, 84 mmol) y DIPEA (15 ml, 86 mmol). La mezcla se dividió en siete porciones y se calentó en condiciones de microondas a 100 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (3 x 500 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (750 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera saturada (500 ml) y se evaporaron bajo presión reducida. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó SPE (sílice, 100 g) usando un gradiente de 0-EtOAc al 80 % en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (12,0 g, 44,4 mmol). CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 0,85 min,  $MH^+$  = 271. Las fracciones menos puras se reunieron y evaporaron. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por SPE (sílice, 100 g) usando un gradiente de EtOAc al 0-50 % en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (3,7 g, 13,69 mmol). CLEM (Sistema J):  $t_{RET}$  = 0,85 min,  $MH^+$  = 271.

Intermedio 223: 5-(1-(1,3-Dimetoxipropan-2-il)-5-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

A una solución de (4-((1,3-dimetoxipropan-2-il)amino)-3-nitrofenil)metanol (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 222, 12 g, 44,4 mmol) en etanol (160 ml) se añadió hidrosulfito de sodio (27,5 g, 133 mmol) y 1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 2, 8,39 g, 55,5 mmol), seguido de agua. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente la mitad del volumen bajo presión reducida y el líquido resultante se repartió entre cloroformo:isopropanol 3:1 (3 x 300 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (300 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida. Se añadió en esta etapa material bruto de una reacción similar (una escala adicional al 40 %). La muestra se cargó en DCM y se purificó por SPE (sílice, 3 x 340 g) usando un gradiente de 0-100 % (25 % de EtOH en EtOAc) en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (7,5 g, 20,19 mmol) como una espuma blanquecina. CLEM (Sistema J):  $t_{RET}$  = 0,70 min,  $MH^+$  = 372.

Intermedio 224: 1-(1,3-Dimetoxipropan-2-il)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

A una solución de 5-(1-(1,3-dimetoxipropan-2-il)-5-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 223, 7,5 g, 20,19 mmol) en DCM (400 ml) se añadió ácido yodobenzoico al 45 % (estabilizado por ácido benzoico y ácido isoftálico) (13,82 g, 22,21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 noches. Se añadió lentamente solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (400 ml) y la mezcla se agitó hasta que cesó el burbujeo. La fase orgánica se separó y la acuosa se volvió a extraer con cloroformo:isopropanol 3:1 (2 x 400 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (7,3 g, 19,76 mmol). CLEM (Sistema J):  $t_{RET}$  = 0,81 min,  $MH^+$  = 370.

Intermedio 225: 2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

Se disolvieron 5-(5-(hidroximetil)-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 226) (600 mg, 1,633 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (693 mg, 1,633 mmol) en DCM (5 ml) y se agitó bajo nitrógeno durante 2 horas. Se añadió a continuación peryodinano de Dess-Martin (291 mg, 0,544 mmol) y la mezcla se agitó durante otros 40 min. Se añadió a continuación solución saturada de bicarbonato de sodio (25 ml) y la mezcla se agitó durante 25 minutos y luego se dejó en reposo durante la noche. A la mezcla se añadió diclorometano (25 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo seguidamente con diclorometano (25 ml x2) y los orgánicos se reunieron. La fase orgánica se lavó entonces con salmuera (30 ml x2) y los orgánicos reunidos y se secó sobre una frita hidrófoba. Los disolventes se eliminaron entonces a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (550 mg, 1,505 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 0,87 min;  $MH^+$  366.

Intermedio 226: 5-(5-(Hidroximetil)-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-

2(1H)-ona

Se añadieron (3-nitro-4-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)amino)fenil)metanol (para una preparación véase el Intermedio 227, 2,9 g, 10,89 mmol), 1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 2, 2,469 g, 16,34 mmol) y ditionito de sodio (5,69 g, 32,7 mmol) a un matraz junto con etanol (35 ml). Esta mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 15 minutos. Se añadió a continuación agua (35 ml) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 20 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se repartió a continuación entre diclorometano:alcohol isopropílico 3:1 (100 ml) y agua (100 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano:alcohol isopropílico 3:1 (100 ml x2) y los orgánicos se reunieron. Luego la fase orgánica se secó usando una frita hidrófoba y los disolventes se eliminaron a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (1,99 g, 5,42 mmol, 49,7 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,77$  min;  $MH^+$  368.

Intermedio 227: (3-Nitro-4-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)amino)fenil)metanol

Se disolvieron (4-fluoro-3-nitrofenil)metanol (1,985 g, 11,60 mmol) y (tetrahidro-2H-piran-2-il)metanamina (4,44 ml, 34,7 mmol) en THF (10 ml) y se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (6,08 ml, 34,8 mmol). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 1hr. La mezcla orgánica se repartió a continuación entre acetato de etilo (100 ml) y bicarbonato de sodio saturado (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (100 ml). A continuación se reunieron los orgánicos, se secaron usando una frita hidrófoba y los disolventes se eliminaron a vacío. Esto proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido naranja brillante. El rendimiento excesivamente alto debe ser debido a un error en la pesada del material de partida. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,92$  min;  $MH^+$  267.

Intermedio 228: 2-((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-etil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)acetaldehído

Se añadió peryodinano de Dess-Martin (143 mg, 0,34 mmol) en varias porciones a una solución agitada de 5-(1-etil-5-(2-hidroxietoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 229, 100 mg, 0,31 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 4 horas. Se añadió en varias porciones de peryodinano de Dess-Martin (143 mg, 0,34 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución al 10 % tiosulfato de sodio (20 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x10 ml). Los extractos reunidos se lavaron con solución saturada de  $NaHCO_3$ , se secó y se evaporó. El residuo, compuesto del epígrafe (99 mg, 0,305 mmol, 100 % de rendimiento) se usó en las etapas siguientes sin purificación posterior. Se supone 100 % de rendimiento. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,67$  min;  $M+18^+$  344.

Intermedio 229: 5-(1-Etil-5-(2-hidroxietoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

Una mezcla de 5-(1-etil-5-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 230, 600 mg, 2,12 mmol), 2-bromoetanol (291 mg, 165  $\mu$ l, 2,33 mmol) y carbonato de potasio (878 mg, 6,35 mmol) en DMF (3 ml) se calentó a 80 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (15 ml). La fase orgánica se separó, se secó y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía [0-10 % de etanol/acetato de etilo] dando el compuesto del epígrafe (105 mg, 0,321 mmol, 15,15 % de rendimiento), como un sólido blanquecino. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,66$  min;  $MH^+$  328.

Intermedio 230: 5-(1-Etil-5-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

Se añadió ditionito de sodio (2,72 g, 15,64 mmol) a una mezcla de 4-(etilamino)-3-nitrofenol (para una preparación véase el Intermedio 231, 950 mg, 5,21 mmol) y 1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 2, 985 mg, 6,52 mmol) en etanol (20 ml) y agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó el etanol. Se añadieron al residuo acetato de etilo (100 ml) y solución saturada de  $NaHCO_3$  (50 ml). Se formó un sólido. El sólido se separó por filtración y se secó dando el compuesto del epígrafe (1,2 g, 4,24 mmol, 81 % de rendimiento), como un sólido incoloro. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,46$  min;  $MH^+$  284.

Intermedio 231: 4-(Etilamino)-3-nitrofenol e Intermedio 232: 3-nitro-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenol

Una mezcla de 4-amino-3-nitrofenol (5,06 g, 32,9 mmol), tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (3,0 g, 26,3 mmol) y ácido acético (1,97 g, 1,88 ml, 32,9 mmol) en diclorometano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió durante 5 minutos triacetoxiborohidruro de sodio (16,71 g, 79 mmol). Después de completar la adición la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió cuidadosamente solución saturada de  $NaHCO_3$  (100 ml) (generación de gas) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x50 ml). Los orgánicos reunidos se secaron y evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía [0-15 % de etanol/ acetato de etilo] dando; 4-(etilamino)-3-nitrofenol (950 mg, 5,21 mmol, 19,84 % de rendimiento), como un sólido naranja (producto inesperado de la reducción de acetanilida formada por reacción de triacetoxiborohidruro con material de partida). CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,87$  min;  $MH^+$  183. Más N31507-32-A3, 3-nitro-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenol (450 mg, 1,784 mmol, 6,79 % de rendimiento), como un sólido naranja. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,85$  min;  $MH^+$  253.

Intermedio 233: (R)-2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-hidroxiopropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

5 A (R)-5-(5-(hidroximetil)-1-(1-hidroxiopropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 234, 500 mg, 1,527 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (648 mg, 1,527 mmol) se añadió diclorometano (DCM) (20 ml). La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 20 horas; La CLEM mostró material de partida restante por lo que se añadió peryodinano de Dess-Martin (65 mg, 0,157mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas. A la mezcla se añadió bicarbonato de sodio saturado (100 ml) y esta se agitó durante 30min. Se añadió a continuación diclorometano (80 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo seguidamente con diclorometano (100 ml x2). Los orgánicos reunidos se lavaron entonces con salmuera (100 ml) luego se secaron usando una frita hidrófoba. Los disolventes se eliminaron entonces a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (460 mg, 1,414 mmol, 93 %) como un sólido amarillo. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,65$  min;  $MH^+ 326$ .

Intermedio 234: (R)-5-(5-(Hidroximetil)-1-(1-hidroxiopropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

15 Se disolvieron (R)-2-((4-(hidroximetil)-2-nitrofenil)amino)propan-1-ol (para una preparación véase el Intermedio 235, 1,902 g, 8,41 mmol) y 1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 2, 1,906 g, 12,61 mmol) en etanol (30 ml) y agua (15 ml) y se calentó hasta 90 °C durante 15 minutos. Se añadió a continuación ditionito de sodio (4,39 g, 25,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 horas bajo nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar seguidamente hasta temperatura ambiente. La mezcla se repartió a continuación entre diclorometano:isopropanol 2:1 (75 ml) y agua (70 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano:isopropanol 2:1 (75 ml x 2). Los orgánicos se secaron luego sobre una frita hidrófoba y luego se eliminaron los disolventes a vacío. Esto proporcionó un aceite amarillo que se disolvió en diclorometano y se cargó sobre una columna de sílice SNAP de 100 g. Esto se eluyó en un gradiente de 0 %-30 % de etanol/acetato de etilo. Las fracciones apropiadas se reunieron y los disolventes se eliminaron a vacío dando el compuesto del epígrafe (1,139 g, 3,48 mmol, 41,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,58$  min;  $MH^+ 328$ .

Intermedio 235: (R)-2-((4-(Hidroximetil)-2-nitrofenil)amino)propan-1-ol

25 Se disolvieron (4-fluoro-3-nitrofenil)metanol (1,5 g, 8,77 mmol) y (R)-2-aminopropan-1-ol (2,047 ml, 26,3 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (5 ml) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (4,59 ml, 26,3 mmol). La mezcla se calentó a continuación en un reactor de microondas a 120 °C durante 1 hr. La mezcla orgánica se repartió a continuación entre acetato de etilo (80 ml) y bicarbonato de sodio saturado (80 ml) y se separaron las fases. Se extrajo a continuación la fase acuosa con acetato de etilo (80 ml x2) y los orgánicos se reunieron. La fase orgánica luego se secó usando una frita hidrófoba luego se eliminaron los disolventes a vacío dando el compuesto del epígrafe (1,904 g, 8,41 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido naranja/rojo. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,63$  min;  $MH^+ 227$ .

Intermedio 236: (S)-2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-hidroxiopropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

35 Se disolvieron (S)-5-(5-(hidroximetil)-1-(1-hidroxiopropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 237, 808 mg, 2,468 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (1047 mg, 2,468 mmol) en DCM (30 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas. Se añadió peryodinano de Dess-Martin (104,7 mg, 0,247 mmol). La mezcla se agitó a continuación durante la noche, luego se añadieron solución de hidróxido de sodio (2M, 5 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas. A la mezcla se añadió a continuación diclorometano (60 ml) y agua (60 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo seguidamente tres veces con diclorometano (60 ml) y los orgánicos se reunieron. Luego se secaron los orgánicos reunidos usando una frita hidrófoba, luego se eliminaron los disolventes a vacío. Esto proporcionó el compuesto del epígrafe (592 mg, 1,82 mmol, 74 %) como un sólido amarillo. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,64$  min;  $MH^+ 326$ .

Intermedio 237: (S)-5-(5-(Hidroximetil)-1-(1-hidroxiopropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

45 Se disolvieron (S)-2-((4-(hidroximetil)-2-nitrofenil)amino)propan-1-ol (para una preparación véase el Intermedio 238, 1,8 g, 7,96 mmol), 1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 2, 1,323 g, 8,75 mmol) y ditionito de sodio (4,16 g, 23,87 mmol) en etanol (30 ml) y agua (15 ml) y la mezcla se calentó hasta 90 °C durante 20 horas. La mezcla se repartió a continuación entre diclorometano:isopropanol (2:1; 100 ml) y agua (100 ml) y se separaron las fases. A continuación se extrajo la fase acuosa dos veces con diclorometano:isopropanol (2:1; 100 ml) y los orgánicos reunidos y se secó. Los disolventes se eliminaron seguidamente a vacío. El residuo se disolvió a continuación en diclorometano y se cargó sobre una columna de sílice de 100 g Biotage SNAP y eluyó usando un gradiente de 0 %-25 % de etanol/acetato de etilo. Las fracciones apropiadas se reunieron entonces y los disolventes se eliminaron a vacío. Esto proporcionó el compuesto del epígrafe (808 mg, 2,468 mmol, 31,0 % de rendimiento) como un sólido blanco. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,40$  min;  $MH^+ 328$ .

Intermedio 238: (S)-2-((4-(Hidroximetil)-2-nitrofenil)amino)propan-1-ol

55 Se disolvió 4-fluoro-3-(nitrofenil)metanol (2 g, 11,69 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y se añadieron DIPEA (6,12 ml, 35,1 mmol) y (S)-2-aminopropan-1-ol (2,73 ml, 35,1 mmol). Esta mezcla se calentó hasta 120 °C en un reactor de microondas durante 1 hora. La mezcla orgánica se repartió a continuación entre acetato de etilo (80 ml) y bicarbonato

de sodio saturado (80 ml). A continuación se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo seguidamente dos veces con acetato de etilo (80 ml). Los orgánicos se reunieron a continuación, se secaron usando una frita hidrófoba luego se eliminaron los disolventes a vacío. Al aceite se añadió ciclohexano y la mezcla se dejó reposar durante 16 horas. La mezcla se agitó a continuación durante 2,5 horas y luego se decantó el disolvente. La mezcla se disolvió entonces en diclorometano/metanol luego se eliminaron los disolventes a vacío. Esto proporcionó el compuesto del epígrafe (1,8 g, 7,96 mmol, 68,1 % de rendimiento) como un aceite rojo/naranja. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,63$  min;  $MH^+$  328.

Intermedio 239: 2-((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)oxi)acetaldéhidó

Se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,12 g, 2,64 mmol) en varias porciones a una solución agitada de 5-(6-(2-hidroxietoxi)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 240, 700 mg, 1,76 mmol) en diclorometano (25 ml). Después de completar la adición la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió solución acuosa al 10 % de tiosulfato de sodio (25 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x20 ml). Los orgánicos reunidos se lavaron con solución saturada de  $NaHCO_3$  (20 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó dando el compuesto del epígrafe (696 mg, 1,761 mmol, 100 % de rendimiento), como un aceite color pardo claro. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,57$  min;  $M+18^+$  414.

Intermedio 240: 5-(6-(2-Hidroxietoxi)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

Una mezcla de 5-(6-hidroxi-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 241, 2,0 g, 5,66 mmol), 2-bromoetanol (778 mg, 442  $\mu$ l, 6,22 mmol) y carbonato de potasio (2,346 g, 16,98 mmol) en DMF seco (15 ml) se agitó a 110 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). Los orgánicos reunidos se secaron y evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía [5-25 % de etanol/acetato de etilo] dando el compuesto del epígrafe (720 mg, 1,811 mmol, 32,0 % de rendimiento), como un sólido incoloro. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,63$  min;  $MH^+$  398.

Intermedio 241: 5-(6-Hidroxi-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

Se añadió ditionito de sodio (7,04 g, 40,4 mmol) en varias porciones a una mezcla agitada de 4-nitro-3-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenol (para una preparación véase el Intermedio 242, 3,4 g, 13,48 mmol) y 1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 2, 2,45 g, 16,21 mmol) en etanol (50 ml) y agua (25 ml). Después de completar la adición la mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el etanol se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). Los orgánicos reunidos se secaron y evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía [5-20 % de etanol/acetato de etilo] dando el compuesto del epígrafe (3,77 g, 10,67 mmol, 79 % de rendimiento), como un sólido incoloro. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,61$  min;  $MH^+$  354.

Intermedio 242: 4-Nitro-3-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenol

Una mezcla de 3-fluoro-4-nitrofenol (3,0 g, 19,1 mmol), (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina (3,30 g, 28,6 mmol) y diisopropiletamina (3,70 g, 5,0 ml, 28,6 mmol) en dioxano (50 ml) se llevó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía [50-75 % de acetato de etilo/ciclohexano] dando el compuesto del epígrafe (3,42 g, 13,56 mmol, 71,0 % de rendimiento), como un sólido naranja. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,86$  min;  $MH^+$  253.

Intermedio 243: 5-(1-(2-Hidroxietil)-5-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

Se disolvieron 1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 2, 1,726 g, 11,42 mmol), 2-((4-(hidroximetil)-2-nitrofenil)amino)etanol para una preparación véase el Intermedio 244, 2,203 g, 10,38 mmol) y ditionito de sodio (5,42 g, 31,1 mmol) en etanol (30 ml) y agua (15 ml) y se agitó a 90 °C durante 48 horas. La mezcla dejó enfriar seguidamente hasta temperatura ambiente y luego se añadieron DCM/isopropanol 3:1 (100 ml) y agua (100 ml). Las fases se separaron luego la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM/isopropanol 3:1 (100 ml). Los orgánicos se reunieron luego se secaron usando una frita hidrófoba luego se eliminaron los disolventes a vacío. El residuo amarillo producido se cargó entonces en una columna de sílice de 100 g Biotage SNAP y luego eluyó con 0 %-25 % de etanol/acetato de etilo. Las fracciones apropiadas se reunieron y los disolventes se eliminaron a vacío. Esto proporcionó el compuesto del epígrafe (975 mg, 3,11 mmol, 30,0 % de rendimiento) como un sólido blanco. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,57$  min;  $MH^+$  314.

Intermedio 244: 2-((4-(Hidroximetil)-2-nitrofenil)amino)etanol

Se disolvió (4-fluoro-3-nitrofenil)metanol (2 g, 11,69 mmol) en tetrahydrofurano (5 ml) y luego se añadieron 2-aminoetanol (2,120 ml, 35,1 mmol) y N,N-diisopropiletamina (6,12 ml, 35,1 mmol). Esta mezcla se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 1 hora. El análisis de CLEM mostró presencia de material de partida y la

muestra se calentó en el reactor de microondas a 120 °C durante 30min. La mezcla se repartió a continuación entre acetato de etilo (75 ml) y bicarbonato de sodio saturado (75 ml) y se separaron las fases. Seguidamente se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo (75 ml) y los orgánicos se reunieron y retuvieron. La fase acuosa se extrajo seguidamente con mezcla 1:1 de isopropanol/diclorometano (75 ml) y la fase orgánica se reunió con los orgánicos anteriores. Los orgánicos se secaron sobre una frita hidrófoba y los disolventes se eliminaron a vacío. Esto proporcionó el compuesto del epígrafe (2,203 g, 10,38 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido naranja/rojo. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,57$  min;  $MH^+ 213$ .

Intermedio 245: 2-(5-Metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

10 A 5-(5-(hidroximetil)-1-((tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 246, 1046 mg, 2,96 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (1255 mg, 2,96 mmol) se añadió diclorometano (20 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas. El análisis de CLEM de la mezcla parda mostró la presencia de material de partida, por tanto se añadió peryodinano de Dess-Martin (126 mg, 0,296mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas. A la mezcla se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y diclorometano (80 ml) y se separaron las fases. Los orgánicos se extrajeron a continuación dos veces con diclorometano (100 ml) y se reunieron los orgánicos. A continuación se lavaron los orgánicos se secaron con salmuera (100 ml) usando una frita hidrófoba. Los disolventes se eliminaron a vacío produciendo el compuesto del epígrafe bruto (1,2 g, 3,41 mmol, 115 % de rendimiento) como un sólido blanquecino con algo de residuo de peryodinano de Dess-Martin. No se intentó la purificación puesto que el producto es un intermedio. El Compuesto se presentó como un sólido color pardo pálido. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,76$  min;  $MH^+ 352$ .

Intermedio 246: 5-(5-(Hidroximetil)-1-((tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona

25 Se disolvieron (3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)amino)fenil)metanol (para una preparación véase el Intermedio 227, 2,7 g, 10,14 mmol) y 5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 1, 1,808 g, 13,18 mmol) en etanol (35 ml) y agua (35,0 ml) y se calentó hasta 90 °C. Se añadió a continuación ditionito de sodio (5,30 g, 30,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente luego se repartió entre diclorometano:isopropanol 3:1 (160 ml) y bicarbonato de sodio (160 ml) y se separaron las fases. Luego se extrajo la fase orgánica dos veces con diclorometano:isopropanol 3:1 (160 ml). A continuación se reunieron los orgánicos, se secaron usando una frita hidrófoba y los disolventes se eliminaron a vacío. Esto proporcionó un residuo amarillo que solidificó después de dejar reposar al aire. Se intentó disolver la muestra en 25 % de etanol/acetato de etilo, sin embargo, el sólido era bastante insoluble. La mezcla se filtró así por gravedad y el residuo se lavó con 25 % de etanol/acetato de etilo. El sólido se secó al aire y luego se secó de nuevo en un horno de vacío a 40 °C durante 1 hora dando el compuesto del epígrafe (1,05 g, 2,97 mmol, 29,3 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,52$  min;  $MH^+ 354$ .

35 Intermedio 247: (S)-2-((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-metoxipropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)acetaldehído

40 Se añadió en varias porciones peryodinano de Dess-Martin (320 mg, 0,75 mmol) a una solución agitada de (S)-5-(5-(2-hidroxietoxi)-1-(1-metoxipropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 248, 140 mg, 0,38 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución al 10 % de tiosulfato de sodio (20 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x10 ml). Los orgánicos reunidos se lavaron con  $NaHCO_3$  saturado (10 ml), se secó y se evaporó dando el compuesto del epígrafe (139 mg, 0,377 mmol, 100 % de rendimiento), como una goma incolora. Se supone rendimiento cuantitativo usado en las etapas siguientes sin purificación posterior. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,66$  min;  $M+18^+ 388$ .

45 Intermedio 248: (S)-5-(5-(2-Hidroxietoxi)-1-(1-metoxipropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

50 Una mezcla de (S)-5-(5-hidroxil-1-(1-metoxipropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 249, 1,25 g, 3,82 mmol), 2-bromoetanol (525 mg, 298  $\mu$ l, 4,2 mmol) y carbonato de potasio (1,58 g, 11,45 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a 130 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de "Celite". El disolvente se evaporó del filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [10-25 % de etanol/acetato de etilo] dando el compuesto del epígrafe (140 mg, 0,377 mmol, 9,87 % de rendimiento), como una goma amarilla. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,75$  min;  $MH^+ 372$ .

Intermedio 249: (S)-5-(5-Hidroxil-1-(1-metoxipropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

55 Una solución de (S)-4-((1-metoxipropan-2-il)amino)-3-nitrofenol (para una preparación véase el Intermedio 250, 1,3 g, 5,75 mmol) y 1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 2, N-Me piridona aldehído, 1,04 g, 6,90 mmol) en etanol (30 ml) y agua (15 ml) se trató con ditionito de sodio (3,00 g, 17,24 mmol) añadido en varias porciones durante 5 minutos. Después de completar la adición la mezcla de reacción se llevó

a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El etanol se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (25 ml). La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x25 ml). Los orgánicos reunidos se secaron y evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía [5-20 % de etanol/acetato de etilo] dando el compuesto del epígrafe (1,27 g, 3,88 mmol, 67,5 % de rendimiento), como un sólido blanquecino. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,46$  min;  $MH^+$  328.

Intermedio 250: (S)-4-((1-Metoxipropan-2-il)amino)-3-nitrofenol

Una mezcla de 4-fluoro-3-nitrofenol (1,0 g, 6,37 mmol), (S)-1-metoxipropan-2-amina (1,13 g, 1,35 ml, 12,73 mmol) y diisopropiletilamina (1,65 g, 2,22 ml, 12,73 mmol) en dioxano (10 ml) se llevó a reflujo durante 2 horas. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en *N*-metil-2-pirrolidona (10 ml). La mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (25 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (2x25 ml), se secó y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía [10-40 % de acetato de etilo/ciclohexano] dando el compuesto del epígrafe (1,31 g, 5,79 mmol, 91 % de rendimiento), como un sólido naranja. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,89$  min;  $MH^+$  227.

Intermedio 251: 2-(5-Metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-1H-benzof[d]imidazol-5-carbaldehído (Enantiómero 1, un enantiómero sencillo de configuración desconocida)

Se añadió en varias porciones peryodinano de Dess-Martin (625 mg, 1,47 mmol) a una solución agitada de 5-(5-(hidroximetil)-1-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-1*H*-benzof[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1*H*)-ona (Enantiómero 1, para una preparación véase el Intermedio 252, 250 mg, 0,74 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución al 10 % de tiosulfato de sodio (20 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x10 ml). Los orgánicos reunidos se lavaron con solución saturada de  $NaHCO_3$  (10 ml), se secaron y se evaporaron dando el compuesto del epígrafe (249 mg, 0,737 mmol, 100 % de rendimiento), como una goma incolora. Se supone rendimiento cuantitativo. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,67$  min;  $MH^+$  338.

Intermedio 252: 5-(5-(Hidroximetil)-1-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-1*H*-benzof[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1*H*)-ona (Enantiómero 1) e Intermedio 253: 5-(5-(hidroximetil)-1-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-1*H*-benzof[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1*H*)-ona (Enantiómero 2)

Separación quiral del Intermedio 254:

Procedimiento analítico: Aprox 0,5 mg disueltos en EtOH al 50 %/Heptano (1 ml) 20ul inyectados en la columna (EtOH al 40 %/Heptano,  $f=1,0$ ml/min, longitud de onda 215,4nm. Ref 550,100, Columna 4,6mmid x 25cm Chiralpak IA)

Procedimiento Prep: Aprox 2,25g disueltos en 12 ml de EtOH + calor. Inyección; 2 ml de la solución se inyectaron en la columna (EtOH al 40 %/Heptano,  $f=30$ ml/min, longitud de onda 215,4nm. Ref 550,100, Columna 30mm x 25cm Chiralpak IA)

Intermedio 252 (Enantiómero 1)  $Tr = 11,5$  min. >99 % ee por UV.

Intermedio 253 (Enantiómero 2)  $Tr = 16,5$  min. >99 % ee por UV.

Intermedio 254: 5-(5-(Hidroximetil)-1-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-1*H*-benzof[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1*H*)-ona

Se añadió ditionito de sodio (7,66 g, 44,0 mmol) en tres porciones individuales a una suspensión de (3-nitro-4-(((tetrahydrofuran-3-il)metil)amino)fenil)metanol (para una preparación véase el Intermedio 219, 3,7 g, 14,67 mmol) y 5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 1, 2,51 g, 15,56 mmol) en etanol (60 ml) y agua (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó el etanol. La mezcla se repartió entre DCM:iPrOH 3:1 (150 ml) y  $NaHCO_3$  (100 ml). La fase acuosa separada se extrajo con DCM:iPrOH 3:1 (3 x 150 ml). Las fases orgánicas reunidas se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporaron obteniendo un aceite amarillo pálido. La muestra se cargó en MeOH al 20 %/DCM y se purificó por cromatografía (Biotage SP4) sobre columna de 100 g de sílice SNAP usando un gradiente de MeOH al 10-20 %/DCM. Las fracciones apropiadas se reunieron y se secaron dando el compuesto del epígrafe (2,37 g, 6,98 mmol, 48 %) como un aceite amarillo pálido. CLEM (Sistema C):  $t_{RET} = 0,42$  min;  $MH^+$  340.

Intermedio 255: 2-(5-Metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-1H-benzof[d]imidazol-5-carbaldehído (Enantiómero 2)

Se añadió en varias porciones peryodinano de Dess-Martin (625 mg, 1,47 mmol) a una solución agitada de 5-(5-(hidroximetil)-1-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-1*H*-benzof[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1*H*)-ona (Enantiómero 2, para una preparación véase el Intermedio 253, 250 mg, 0,74 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución al 10 % de tiosulfato de sodio (20 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x10 ml). Los orgánicos reunidos se lavaron con solución saturada de  $NaHCO_3$  (10 ml), se secaron y se evaporaron dando el compuesto del epígrafe (249 mg, 0,737 mmol, 100 % de rendimiento), como una goma incolora. Se supone rendimiento cuantitativo. Se usó sin purificación posterior en las siguientes etapas. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,67$  min;  $MH^+$  338.



Intermedio 256: 2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipropil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

Se disolvió 5-(5-(hidroximetil)-1-(2-metoxipropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 257, 2,153 g, 6,31 mmol) en diclorometano (15 ml) y luego se añadió peryodinano de Dess-Martin (2,67 g, 6,31 mmol). La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 1 hora. A la mezcla se añadió bicarbonato de sodio (200 ml) y diclorometano (200 ml). Esta mezcla se agitó durante 1,5 horas luego se intentó la separación de fases. Los orgánicos de la separación se retuvieron. Se añadió HCl 2M (100 ml). La fase orgánica se separó y se secó usando una frita hidrófoba y los disolventes se eliminaron a vacío. Esto proporcionó un residuo pardo, el compuesto del epígrafe bruto. La pureza por CL-EM fue ~45 %. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,73$  min; MH+ 340.

Intermedio 257: 5-(5-(Hidroximetil)-1-(2-metoxipropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

Se disolvieron 4-((2-metoxipropil)amino)-3-nitrofenil)metanol (para una preparación véase el Intermedio 258, 2,8152 g, 11,72 mmol) y 1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 2, 1,948 g, 12,89 mmol) en etanol (50 ml) y agua (25 ml) y se calentó hasta 90 °C bajo nitrógeno durante 1 hora. Se añadió ditionito de sodio (8,16 g, 46,9 mmol) a continuación y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 1,5 horas a 90 °C. La mezcla se repartió a continuación entre bicarbonato de sodio saturado (100 ml) y diclorometano:isopropanol 3:1 (100 ml) y se separaron las fases. Seguidamente se extrajo la fase acuosa dos veces con diclorometano:isopropanol 3:1 (100 ml) los orgánicos se reunieron y luego se secaron sobre una frita hidrófoba. Los disolventes se eliminaron entonces a vacío dejando un residuo amarillo. El residuo se disolvió en diclorometano, se dividió en dos porciones y se cargó sobre dos columnas de Sílice de 100 g Biotage SNAP. Cada columna se eluyó corriendo un gradiente de 0 %-25 % de etanol/acetato de etilo. Las fracciones apropiadas se reunieron entonces y los disolventes se eliminaron a vacío. Esto proporcionó el compuesto del epígrafe (2,1253 g, 6,23 mmol, 53,1 % de rendimiento) como un sólido color pardo. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,48$  min; MH+ 342.

Intermedio 258: 4-((2-Metoxipropil)amino)-3-nitrofenil)metanol

Se añadieron 4-fluoro-3-nitrofenil)metanol (2,72 g, 15,89 mmol), clorhidrato de 2-metoxipropan-1-amina, (2,99 g, 23,84 mmol) y diisopropiletilamina (13,88 ml, 79 mmol) a tetrahidrofurano (10 ml) y se dividió en dos porciones iguales. Cada porción se colocó en un vial de microondas de 20 ml y se calentó hasta 120 °C durante 1 hora en un reactor de microondas. Todavía había presente material de partida por lo que la muestra se calentó en el reactor de microondas 30 minutos a 120 °C. Las mezclas se reunieron y se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y bicarbonato de sodio saturado (150 ml). Seguidamente se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo (150 ml), se reunieron los orgánicos y se secó usando una frita hidrófoba. Los disolventes se eliminaron entonces a vacío proporcionando un aceite rojo. El aceite se disolvió en diclorometano y se cargó sobre dos columnas de sílice de 100 g Biotage SNAP. Cada columna se eluyó usando un gradiente de 10 %-50 % de acetato de etilo/ciclohexano. Las fracciones apropiadas se reunieron proporcionando el compuesto del epígrafe (2,8152 g, 11,72 mmol, 73,7 % de rendimiento) como un sólido naranja. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,82$  min; MH+ 241.

Intermedio 259: 5-(5-Hidroxi-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

Se agitaron en etanol (64,8 ml) bajo nitrógeno 3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenol (para una preparación véase el Intermedio 232, 3,68 g, 14,59 mmol), 1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 1, 2,205 g, 14,59 mmol) e hidrosulfito de sodio (7,62 g, 43,8 mmol). Se añadió agua (32,4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida hasta 1/3 de su volumen. El residuo se recogió en DCM y se lavó con agua. Los orgánicos se secaron sobre un separador de fases y se concentraron bajo presión reducida. El sólido rojo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-25 % de EtOH en acetato de etilo. Las fracciones se concentraron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (3,48 g). CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,67$  min, MH+ = 354.

Intermedio 260: 5-(5-(2-Hidroxietoxi)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

Se agitaron 5-(5-hidroxi-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 259, 0,75 g, 2,122 mmol), 2-bromoetanol (0,318 g, 2,55 mmol) y  $K_2CO_3$  (0,880 g, 6,37 mmol) en DMF seco (7,07 ml) a 120 °C bajo nitrógeno. Después de 18 horas, se añadió 2-bromoetanol (0,318 g, 2,55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 7 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadieron agua y acetato de etilo y se separaron las fases. Los orgánicos se lavaron con agua, se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 5-25 % de etanol en acetato de etilo dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (0,18 g). CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,70$  min, MH+ = 398.

Intermedio 261: 2-((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)acetaldehído

Se disolvió 5-(5-(2-hidroxietoxi)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 260, 0,18 g, 0,453 mmol) en DCM (8 ml) bajo atmósfera de nitrógeno.

Se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,288 g, 0,679 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución saturada de tiosulfato de sodio (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se diluyó con DCM y se separaron las fases. La acuosa se extrajo con DCM. Los orgánicos se reunieron y se lavaron con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se secaron a través de un separador de fases y se concentraron dando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo. Otros experimentos se llevaron a cabo en el material bruto. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,65$  min,  $MH^+ = 396$ .

Intermedio 262: 2-(2-(4-Fluoro-3-nitrofenil)acetamido)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo

2-(4-fluoro-3-nitrofenil)ácido acético (2 g, 10,04 mmol), 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo, sal del ácido 4-metilbencenosulfónico (para una preparación véase el Intermedio 31, 4,02 g, 12,05 mmol), piridina (2,437 ml, 30,1 mmol) y anhídrido del ácido n-propilfosfónico, trimero cíclico (8,88 ml, 15,07 mmol) en acetato de etilo (45 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió piridina (2,437 ml, 30,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó de nuevo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua. Se separaron las fases. La acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos se lavaron con salmuera y luego agua, se secaron sobre un separador de fases y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 0-10 % de etanol en acetato de etilo. Las fracciones se concentraron dando el compuesto del epígrafe (31 % de rendimiento). CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,90$  min,  $MH^+ = 343$ .

El siguiente Intermedio se preparó de una forma similar al Intermedio 262:

**Intermedio 263:** 2-(2-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetamido)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-terc-butilo (preparado a partir de materiales de partida disponibles comercialmente) Sistema B, 0,96 min,  $MH^+ = 355$ .

Intermedio 264: 3-Hidroxi-2-(2-(3-nitro-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)acetamido)butanoato de (2S,3R)-isopropilo

Se agitaron 2-(2-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetamido)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo (para una preparación véase el Intermedio 262, 1,51 g, 4,41 mmol), DIPEA (2,311 ml, 13,23 mmol) y (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (0,762 g, 6,62 mmol) en THF (40 ml) bajo nitrógeno a 60 °C durante la noche. DIPEA (2,311 ml, 13,23 mmol) y se añadieron (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (0,2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en DCM y se lavó con agua. Los orgánicos se secaron sobre un separador de fases y se concentraron dando un aceite naranja. El aceite se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyó con 25-100 % de acetato de etilo en ciclohexano. Las fracciones se concentraron dando el compuesto del epígrafe (58 % de rendimiento). CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,95$  min,  $MH^+ = 438$ .

El siguiente Intermedio se preparó de una forma similar al Intermedio 264:

**Intermedio 265:** 3-hidroxi-2-(2-(3-nitro-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)acetamido)butanoato de (2S,3R)-terc-butilo (preparado a partir de: Intermedio 263) Sistema B, 1,00 min,  $MH^+ = 452$ .

Intermedio 266: 1,3-Dimetil-5-(5-(oxiran-2-il)-1-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piridin-2(1H)-ona

Se agitaron 2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 116, 0,100 g, 0,274 mmol), yoduro de trimetilsulfonio (0,057 g, 0,279 mmol) y hidróxido de potasio (0,092 g, 1,642 mmol) en acetonitrilo (2,72 ml) y agua (0,014 ml) bajo nitrógeno a 65 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y agua. Los orgánicos se lavaron con bicarbonato de sodio. Los orgánicos se secaron a continuación sobre un separador de fases y se concentraron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (49 % de rendimiento). CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,79$  min,  $MH^+ = 389$ .

Intermedio 267: 3-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(((2S,3R)-3-hidroxi-1-isopropoxi-1-oxobutan-2-il)amino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (68 mg, 0,33 mmol) a una solución agitada de 3-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (para una preparación véase el Intermedio 126, 100 mg, 0,22 mmol) y 2-amino-3-hidroxi-butanoato de 4-metilbencenosulfonato de (2S,3R)-isopropilo (para una preparación véase el Intermedio 31, 86 mg, 0,26 mmol). La suspensión resultante se agitó durante la noche. Se añadieron más 2-amino-3-hidroxi-butanoato de 4-metilbencenosulfonato de (2S,3R)-isopropilo (86 mg, 0,26 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (68 mg, 0,33 mmol) y la suspensión se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se solubilizó con MeOH y se cargó sobre un cartucho SCX de 5 g. El cartucho se eluyó con MeOH, seguido de amoníaco metanólico 2M. Las fracciones básicas se evaporaron a vacío hasta una goma incolora y se purificaron por MDAP (Procedimiento B). Las fracciones que contenían producto se evaporaron a vacío dando el

compuesto del epígrafe (29 mg) como una espuma blanca. CLEM (Sistema C):  $t_{RET} = 0,66$  min,  $MH^+ = 610$ .

Intermedio 268: 3-((6-(((2S,3R)-1-(Terc-butoxi)-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il)amino)metil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

5 Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (46 mg, 0,22 mmol) a una solución agitada de 3-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (para una preparación véase el Intermedio 126, 50 mg, 0,11 mmol) y (2-amino-3-hidroxi-butanoato de 2S,3R)-terc-butilo.HCl (28 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se añadió clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-terc-butilo (28 mg, 0,13 mmol), la suspensión resultante se agitó durante 2 h y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (46 mg, 0,22 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 1 h. La suspensión se solubilizó con MeOH y se cargó sobre un cartucho de 5 g. El cartucho se eluyó con MeOH, seguido de amoniaco metanólico 2M. Las fracciones básicas se evaporaron a vacío hasta una goma incolora y se purificaron por MDAP (Procedimiento B). Las fracciones que contenían producto se evaporaron a vacío dando el compuesto del epígrafe (20 mg) como una espuma blanca.

CLEM (Sistema C):  $t_{RET} = 0,69$  min,  $MH^+ = 624$ .

15 Intermedio 269: 3-((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(((S)-1-isopropoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

20 Se disolvió 3-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (para una preparación véase el Intermedio 128, 70 mg, 0,151 mmol) en DCM (3 ml) y se añadió 2-amino-3-metilbutanoato 4-metilbencenosulfonato de (S)-isopropilo (para una preparación véase el Intermedio 65, N31501-74-A2, 100 mg, 0,301 mmol). La suspensión se agitó bajo flujo de nitrógeno durante 1 hr. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (63,9 mg, 0,301 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 23 hr. Se añadió 2-amino-3-metilbutanoato 4-metilbencenosulfonato de (S)-isopropilo (49,9 mg, 0,151 mmol) y se agitó durante 30 min antes de adición de triacetoxiborohidruro de sodio (31,9 mg, 0,151 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3,5 hr. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se añadió  $\text{NaHCO}_3$  (20 ml). La fase acuosa separada se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó obteniendo el producto bruto (124 mg) como un sólido amarillo. La muestra se disolvió en 2 ml de MeOH y se purificó por MDAP (Procedimiento B). El disolvente se secó dando el compuesto del epígrafe (65 mg) como un sólido amarillo-naranja. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,30$  min,  $MH^+ = 608$ .

30 Intermedio 270: 3-((5-(((1-(Ciclopentiloxi)-4-metil-1-oxopentan-2-il)amino)metil)-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)azeidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

35 Se cargó un vial de microondas con 3-(((4-(((1-(ciclopentiloxi)-4-metil-1-oxopentan-2-il)amino)metil)-2-nitrofenil)amino)metil)azetidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (para una preparación véase el Intermedio 271, 355 mg, 0,684 mmol), THF (12 ml), 5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 1, 94 mg, 0,684 mmol) y una solución de hidrosulfito de sodio (417 mg, 2,396 mmol) en agua (3 ml). El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas usando ajuste inicial normal a 100 °C durante 5 horas. El disolvente orgánico se eliminó a vacío y se reemplazó por etanol (12 ml). El vial se tapó y la mezcla se calentó en un microondas hasta 100 °C durante un total de 5 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, las fases se mezclaron y separaron antes de hacer pasar los orgánicos a través de una frita hidrófoba y se concentraron a vacío dando un aceite amarillo. El aceite se cargó en diclorometano y se purificó por sílice Biotage SP4 SNAP 25g usando un gradiente de 0-100 % acetato de etilo-ciclohexano durante 15VC seguido de 0-MeOH al 20 %-DCM durante 15VC. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío dando el compuesto del epígrafe (60 mg, 0,099 mmol, 14,47 % de rendimiento) como un aceite amarillo. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,88$  min;  $MH^+ 606$ .

Intermedio 271: 3-(((4-(((1-(Ciclopentiloxi)-4-metil-1-oxopentan-2-il)amino)metil)-2-nitrofenil)amino)metil)azeidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

45 Se cargó un matraz de fondo redondo con 2-((4-fluoro-3-nitrobencil)amino)-4-metilpentanoato de (S)-ciclopentilo (para una preparación véase el Intermedio 137, 230 mg, 0,653 mmol), acetonitrilo (10 ml), carbonato de potasio (180 mg, 1,305 mmol) y 3-(aminometil)azeidín-1-carboxilato de terc-butilo (146 mg, 0,783 mmol). Se acopló un condensador de aire y la mezcla se calentó hasta 80 °C bajo una capa de nitrógeno durante 1 semana. La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo, las fases se mezclaron y separaron antes de lavar los orgánicos con salmuera. Los orgánicos se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y se concentró a vacío dando un aceite naranja. El aceite se cargó en diclorometano y se purificó por 25 g de sílice Biotage SP4 SNAP (Si) usando un gradiente de 0-40 % de acetato de etilo-ciclohexano durante 15VC. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío dando el compuesto del epígrafe (355 mg, 0,684 mmol, 105 % de rendimiento) como un aceite naranja. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 1,07$  min;  $MH^+ 519$ .

55 Intermedio 272: 3-((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(((S)-1-isopropoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

Se añadió 3-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (para una preparación véase el Intermedio 130, 500 mg, 1,076 mmol) a una solución de

2-amino-3-metilbutanoato de (S)-isopropilo, sal de ácido fenilmetanosulfónico (para una preparación véase el Intermedio 65, 713 mg, 2,153 mmol) en diclorometano (DCM) (10 ml). La solución resultante se agitó durante la noche y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (684 mg, 3,23 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 1 h. Se añadió MeOH (10 ml) y la solución resultante se cargó en un cartucho SCX de 10 g. El cartucho se eluyó con MeOH (50 ml), seguido de amoníaco metanólico 2M (50 ml). Las fracciones básicas se evaporaron a vacío hasta una goma color pardo. La goma se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM:amoníaco metanólico 2M (0 - 5 %). Las fracciones que contenían producto se evaporaron a vacío dando el compuesto del epígrafe. El rendimiento total de la reacción fue 28 %. CLEM (Sistema C):  $t_{RET} = 0,75$  min,  $MH^+ = 608$ .

Intermedio 273: 2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

Se disolvió 5-(5-(hidroximetil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 90, 931 mg, 3,29 mmol) en diclorometano (DCM) (52 ml). A la solución agitada se añadió ácido 2-yodobenzoico (2249 mg, 3,61 mmol). La mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 2,5 horas y luego se añadió 1,1,1-Triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (1394 mg, 3,29 mmol) en varias porciones a la solución agitada. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se repartió a continuación entre bicarbonato de sodio saturado (200 ml) y diclorometano (100 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (100 ml x 2). A continuación se reunieron los orgánicos y se secaron usando una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó a vacío. Al residuo se añadieron unos pocos ml de diclorometano seguido de unos pocos ml de NaOH 2M y la solución se agitó durante 15 min. La mezcla se repartió a continuación entre diclorometano (50 ml) y bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y se separaron las fases teniendo cuidado de que no entre el sólido precipitado en la fase orgánica. La fase acuosa se lavó entonces dos veces con diclorometano (2 x 50 ml) y los orgánicos se reunieron. La solución luego se secó con una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó a vacío produciendo 2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (438 mg, 1,557 mmol, 47,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. El sólido precipitado se aisló por filtración y se secó bajo succión proporcionando un lote adicional de 2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (200 mg, 0,710 mmol, 21,6 % de rendimiento) como un sólido color pardo claro. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,66$  min,  $MH^+ = 282$ .

Intermedio 274: 1-Etil-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

Se disolvió 5-(5-(hidroximetil)-1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 91, 722 mg, 2,319 mmol) en diclorometano (DCM) (5 ml) y luego se trató con 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (983 mg, 2,319 mmol). La solución se agitó durante 1 hr bajo nitrógeno luego se añadió NaOH 2M (15 ml) y la solución se agitó hasta que la mezcla se volvió transparente (15 min). La mezcla se repartió a continuación entre diclorometano (150 ml) y bicarbonato de sodio saturado (150 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo seguidamente dos veces con bicarbonato de sodio saturado (150 ml x 2) y los orgánicos se reunieron. La fase orgánica luego se secó usando una frita hidrófoba y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se purificó seguidamente usando cromatografía automatizada usando el siguiente procedimiento: 100 % de acetato de etilo para 2 volúmenes de columna, 0 %-25 % de etanol en acetato de etilo durante 15 volúmenes de columna y luego 25 % de etanol en acetato de etilo durante 2 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se reunieron entonces y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando 2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (718,7 mg, 2,323 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,70$  min,  $MH^+ = 310$ .

Intermedio 275: 2-(5-Metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((4-metilmorfolin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

Una solución de cloruro de oxalilo (0,124 ml, 1,411 mmol) en diclorometano (2 ml) se enfrió hasta -78 °C en un baño de acetona/hielo seco. A esta, se añadió una solución de DMSO (0,213 ml, 3,01 mmol) en diclorometano (3 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 10 minutos. Se añadió una suspensión de 5-(5-(hidroximetil)-1-((4-metilmorfolin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona (400 mg, 1,086 mmol, para una preparación véase el intermedio 150) en diclorometano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas. Se añadió a continuación trietilamina (1,059 ml, 7,60 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (40 ml) y DCM (40 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM (3x40 ml) y a continuación con metanol al 25 % en DCM (2x40 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida dando una goma incolora. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por Biotage SP4 SNAP 25 g sílice usando un gradiente de 0-20 % de diclorometano-amoníaco 2M en metanol durante 20 volúmenes de columna seguido de mantener a 20 % de diclorometano-amoníaco 2M en metanol durante 5 volúmenes de columna. Las fracciones puras se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando una goma incolora. Las fracciones menos puras que contenían producto se reunieron por separado y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Esta muestra bruta impura se cargó en diclorometano y se volvió a purificar por 25 g de sílice Biotage SP4 SNAP usando un gradiente de 4-16 % de diclorometano-amoníaco 2M en metanol durante 20 volúmenes de columna seguido de mantener a 16 % de diclorometano-amoníaco 2M en metanol durante 5 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida. Eso se reunió con la muestra pura del experimento anterior dando el producto

bruto 2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((4-metilmorfolin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (137,8 mg, 0,376 mmol, 34,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. La muestra se cargó en diclorometano/metanol y se volvió a purificar por 25 g de sílice Biotage SP4 SNAP usando un gradiente de 10-25 % metanol-cloroformo durante 20 volúmenes de columna seguido de mantener a 25 % metanol-cloroformo durante 5 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (53,6 mg, 0,146 mmol, 13,47 % de rendimiento) como un sólido blanco. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,65$  min,  $MH^+ = 367$ .

Intermedio 276: 2-Amino-3-hidroxiopropanoato de (S)-ciclopentilo, sal del ácido 4-metilbencenosulfónico

A una suspensión de ácido (S)-2-amino-3-hidroxiopropanoico (15 g, 143 mmol) en ciclohexano (150 ml), se añadieron ciclopentanol (98 g, 1142 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (32,0 g, 186 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 24 hr. La mezcla de reacción se evaporó a vacío dando el producto bruto como un aceite color pardo. El aceite pardo se dejó enfriar y los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con EtOAc (50 ml) dando 2-amino-3-hidroxiopropanoato de (S)-ciclopentilo, sal del ácido 4-metilbencenosulfónico (38 g, 110 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de  $^1H$   $\delta$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm: 8,28 (3H, s ancho), 7,47 (2H, d,  $J=8,1$  Hz), 7,11 (2H, d,  $J=7,8$  Hz), 5,55 (1H, s ancho), 5,19 (1H, t,  $J=5,7$  Hz), 3,81 (1H, dd,  $J=11,4$ , 3,8 Hz), 3,73 (1H, dd,  $J=11,4$ , 2,8 Hz), 2,29 (3H, s), 1,93 - 1,78 (2H, m), 1,67 (4H, d,  $J=5,6$  Hz), 1,63 - 1,50 (2H, m).

Intermedio 277: 2-Aminopropanoato de (S)-ciclopentilo, sal del ácido 4-metilbencenosulfónico

Se cargó un matraz de fondo redondo con ácido (S)-2-aminopropanoico (20 g, 224 mmol), ciclohexano (101 ml), ácido tósico monohidratado (55,5 g, 292 mmol) y ciclopentanol (166 ml, 1836 mmol). Se acopló un condensador de Dean-Stark y la mezcla se agitó a 110 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego el disolvente se evaporó a vacío dando el producto bruto como un líquido pardo. El producto bruto se disolvió en un volumen mínimo de EtOAc caliente (20 ml). La solución se dejó enfriar y los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con una pequeña cantidad de EtOAc (10 ml x3) y se secó en un vacío con aceite dando 2-aminopropanoato de (S)-ciclopentilo, sal del ácido 4-metilbencenosulfónico (58 g, 174 mmol, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de  $^1H$   $\delta$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm: 8,23 (3H, s ancho), 7,47 (2H, d,  $J=8,1$  Hz), 7,12 (2H, d,  $J=7,8$  Hz), 5,18 (1H, t,  $J=5,9$  Hz), 4,05 (1H, q,  $J=6,7$  Hz), 2,29 (3H, s), 1,92 - 1,79 (2H, m), 1,72 - 1,53 (6H, m), 1,36 (3H, d,  $J=7,3$  Hz).

Intermedio 278: 2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

A 5-(1-(2-hidroxi-etil)-5-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 243, 975 mg, 3,11 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (660 mg, 1,556 mmol) se añadió diclorometano (40 ml). La mezcla se agitó durante 1,5 horas luego se añadió peryodinano de Dess-Martin (660 mg, 1,556 mmol). La mezcla se agitó durante otras 18 horas. Se añadió peryodinano de Dess-Martin (66 mg, 0,156 mmol) y se agitó durante 2 horas. Se añadió peryodinano de Dess-Martin (66 mg, 0,156 mmol) y se agitó durante 2 horas. Se añadió peryodinano de Dess-Martin (75 mg, 0,38 mmol) a continuación y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla se añadió solución acuosa 2M de hidróxido de sodio (20 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos hasta que la mezcla se volvió transparente. Se añadieron entonces agua (20 ml) y diclorometano (60 ml) y se separaron las fases. Seguidamente se extrajo la fase acuosa con diclorometano (100 ml x 2) y se reunieron las fases orgánicas y se secaron usando una frita hidrófoba. Los disolventes se eliminaron entonces a vacío. Esto proporcionó un sólido blanquecino 2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (675 mg, 2,168 mmol, 69,7 % de rendimiento). CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,53$  min;  $MH^+ 312$ .

Intermedio 279: 2-((Terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-(R)-1-metoxipropan-2-ilo

Una mezcla de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (1,0 g, 4,60 mmol), diisopropiletilamina (1,19 g, 1,608 ml, 9,21 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (HOBt) (846 mg, 5,52 mmol), EDC (1,06 g, 5,53 mmol) y (R)-1-metoxipropan-2-ol (1,037 g, 1,127 ml, 11,5 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y  $NaHCO_3$  saturado (15 ml). La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1M (15 ml), agua (15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (1,2 g, 90 % de rendimiento). RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,89 (m, 3 H), 0,96 (m, 3 H), 1,24 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3 H), 1,45 (s, 9H), 2,16 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 5,13 (m, 1H).

Intermedio 280: 2-Amino-3-metilbutanoato de (S)-(R)-1-metoxipropan-2-ilo, clorhidrato

Se disolvió 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-(R)-1-metoxipropan-2-ilo (para una preparación véase el Intermedio 279, 1,15 g, 3,97 mmol) en acetato de etilo (2 ml). La solución se trató con cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó dando el compuesto del epígrafe como una goma incolora (425 mg, 47,4 % de rendimiento). RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,15 (m, 6 H), 1,29 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3 H), 2,47 (m, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 3,47 (m, 2 H), 3,95(m, 1 H), 5,18 (m, 1 H), 8,79 (m, 3H).

Intermedio 281: Clorhidrato de 2-aminopentanoato de (S)-ciclopentilo

Se añadió ácido (S)-2-aminopentanoico (2,5 g, 21,34 mmol) a ciclopentanol (30 ml) y la suspensión se llevó hasta -5 °C usando un baño de hielo seco/acetona. Después de agitar a esta temperatura durante diez minutos, se añadió gota a gota cloruro de tionilo (3,58 ml, 49,1 mmol). La suspensión se dejó agitar y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se agitó a continuación a esta temperatura durante 18 horas. La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó a esta temperatura durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto se recristalizó en acetato de etilo, se filtró, se lavó y se secó dando el compuesto del epígrafe (2,62 g, 86 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO): δ 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,31 (m, 1 H), 1,42 (m, 1 H), 1,67 (m, 8 H), 1,86 (m, 2 H), 3,91(m, 1 H), 5,19 (m, 1 H), 8,49 (m, 3H).

10 Intermedio 282: 2-((Terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo

Una mezcla de ácido (S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (2,5 g, 11,51 mmol), diisopropiletilamina (2,97 g, 4,02 ml, 23,01 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (2,12 g, 13,84 mmol), EDC (2,65 g, 13,81 mmol) y (S)-tetrahidrofuran-3-ol (5,07 g, 3,91 ml, 57,5 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y bicarbonato de sodio saturado (50 ml). La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó dando el compuesto del epígrafe (2,73 g, 9,50 mmol, 83 % de rendimiento), como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,90 (d, J = 7,1 Hz, 3 H) 0,97 (d, J = 6,9 Hz, 3 H) 1,45 (s, 9 H) 2,01 – 2,09 (m, 1 H) 2,10 – 2,24 (m, 2 H) 3,80 (d, J = 10,8 Hz, 1 H) 3,83 – 3,97 (m, 3 H) 5,04 (d, J = 8,8 Hz, 1 H) 5,27 – 5,43 (m, 1 H).

Intermedio 283: Clorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo

Una solución de 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo (para un ejemplo de preparación véase el Intermedio 282, 2,73 g, 9,50 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se trató con cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evaporó. El intento de trituración con dietil éter no dio sólido. El disolvente se evaporó dando el compuesto del epígrafe (1,98 g, 8,85 mmol, 93 % de rendimiento) como un aceite incoloro. La muestra solidificó en reposo a temperatura ambiente durante varios días. RMN de <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO): δ 0,95 (d, J = 6,9 Hz, 2 H) 1,00 (d, J = 6,9 Hz, 3 H) 1,94 – 2,02 (m, 1 H) 2,13 – 2,25 (m, 2 H) 3,71 – 3,84 (m, 5 H) 5,33 – 5,37 (m, 1 H) 8,70 (s ancho, 3 H).

Intermedio 284: Ácido (S)-3-(1-(*terc*-butoxicarbonil)-1H-imidazol-4-il)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico

Se disolvió ácido (S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(1H-imidazol-4-il)propanoico (48,27 g, 189 mmol) en una solución de bicarbonato de sodio (15,89 g, 189 mmol) en agua (200 ml) y 1,4-dioxano (500 ml), dibarbonato de di-*terc*-butilo (43,9 ml, 189 mmol) se añadió a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre agua (500 ml) y éter (500 ml). A la acuosa se añadió KHSO<sub>4</sub> saturado para ajustar a pH=4, se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml) y salmuera saturada (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío dando el compuesto del epígrafe (40 g, 113 mmol, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,38, 1,60 (2 x s, total 18 H) 3,16, 3,25 (2 x m, total 2 H) 4,48 (m, 1 H) 5,54 (m, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H).

Intermedio 285: 4-(2-((Terc-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopentiloxi)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

A una solución de ácido (S)-3-(1-(*terc*-butoxicarbonil)-1H-imidazol-4-il)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 284, 40 g, 1126 mmol) y ciclopentanol (97 g, 1126 mmol) en DCM (200 ml), DCC (232 g, 1126 mmol) y se añadió DMAP (13,75 g, 113 mmol) La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante la noche. La reacción se filtró a través de un embudo de separación, se aclara con diclorometano (DCM) (200 ml) y se recogió el filtrado. El filtrado se lavó con agua (200 ml), salmuera saturada (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío dando el producto bruto. El producto bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con Hex/EtOAc=4:1. Fracciones recogidas: el compuesto del epígrafe (36 g, 851 mmol, 75,6 % de rendimiento) como un aceite color pardo. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,45 (s, 9 H) 1,59 – 1,71 (m, 11 H), 1,8 (m, 6 H) 3,05 (d, 2 H) 4,52 (m, 1 H) 5,21 (m, 1 H) 5,70 (d, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H).

Intermedio 286: Diclorhidrato de 2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)propanoato de (S)-ciclopentilo

A 4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopentiloxi)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo sólido (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 285, 36 g, 52,7 mmol), se añadió ácido clorhídrico 4M en acetato de etilo (400 ml, 1600 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 24 hr. Se realizó otra adición de ácido clorhídrico en dioxano (400 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 24 hr. La mezcla de reacción se filtró, el sólido resultante se filtró a través de un embudo de separación, se aclaró con acetato de etilo (25 ml) y se recogió como un sólido blanco, el compuesto del epígrafe (14,3 g) que se supone que era la sal HCl. El filtrado se evaporó a vacío dando el producto bruto. El producto bruto se trituró con acetato de etilo (50 ml). El sólido resultante se filtró a través de un embudo de separación, se aclara con acetato de etilo (25 ml) y se recoge el compuesto del epígrafe (7,7 g) como un sólido naranja, que se supone que era la sal HCl. RMN de <sup>1</sup>H (MeOD): δ 1,61 – 1,78 (m, 6 H) 1,95 – 1,95 (m, 2 H) 3,37 (m, 2 H) 4,43 (m, 1 H) 5,30 – 5,33 (m, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 9,00 (s, 1 H).

Intermedio 287: Clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2R,3S)-isopropilo

Se añadió cloruro de acetilo (17,91 ml, 252 mmol) gota a gota a propan-2-ol (120 ml, 1557 mmol) mientras se enfría en un baño de hielo, luego se agitó la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después de esto se añadió ácido (2R,3S)-2-amino-3-hidroxi-butanoico (10 g, 84 mmol) a la mezcla de reacción y luego la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se sometió a destilación azeotrópica con tolueno (2 x 50 ml), luego se trituró con éter (50 ml) y se secó obteniendo el compuesto del epígrafe clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2R,3S)-isopropilo (8 g, 48,2 % de rendimiento) como un semisólido blanco. CLEM (Sistema G):  $t_{RET} = 1,37$  min;  $MH^+ 162$

Intermedio 288: Clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2S,3S)-isopropilo

Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (4,48 ml, 63,0 mmol) a iPrOH (30,0 ml, 389 mmol) mientras se enfría en un baño de hielo, la mezcla se agitó a continuación durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de la adición de ácido (2S,3S)-2-amino-3-hidroxi-butanoico (2,5 g, 20,99 mmol). La mezcla se calentó a continuación hasta 80 °C dando una suspensión blanca densa, que se clarificó al calentar luego hasta una solución incolora transparente. Esta se calentó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó a vacío dando un sólido blanco, el residuo se sometió a destilación azeotrópica con tolueno (20 ml), luego se trituró con éter (20 ml), dando el compuesto del epígrafe bruto clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2S,3S)-isopropilo (2,69 g, 65 % de rendimiento) como un sólido blanco. El producto bruto se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación posterior.  
RMN de  $^1H$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  5,27-5,46 (m, 1H), 4,38-4,59 (m, 2H), 4,19-4,27 (m, 1H), 1,29-1,60 (m, 13H (9H de compuesto deseado, más solapamiento de impureza de isopropanol)) Pureza total es 66 % por RMN.

Intermedio 289: Clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato (2R,3R)-isopropilo

Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (448  $\mu$ l, 6,30 mmol) a iPrOH (2999  $\mu$ l, 38,9 mmol) mientras se enfría en un baño de hielo, la mezcla se agitó a continuación durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de la adición de ácido (2R,3R)-2-amino-3-hidroxi-butanoico (250 mg, 2,099 mmol). La mezcla se calentó a continuación hasta 80 °C dando una suspensión blanca densa, que se clarificó al calentar posteriormente hasta una solución incolora transparente. Esta se calentó durante el fin de semana. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó a vacío dando un sólido blanco, el residuo se sometió a destilación azeotrópica con tolueno (20 ml), luego se trituró con éter (20 ml), dando el compuesto del epígrafe clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2R,3R)-isopropilo (169,9 mg, 33 %) como un sólido blanco.  
RMN de  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  8,35 (s ancho, 3H), 5,18 (td,  $J=6,24, 12,47$  Hz, 1H), 4,48-4,65 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 1,38 (d,  $J=6,60$  Hz, 3H), 1,33 (d,  $J=6,36$  Hz, 6H).

Intermedio 290: Clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de isopropilo

cloruro de acetilo (35,8 ml, 504 mmol) se añadió gota a gota a propan-2-ol (240 ml, 3115 mmol) mientras se enfría en un baño de hielo, luego se agitó la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente. Después de esto se añadió ácido 2-amino-3-hidroxi-butanoico (20 g, 168 mmol) a la mezcla de reacción y luego la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se sometió a destilación azeotrópica con tolueno (2 x 100 ml), luego se trituró con éter (100 ml) y se secó obteniendo el compuesto del epígrafe clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de isopropilo, (24 g, 121 mmol, 72,3 % de rendimiento) como un semisólido blanco. CLEM (Sistema G):  $t_{RET} = 1,39$  min;  $MH^+ 162$ .

Intermedio 291: 5-(1-(1,3-Dimetoxipropan-2-il)-5-(oxiran-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

Se agitaron 1-(1,3-dimetoxipropan-2-il)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (para un ejemplo de preparación véase el Intermedio 224, 2,0 g, 5,41 mmol), yoduro de trimetil sulfonio (1,127 g, 5,52 mmol) e hidróxido de potasio (1,823 g, 32,5 mmol) en acetonitrilo (20 ml)/agua (0,5 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a continuación a 65 °C durante 2 h. La reacción se inactivó a continuación con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml X 2), la fase orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó ( $Na_2SO_4$ ), se filtró y se concentró dando el compuesto del epígrafe 5-(1-(1,3-dimetoxipropan-2-il)-5-(oxiran-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (2,0 g, rendimiento 92 %). El producto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior. CLEM (Sistema H):  $t_{RET} = 4,31$  min;  $MH^+ 384$ .

Intermedio 292: 1,3-Dimetil-5-(5-(oxiran-2-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piridin-2(1H)-ona

A una solución de 2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (para una preparación véase el Intermedio 116, 1 g, 2,62 mmol), yoduro de trimetilsulfonio (0,536 g, 2,62 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y agua (0,075 ml) agitada bajo nitrógeno a temperatura ambiente se añadió hidróxido de potasio puro (0,884 g, 15,75 mmol) en una carga a TA. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 3 hr. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y la mezcla de reacción se hizo pasar a través de una filtra hidrófoba y el filtrado se concentró bajo presión reducida produciendo un residuo bruto. El residuo bruto se diluyó con solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y EtOAc (100 ml). La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc (2X200 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (50 ml) y solución de salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó

sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró proporcionando el compuesto del epígrafe bruto 1,3-dimetil-5-(5-(oxiran-2-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piridin-2(1H)-ona (900 mg, 62,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. El producto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior. CLEM (Sistema H): t<sub>RET</sub> = 3,28 min; MH<sup>+</sup> 380.

5 Intermedio 77: (3-Nitro-4-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)metanol

Una solución de (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina (5,23 ml, 40,9 mmol), (4-fluoro-3-nitrofenil)metanol (3,5 g, 20,45 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (17,86 ml, 102 mmol) en tetrahydrofurano (THF) (10 ml) se desgasificó y se calentó bajo nitrógeno a 60 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio (150 ml). La fase orgánica se aisló y la fracción acuosa se volvió a extraer dos veces con acetato de etilo (2x150 ml). Las fracciones orgánicas se reunieron, se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de acetato de etilo y se cargó sobre una columna de sílice (100 g, SPE). El producto se eluyó con un gradiente de 0-60 % de acetato de etilo en ciclohexano. Las fracciones que contenían producto se reunieron y se concentraron bajo presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe (4957 mg, 91 % de rendimiento) como un sólido naranja. CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 0,79 min; MH<sup>+</sup> 267.

15 Intermedio 96: 5-(5-(Hidroximetil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

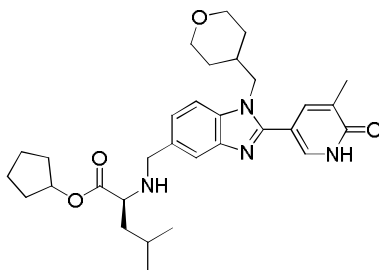
A una solución de (3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)metanol (para un ejemplo de preparación véase el Intermedio 77, 2,05 g, 7,70 mmol,) en etanol (60 ml) se añadió 1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para un ejemplo de preparación véase el Intermedio 2, 1,455 g, 7,70 mmol) e hidrosulfito de sodio (4,76 g, 23,09 mmol), seguido de agua. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente la mitad del volumen bajo presión reducida y el líquido resultante se repartió entre cloroformo:isopropanol 3:1 (3 x 150 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (150 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por Biotage SP4 SNAP 100 g de sílice usando un gradiente de 0-25 % de ciclohexano-(25 % de etanol en acetato de etilo) durante 10 volúmenes de columna seguido de mantener a 25 % de ciclohexano-(25 % de etanol en acetato de etilo) durante 5 volúmenes de columna, seguido de un gradiente de 0-100 % de ciclohexano-(25 % de etanol en acetato de etilo) durante 10 volúmenes de columna, seguido de 25 % de etanol en acetato de etilo durante 10 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando el producto requerido 5-(5-(hidroximetil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (1,22 g, 3,32 mmol, 43,1 % de rendimiento) como una espuma blanquecina. CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 0,63 min; MH<sup>+</sup> 368.

25 Intermedio 116: 2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

Se disolvió 5-(5-(hidroximetil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (para un ejemplo de preparación véase el Intermedio 96, 7 g, 19,05 mmol) se disolvió en diclorometano (DCM) (200 ml) y se añadió dióxido de manganeso (6,62 g, 76 mmol), la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas antes de filtrar la mezcla y el sólido se lavó con DCM. El filtrado se evaporó a vacío dando 2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (6,6 g, 18,06 mmol, 95 % de rendimiento) como una espuma amarillo pálido. CLEM (Sistema J): t<sub>RET</sub> = 0,75 min; MH<sup>+</sup> 366.

35 **Preparación de Ejemplos**

40 **Ejemplo 1: 4-Metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)pentanoato de (S)-ciclopentilo**



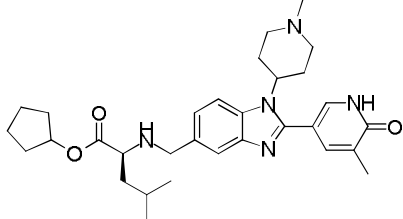
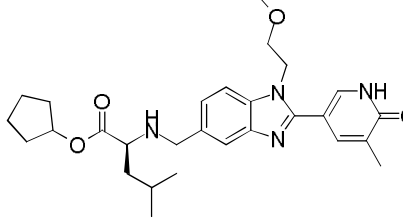
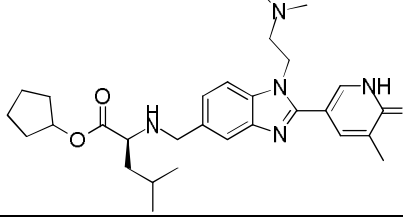
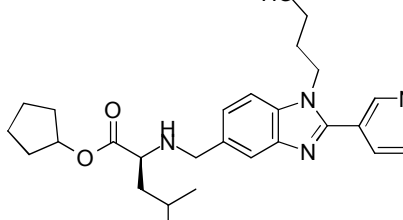
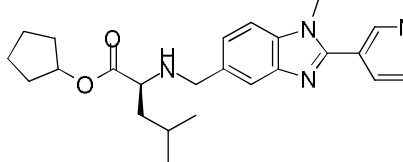
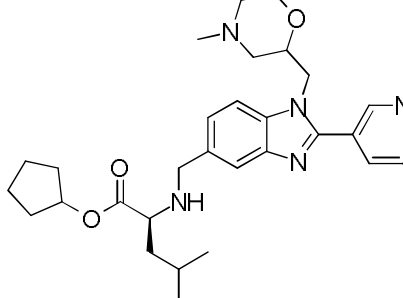
45 Se cargó un matraz de fondo redondo con 5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 1, 203 mg, 1,482 mmol), hidrosulfito de sodio (821 mg, 4,72 mmol), agua (10 ml) y una solución de 4-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)benzil)amino)pentanoato de (S)-ciclopentilo (Para una preparación ejemplo, véase el Intermedio 182, 603 mg, 1,347 mmol) en etanol (20 ml). Se acopló un condensador y la suspensión se llevó a reflujo 100 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc, las



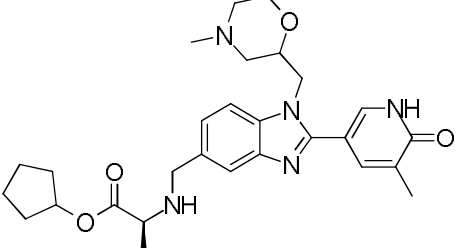
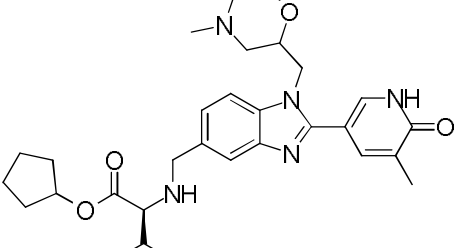
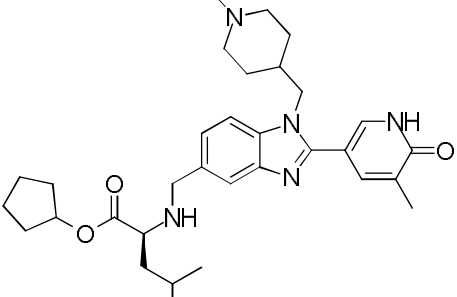
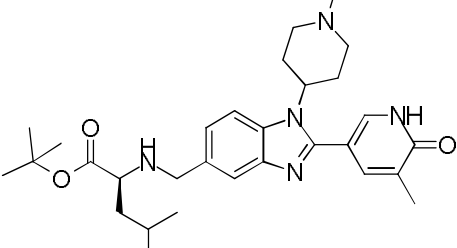
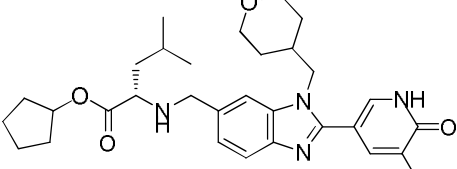
5

fases se mezclaron y separaron antes de hacer pasar la fase orgánica a través de una frita hidrófoba y se concentraron a vacío dando un aceite amarillo. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de 0-100 % acetato de etilo-ciclohexano durante 15 volúmenes de columna seguido de de amoníaco 2M al 0-10 % en metanol-diclorometano durante 15 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío dando el compuesto del epígrafe (140 mg) como un aceite incoloro que solidificó bajo alto vacío. CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,78$  min;  $MH^+ = 535$ .

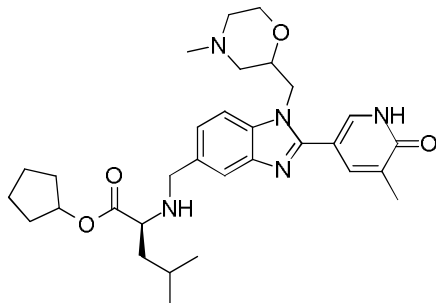
Los siguientes ejemplos se prepararon de una forma similar al Ejemplo 1:  
(En las tablas, se proporcionan para cada Ejemplo los detalles del sistema de CLEM usado, tiempo de retención ( $t_{RET}$ ),  $MH^+$ , rendimiento de la reacción y % de rendimiento).

<p><b>Ejemplo 2:</b> 4-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)pentanoato de (<i>S</i>)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 181) Sistema B, 1,10 min, <math>MH^+ = 534</math>, Rendimiento: 38 mg, 12 %</p>	
<p><b>Ejemplo 3:</b> 2-(((1-(2-metoxietil)-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-4-metilpentanoato de (<i>S</i>)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 184) Sistema A, 0,82 min, <math>MH^+ = 495</math>, Rendimiento: 206 mg, 48 %</p>	
<p><b>Ejemplo 4:</b> 2-(((1-(2-(dimetilamino)etil)-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-4-metilpentanoato de (<i>S</i>)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 185) Sistema A, 0,69 min, <math>MH^+ = 508</math>, Rendimiento: 240 mg, 37 %</p>	
<p><b>Ejemplo 5:</b> 2-(((1-(3-hidroxiopropil)-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-4-metilpentanoato de (<i>S</i>)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 186) Sistema A, 0,75 min, <math>MH^+ = 495</math>, Rendimiento: 120 mg, 22 %</p>	
<p><b>Ejemplo 6:</b> 4-metil-2-(((1-metil-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)pentanoato de (<i>S</i>)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 187) Sistema A, 0,73 min, <math>MH^+ = 451</math>, Rendimiento: 35 mg, 33 %</p>	
<p><b>Ejemplo 7:</b> 4-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((4-metilmorfolin-2-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)pentanoato de (2<i>S</i>)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 143) Sistema A, 0,65 min, <math>MH^+ = 550</math>, Rendimiento: 290 mg, 35 %</p>	

(continuación)

<p><b>Ejemplo 8:</b> 2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((4-metilmorfolin-2-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)propanoato de (2<i>S</i>)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 145) Sistema B, 0,89 min, <math>MH^+</math> = 508, Rendimiento: 119 mg, 15 %</p>	
<p><b>Ejemplo 9:</b> 3-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((4-metilmorfolin-2-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (2<i>S</i>)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 147) Sistema B, 1,06 min, <math>MH^+</math> = 536, Rendimiento: 348 mg, 38 %</p>	
<p><b>Ejemplo 10:</b> 4-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)pentanoato de (<i>S</i>)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 149) Sistema B, 1,14 min, <math>MH^+</math> = 548, Rendimiento: 237 mg, 34 %</p>	
<p><b>Ejemplo 11:</b> 4-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((1-metilpiperidin-4-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)pentanoato de (<i>S</i>)-terc-butilo (preparado a partir de: Intermedio 189) Sistema B, 1,07 min, <math>MH^+</math> = 522, Rendimiento: 36 mg, 25 %</p>	
<p><b>Ejemplo 12:</b> 4-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)metil)amino)pentanoato de (<i>S</i>)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 190) Sistema B, 1,14 min, <math>MH^+</math> = 535, Rendimiento: 74 mg, 25 %</p>	

**Ejemplo 7a y 7b: 4-Metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(((R)-4-metilmorfolin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)pentanoato de (S)-ciclopentilo y 4-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(((S)-4-metilmorfolin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)pentanoato de (S)-ciclopentilo**



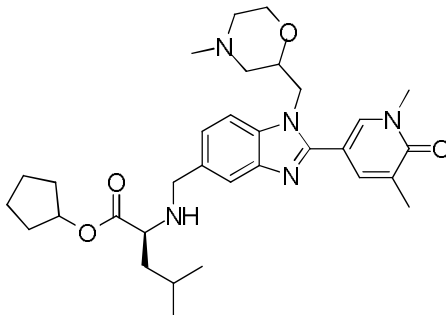
5

El Ejemplo 7 (95 mg) se disolvió en Etanol (2 ml) y se purificó por cromatografía quiral (fase estacionaria: Chiralpak AD-H partículas de 5µm, fase móvil: heptano / etanol) (N20771-72). Las fracciones reunidas que contenían Isómero 1 puro se concentraron a vacío y el residuo sólido se transfirió a un matraz aforado usando una mezcla de metanol y diclorometano, que se eliminó a vacío. El material se secó en un horno de vacío a 45 °C durante 4 horas y a temperatura ambiente durante 24 horas dando Isómero 1 puro (Ejemplo 7a) como un sólido incoloro (39,8 mg). HPLC-UV: TR 16,73 minutos, aproximadamente 99,7 % de pureza isomérica por área de HPLC @ 280nm. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,11$  min,  $MH^+ = 550$ . Las fracciones reunidas que contenían Isómero 2 puro se concentraron a vacío y el residuo sólido se transfirió a un matraz aforado usando una mezcla de metanol y diclorometano, que se eliminó a vacío. El material se secó en un horno de vacío a 45 °C durante 4 horas y a temperatura ambiente durante 24 horas dando Isómero 2 puro (Ejemplo 7b) del benzimidazol como un sólido incoloro (41,2 mg). HPLC-UV: TR 21,09 minutos, aproximadamente 99,4 % de pureza isomérica por área de HPLC @ 280nm. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,12$  min,  $MH^+ = 550$ .

10

15

**Ejemplo 13: 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((4-metilmorfolin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-4-metilpentanoato de (2S)-ciclopentilo**



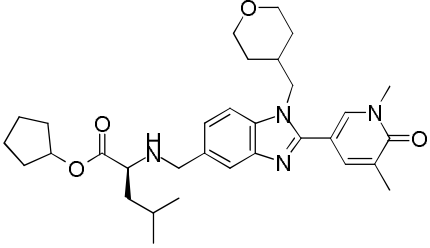
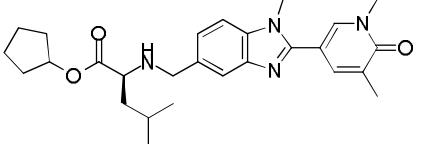
20

Se añadieron 1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (para una preparación ejemplo véase el Intermedio 2, 196 mg, 1,297 mmol) y ditionito de sodio (677 mg, 3,89 mmol) a una solución de 4-metil-2-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)-3-nitrobencil)amino)pentanoato de (2S)-ciclopentilo (para una preparación véase el Intermedio 143, 600 mg, 1,297 mmol) en Etanol (10 ml) y agua (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación en microondas hasta 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (40 ml) y solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (40 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM (3x40 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida. La muestra bruta se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de 0-10 % de diclorometano-amoniaco 2M en metanol durante 10 volúmenes de columna seguido de 10 % de diclorometano-amoniaco 2M en metanol durante 5 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida. Esta muestra bruta se purificó dos veces por MDAP (Procedimiento B) Las fracciones apropiadas se reunieron y el disolvente se evaporó bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (202 mg) como un sólido blanquecino. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,16$  min;  $MH^+ = 564$ .

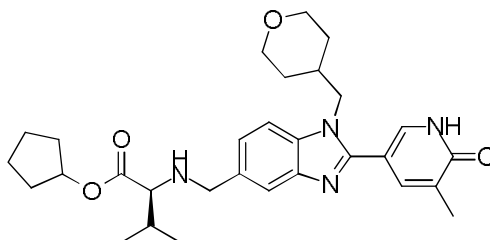
25

30

Los siguientes Ejemplos se prepararon de una forma similar al Ejemplo 13:

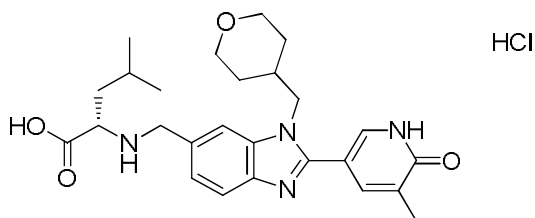
<p><b>Ejemplo 14:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-4-metilpentanoato de (S)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 182) Sistema A, 0,85 min, MH<sup>+</sup> = 548, Rendimiento 140 mg, 27 %</p>	
<p><b>Ejemplo 15:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-4-metilpentanoato de (S)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 187) Sistema A, 0,77 min, MH<sup>+</sup> = 465, Rendimiento 33 mg, 30 %</p>	

**Ejemplo 16: 3-Metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (S)-ciclopentilo**



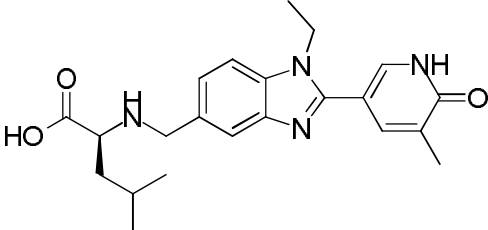
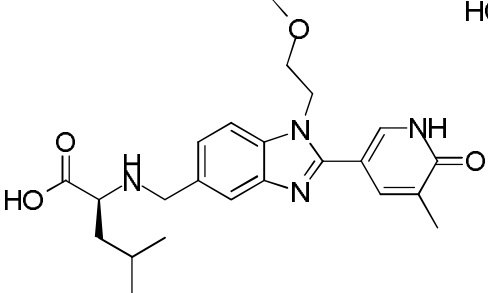
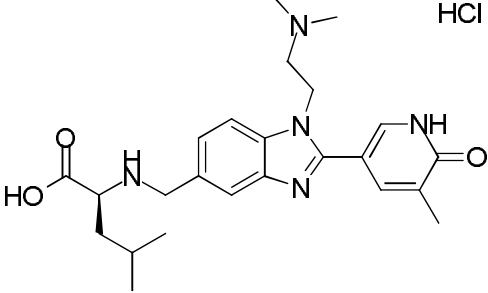
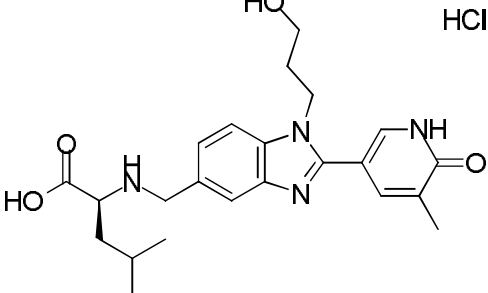
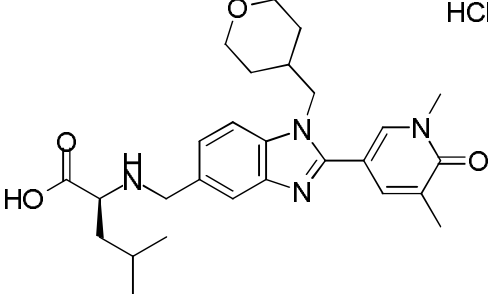
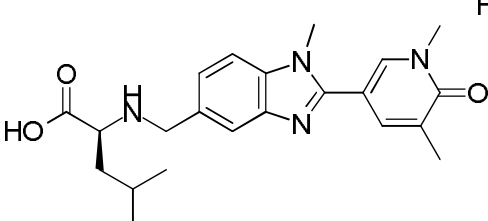
- 5 Una suspensión de 2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (200 mg, 0,569 mmol, Intermedio 151) y 2-amino-3-metilbutanoato de 4-metilbencenosulfonato de (S)-ciclopentilo (407 mg, 1,138 mmol, Intermedio 24) en DCM (10 ml) se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se consiguió la disolución parcial y se añadió a este triacetoxiborohidruro de sodio (241 mg, 1,138 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (30 ml) y solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (30 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM (3x30 ml) y las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida dando un sólido blanco. La muestra bruta se disolvió en DMSO (3x1 ml) y se purificó por MDAP (Procedimiento B). El disolvente se evaporó bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (196,1 mg, 0,377 mmol, 66,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 1,11 min, MH<sup>+</sup> = 521.

**Ejemplo 17: Clorhidrato de ácido (S)-4-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)amino)pentanoico,**

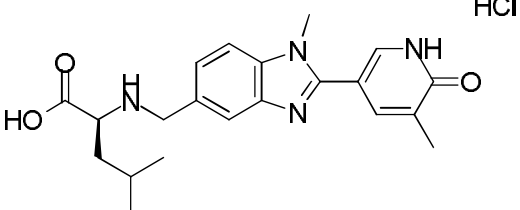
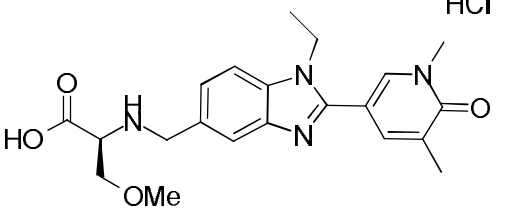
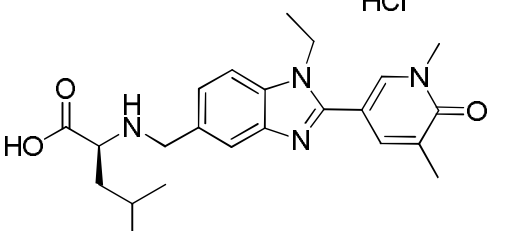
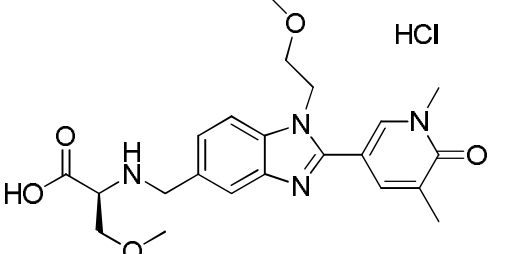
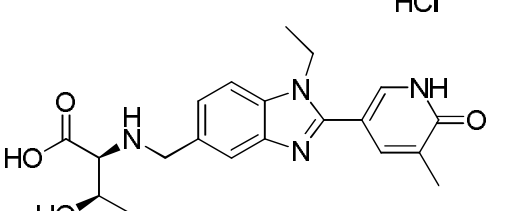
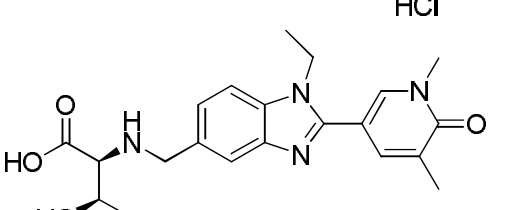
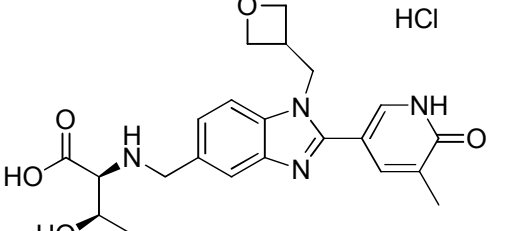


- 20 A una solución de 4-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)amino)pentanoato de (S)-ciclopentilo (Para una preparación véase el Ejemplo 12, 35 mg, 0,065 mmol) en metanol (2 ml) y THF (2 ml) se añadió hidróxido de litio acuoso 1M (0,196 ml, 0,196 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se sopló bajo una corriente de nitrógeno. La muestra se disolvió en ácido clorhídrico acuoso 2M (0,1 ml) y metanol (0,9 ml) y se purificó por MDAP (Procedimiento B). El disolvente se sopló bajo una corriente de nitrógeno dando una goma blanca. La muestra se suspendió en tetrahidrofurano (1 ml) y se añadió ácido clorhídrico acuoso 2M (0,5 ml) dando una solución transparente. La mezcla se sopló bajo una corriente de nitrógeno dando el compuesto del epígrafe (22 mg) como un sólido blanquecino. CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 0,55 min; MH<sup>+</sup> 467.

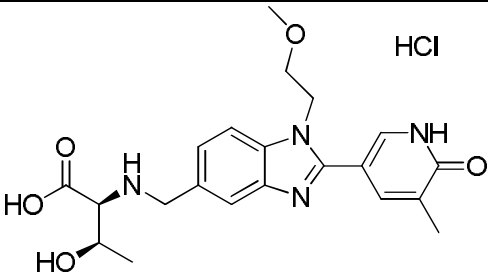
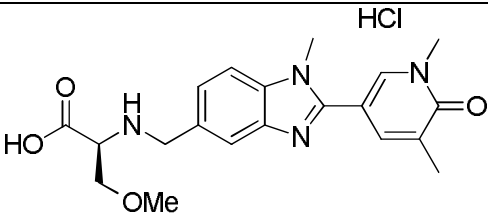
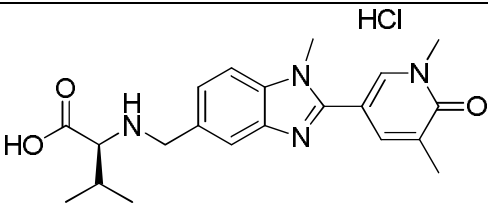
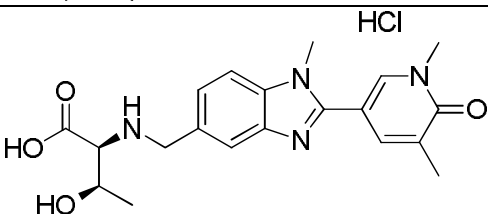
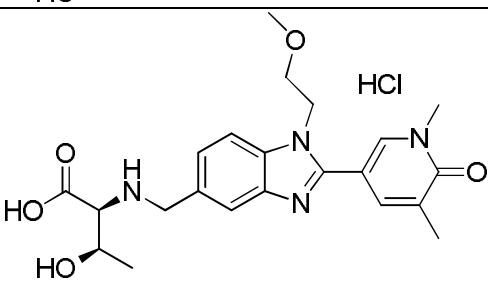
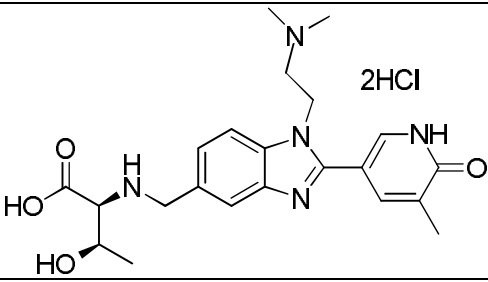
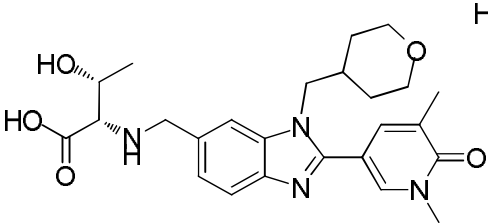
Los siguientes Ejemplos se prepararon de una forma similar al Ejemplo 17:

<p><b>Ejemplo 18:</b> ácido (S)-2-(((1-etil-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-4-metilpentanoico, clorhidrato (preparado a partir de: Ejemplo 151) Sistema B, 0,58 min, MH<sup>+</sup> = 397, Rendimiento 88 mg, 23 %</p>	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
<p><b>Ejemplo 19:</b> ácido (S)-2-(((1-(2-metoxietil)-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-4-metilpentanoico, clorhidrato (preparado a partir de: Ejemplo 3) Sistema A, 0,48 min, MH<sup>+</sup> = 427, Rendimiento: 29 mg, 89 %</p>	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
<p><b>Ejemplo 20:</b> ácido (S)-2-(((1-(2-(dimetilamino)etil)-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-4-metilpentanoico, clorhidrato (preparado a partir de: Ejemplo 4) Sistema A, 0,38 min, MH<sup>+</sup> = 440, Rendimiento: 35 mg, 107 %, (producto higroscópico)</p>	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
<p><b>Ejemplo 21:</b> clorhidrato de ácido (S)-2-(((1-(3-hidroxiopropil)-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-4-metilpentanoico, (preparado a partir de: Ejemplo 5) Sistema A, 0,42 min, MH<sup>+</sup> = 427, Rendimiento: 28 mg, 100 %</p>	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
<p><b>Ejemplo 22:</b> ácido (S)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-4-metilpentanoico (preparado a partir de: Ejemplo 14) Sistema A, 0,52 min, MH<sup>+</sup> = 481, Rendimiento: 19 mg, 67 %</p>	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
<p><b>Ejemplo 23:</b> clorhidrato de ácido (S)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-metil-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-4-metilpentanoico, (preparado a partir de: Ejemplo 15) Sistema A, 0,45 min, MH<sup>+</sup> = 397, Rendimiento: 8,7 mg, 93 %</p>	 <p style="text-align: right;">HCl</p>

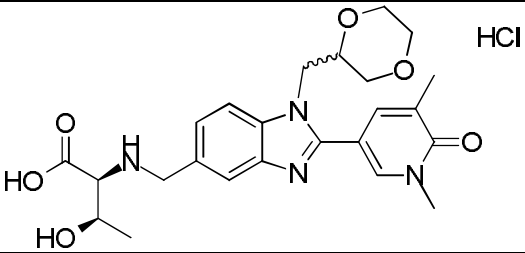
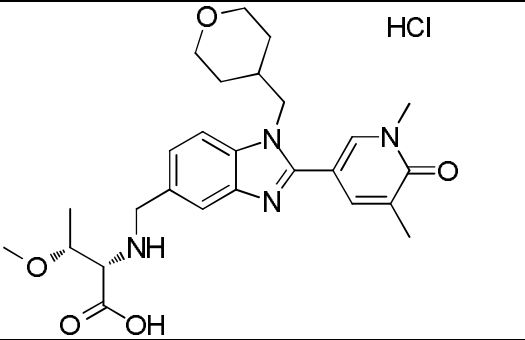
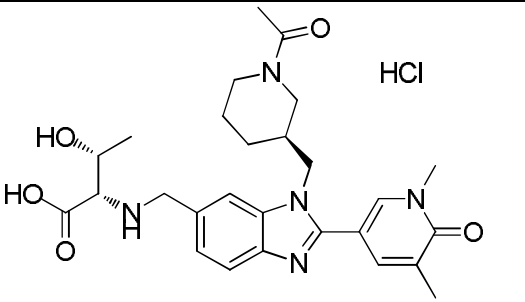
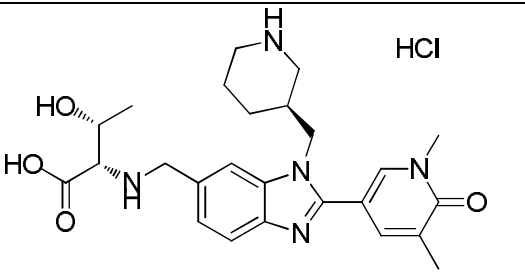
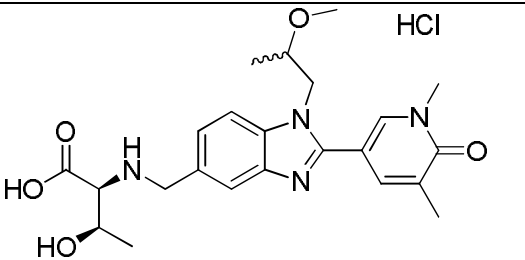
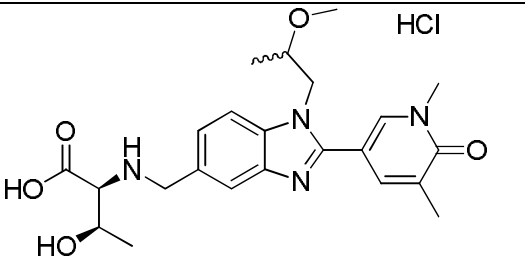
(continuación)

<p><b>Ejemplo 24:</b> clorhidrato de ácido (<i>S</i>)-4-metil-2-(((1-metil-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)pentanoico, (preparado a partir de: Ejemplo 6) Sistema A, 0,42 min, <math>MH^+</math> = 383, Rendimiento: 4,6 mg, 50 %</p>	
<p><b>Ejemplo 25:</b> clorhidrato de ácido (<i>S</i>)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-etil-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-metoxipropanoico, (preparado a partir de: Ejemplo 195) Sistema A, 0,43 min, <math>MH^+</math> = 399, Rendimiento: 12 mg, 31 %</p>	
<p><b>Ejemplo 26:</b> clorhidrato de ácido (<i>S</i>)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-etil-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-4-metilpentanoico, (preparado a partir de: Ejemplo 198) Sistema A, 0,50 min, <math>MH^+</math> = 411, Rendimiento: 21 mg, 54 %</p>	
<p><b>Ejemplo 27:</b> clorhidrato de ácido (<i>S</i>)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-metoxipropanoico, (preparado a partir de: Ejemplo 201) Sistema A, 0,45 min, <math>MH^+</math> = 429, Rendimiento: 22 mg, 55 %</p>	
<p><b>Ejemplo 28:</b> clorhidrato de ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-etil-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxibutanoico, (preparado a partir de: Ejemplo 95) Sistema A, 0,38 min, <math>MH^+</math> = 385, Rendimiento: 14 mg, 38 %</p>	
<p><b>Ejemplo 29:</b> clorhidrato de ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-etil-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxibutanoico, (preparado a partir de: Ejemplo 199) Sistema A, 0,40 min, <math>MH^+</math> = 399, Rendimiento: 16 mg, 44 %</p>	
<p><b>Ejemplo 30:</b> clorhidrato de ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-hidroxi-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxetan-3-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)butanoico (preparado a partir de: Ejemplo 200) Sistema A, 0,37 min, <math>MH^+</math> = 427, Rendimiento: 11 mg, 27 %</p>	

(continuación)

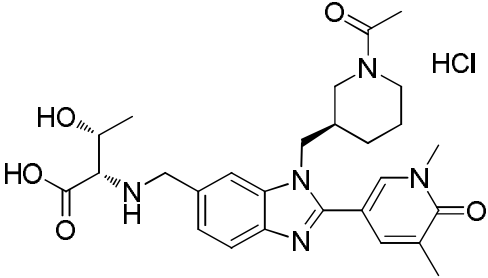
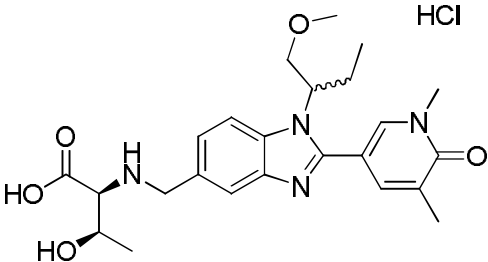
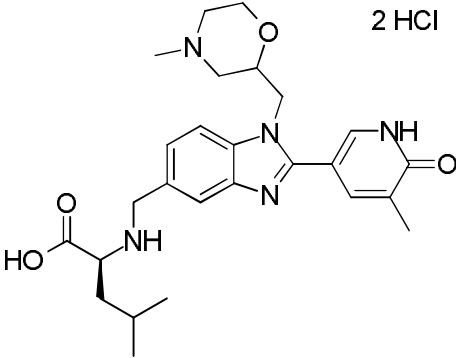
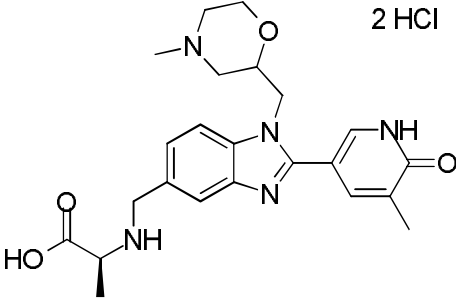
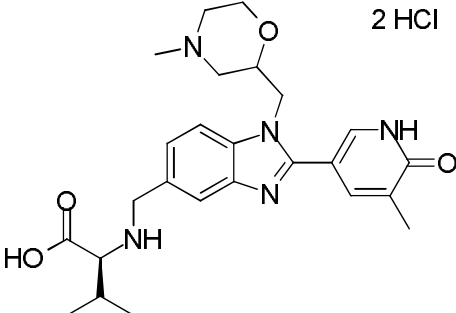
<p><b>Ejemplo 31:</b> clorhidrato de ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-hidroxi-2-(((1-(2-metoxietil)-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)butanoico (preparado a partir de: Ejemplo 197) Sistema A, 0,39 min, MH<sup>+</sup> = 415, Rendimiento: 16 mg, 41 %</p>	
<p><b>Ejemplo 32:</b> clorhidrato de ácido (<i>S</i>)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-metil-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-metoxipropanoico (preparado a partir de: Ejemplo 300) Sistema A, 0,37 min, MH<sup>+</sup> = 385, Rendimiento: 7,1 mg, 20 %</p>	
<p><b>Ejemplo 33:</b> clorhidrato de ácido (<i>S</i>)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-metil-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-metilbutanoico (preparado a partir de: Ejemplo 285) Sistema A, 0,38 min, MH<sup>+</sup> = 383, Rendimiento: 3,2 mg, 9 %</p>	
<p><b>Ejemplo 34:</b> clorhidrato de ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-metil-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-4-butanoico (preparado a partir de: Ejemplo 155) Sistema A, 0,34 min, MH<sup>+</sup> = 385, Rendimiento: 1,7 mg, 5 %</p>	
<p><b>Ejemplo 35:</b> clorhidrato de ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-4-butanoico (preparado a partir de: Ejemplo 204) Sistema A, 0,39 min, MH<sup>+</sup> = 429, Rendimiento: 10 mg, 25 %</p>	
<p><b>Ejemplo 36:</b> diclorhidrato de ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(2-(dimetilamino)etil)-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-4-butanoico (preparado a partir de: Ejemplo 203) Sistema A, 0,29 min, MH<sup>+</sup> = 428, Rendimiento: 6 mg, 13 %</p>	
<p><b>Ejemplo 37:</b> clorhidrato de ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-4-butanoico (preparado a partir de: Ejemplo 105) Sistema J, 0,52 min, MH<sup>+</sup> = 469, Rendimiento: 58 mg, 62 %</p>	

(continuación)

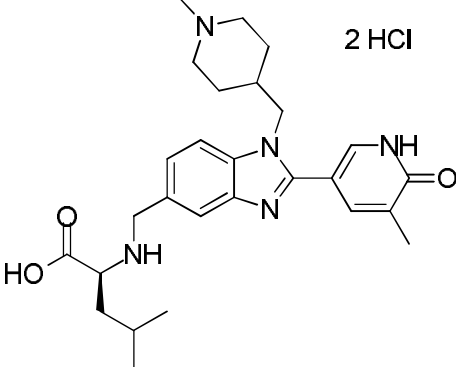
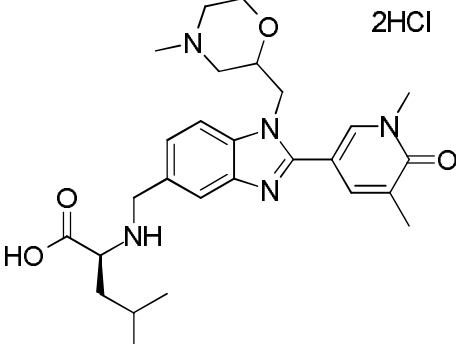
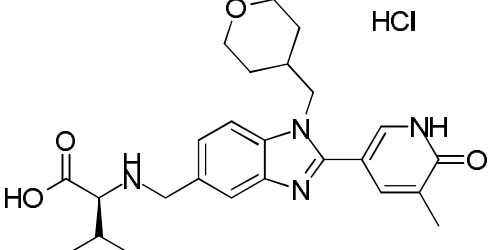
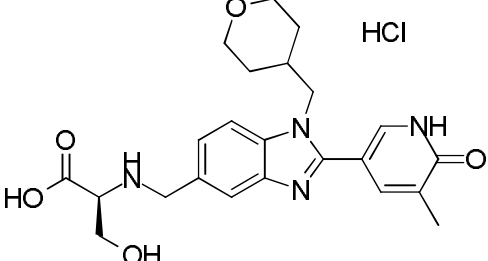
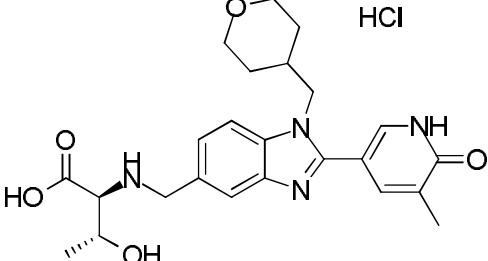
<p><b>Ejemplo 38:</b> clorhidrato de ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-((1,4-dioxano-2-il)metil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoico (preparado a partir de: Ejemplo 109a) Sistema B, 0,49 min, MH<sup>+</sup> = 469, Rendimiento:30 mg, 48 %</p>	
<p><b>Ejemplo 39:</b> clorhidrato de ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-metoxibutanoico (preparado a partir de: Ejemplo 114) Sistema J, 0,54 min, MH<sup>+</sup> = 469 Rendimiento:81 mg, 46 %</p>	
<p><b>Ejemplo 40:</b> clorhidrato de ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(((<i>R</i>)-1-acetilpiperidin-3-il)metil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoico (preparado a partir de: Ejemplo 124) Sistema J, 0,52 min, MH<sup>+</sup> = 510, Rendimiento:21 mg, 77 %</p>	
<p><b>Ejemplo 41:</b> clorhidrato de ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((<i>S</i>)-piperidin-3-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoico (preparado a partir de: Ejemplo 124) Sistema J, 0,49 min, MH<sup>+</sup> = 468, Rendimiento:6 mg, 22 %</p>	
<p><b>Ejemplo 42a:</b> clorhidrato de ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipropil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoico (diastereómero único de configuración desconocida en la posición marcada, Isómero 1) (preparado a partir de: Ejemplo 271b) Sistema J, 0,55 min, MH<sup>+</sup> = 443, Rendimiento:65 mg, 50 %</p>	
<p><b>Ejemplo 42b:</b> clorhidrato de ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipropil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoico (diastereómero único de configuración desconocida en la posición marcada, Isómero 2) (preparado a partir de: Ejemplo 271a) Sistema J, 0,55 min, MH<sup>+</sup> = 443, Rendimiento:50 mg, 38 %</p>	



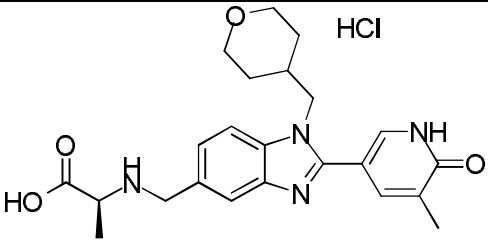
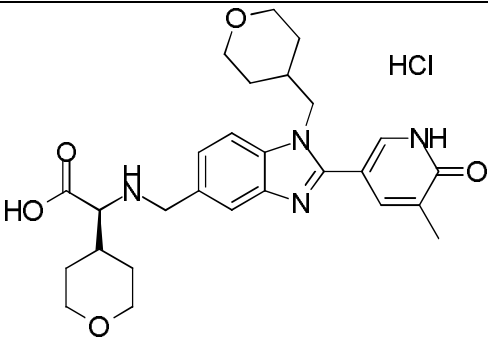
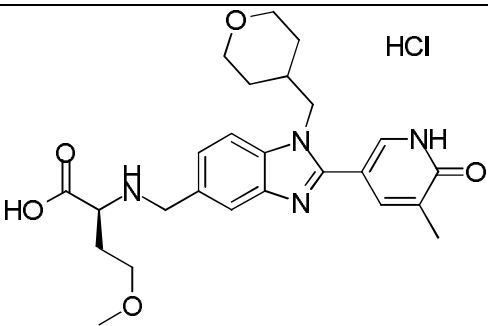
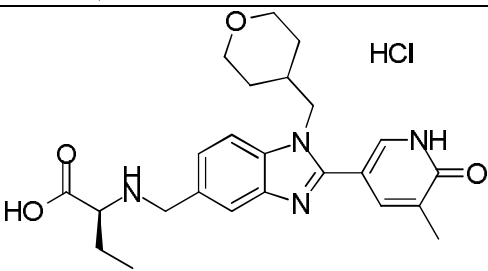
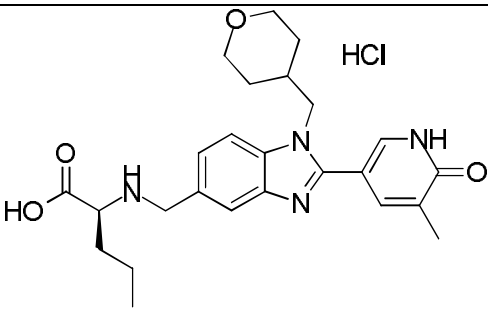
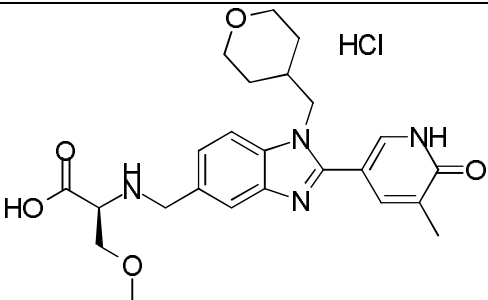
(continuación)

<p><b>Ejemplo 43:</b> clorhidrato de ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-((<i>S</i>)-1-acetilpiperidin-3-il)metil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoico (preparado a partir de: Ejemplo 128) Sistema J, 0,51 min, MH<sup>+</sup> = 510, Rendimiento: 10 mg, 51 %</p>	
<p><b>Ejemplo 44:</b> clorhidrato de ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-metoxibutan-2-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoico (diastereómero único de configuración desconocida en la posición marcada) (preparado a partir de: Ejemplo 131a) Sistema I, 0,48 min, MH<sup>+</sup> = 457, Rendimiento: 13 mg, 67 %</p>	
<p><b>Ejemplo 45:</b> bis-clorhidrato de ácido (2<i>S</i>)-4-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((4-metilmorfolin-2-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)pentanoico (preparado a partir de: Ejemplo 7) Sistema B, 0,56 min, MH<sup>+</sup> = 482, Rendimiento: 50 mg, 50 %</p>	
<p><b>Ejemplo 46:</b> bis-clorhidrato de ácido (2<i>S</i>)-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((4-metilmorfolin-2-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)propanoico (preparado a partir de: Ejemplo 8) Sistema B, 0,48 min, MH<sup>+</sup> = 440, Rendimiento: 32 mg, 57 %</p>	
<p><b>Ejemplo 47:</b> bis-clorhidrato de ácido (2<i>S</i>)-3-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((4-metilmorfolin-2-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)butanoico (preparado a partir de: Ejemplo 9) Sistema B, 0,52 min, MH<sup>+</sup> = 468, Rendimiento: 82 mg, 82 %</p>	

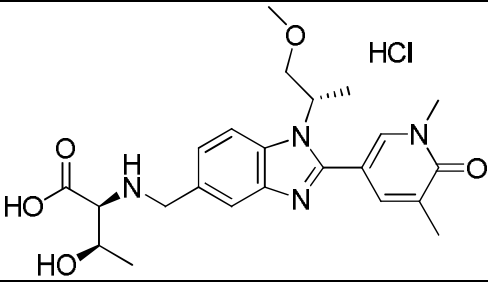
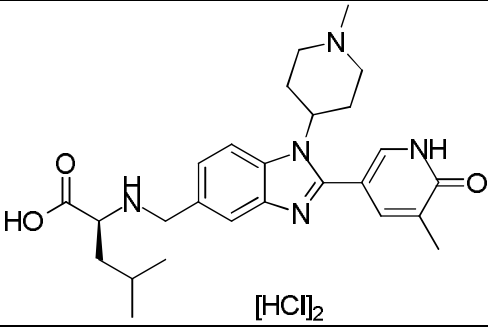
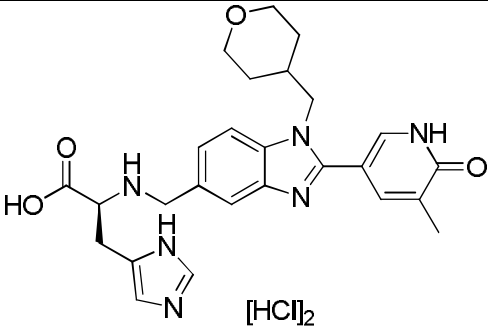
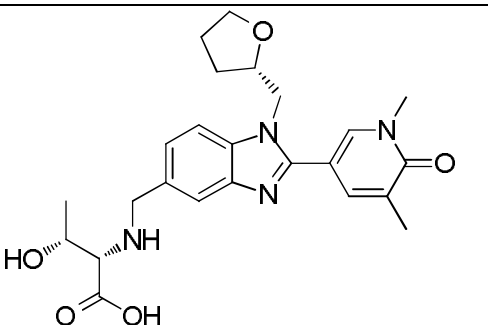
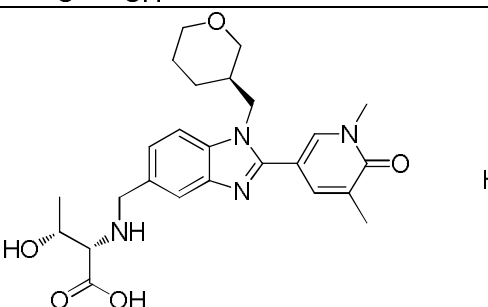
(continuación)

<p><b>Ejemplo 48:</b> bis-clorhidrato de ácido (<i>S</i>)-4-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)pentanoico (preparado a partir de: Ejemplo 10) Sistema B, 0,57 min, <math>MH^+</math> = 480, Rendimiento: 56 mg, 56 %</p>	 <p style="text-align: right;">2 HCl</p>
<p><b>Ejemplo 49:</b> bis-clorhidrato de ácido (2<i>S</i>)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((4-metilmorfolin-2-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-4-metilpentanoico (preparado a partir de: Ejemplo 13) Sistema B, 0,58 min, <math>MH^+</math> = 496, Rendimiento: 56 mg, 55 %</p>	 <p style="text-align: right;">2HCl</p>
<p><b>Ejemplo 50:</b> clorhidrato de ácido (<i>S</i>)-3-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)butanoico (preparado a partir de: Ejemplo 16) Sistema B, 0,53 min, <math>MH^+</math> = 453, Rendimiento:28 mg, 60 %</p>	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
<p><b>Ejemplo 51:</b> clorhidrato de ácido (<i>S</i>)-3-hidroxi-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)propanoico (preparado a partir de: Ejemplo 137) Sistema B, 0,48 min, <math>MH^+</math> = 441, Rendimiento:33 mg, 70 %</p>	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
<p><b>Ejemplo 52:</b> clorhidrato de ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-hidroxi-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)butanoico (preparado a partir de: Ejemplo 138) Sistema B, 0,49 min, <math>MH^+</math> = 455, Rendimiento: 40 mg, 86 %</p>	 <p style="text-align: right;">HCl</p>

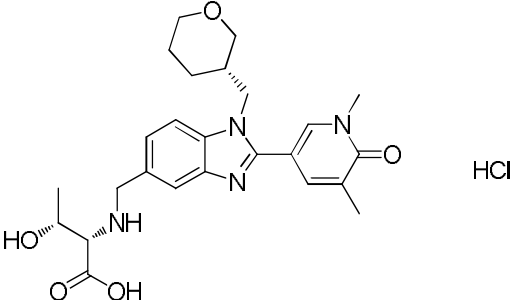
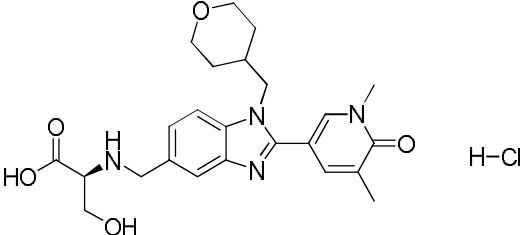
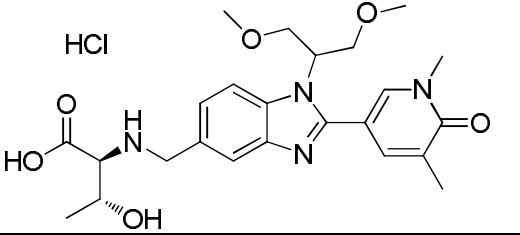
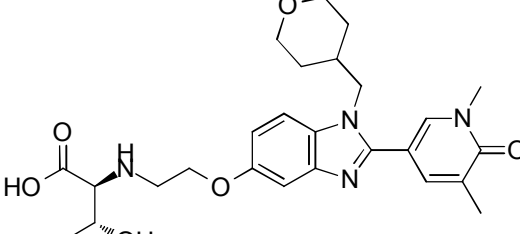
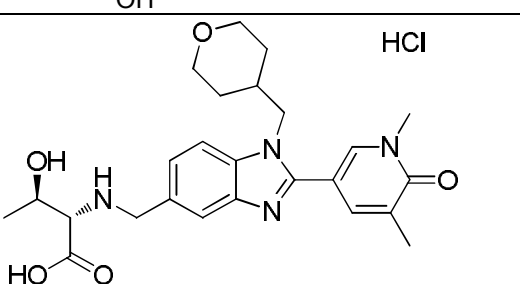
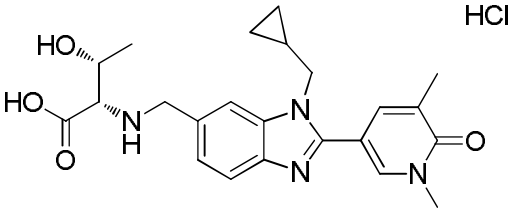
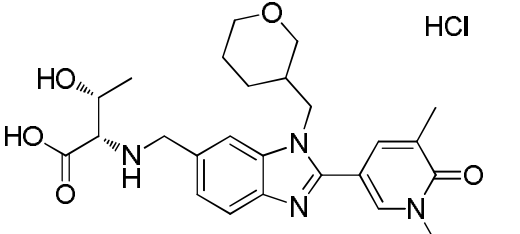
(continuación)

<p><b>Ejemplo 53:</b> clorhidrato de ácido (S)-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)propanoico, (preparado a partir de: Ejemplo 140 ) Sistema B, 0,49 min, MH<sup>+</sup> = 425, Rendimiento:43 mg, 91 %</p>	
<p><b>Ejemplo 54:</b> clorhidrato de ácido (S)-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il) (preparado a partir de: Ejemplo 142) Sistema B, 0,51 min, MH<sup>+</sup> = 495, Rendimiento:30 mg,51 %</p>	
<p><b>Ejemplo 55:</b> clorhidrato de ácido (S)-4-metoxi-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)butanoico, (preparado a partir de: Ejemplo 143) Sistema B, 0,51 min, MH<sup>+</sup> = 469, Rendimiento:34 mg, 65 %</p>	
<p><b>Ejemplo 56:</b> clorhidrato de ácido (S)-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)butanoico, (preparado a partir de: Ejemplo 144) Sistema B, 0,50 min, MH<sup>+</sup> = 439, Rendimiento:40 mg, 73 %</p>	
<p><b>Ejemplo 57:</b> clorhidrato de ácido (S)-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)pentanoico, (preparado a partir de: Ejemplo 145) Sistema B, 0,54 min, MH<sup>+</sup> = 453, Rendimiento:38 mg, 85 %</p>	
<p><b>Ejemplo 58:</b> clorhidrato de ácido (S)-3-metoxi-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)propanoico, (preparado a partir de: Ejemplo 146) Sistema B, 0,50 min, MH<sup>+</sup> = 455, Rendimiento:34 mg, 72 %</p>	

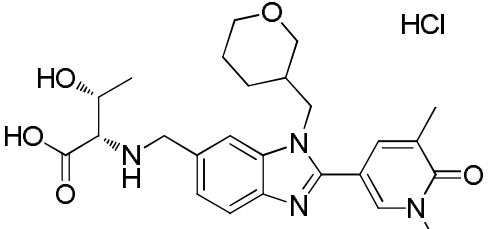
(continuación)

<p><b>Ejemplo 59:</b> clorhidrato de ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((<i>S</i>)-1-metoxipropan-2-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoico, (preparado a partir de: Ejemplo 218) Sistema A, 0,41 min, MH<sup>+</sup> = 443, Rendimiento:65 mg, 64 %</p>	
<p><b>Ejemplo 60:</b> bis-clorhidrato de ácido (<i>S</i>)-4-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)pentanoico (preparado a partir de: Ejemplo 2) Sistema B, 0,56 min, MH<sup>+</sup> = 466, Rendimiento: 26 mg, 76 %</p>	
<p><b>Ejemplo 61:</b> bis-clorhidrato de ácido (<i>S</i>)-3-(1<i>H</i>-imidazol-5-il)-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)propanoico (preparado a partir de: Ejemplo 192) Sistema B, 0,48 min, MH<sup>+</sup> = 491, Rendimiento: 26 mg, 76 %</p>	
<p><b>Ejemplo 62:</b> clorhidrato de ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((<i>S</i>)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoico (preparado a partir de: Ejemplo 110) Sistema J, 0,56 min, MH<sup>+</sup> = 455, Rendimiento:57 mg, 73 %</p>	
<p><b>Ejemplo 63:</b> clorhidrato de ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((<i>R</i>)-tetrahidro-2<i>H</i>-piran-3-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoico (preparado a partir de: Ejemplo 213a) Sistema J, 0,57 min, MH<sup>+</sup> = 469, Rendimiento: 16 mg, 48 %</p>	

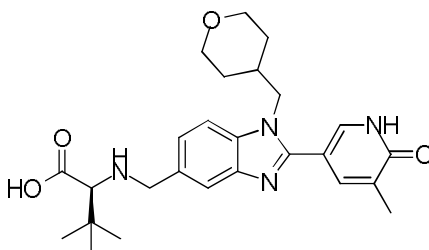
(continuación)

<p><b>Ejemplo 64:</b> clorhidrato de ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(((<i>S</i>)-tetrahydro-2<i>H</i>-piran-3-il)metil)amino)-3-hidroxi)butanoico (preparado a partir de: Ejemplo 213b) Sistema J, 0,57 min, MH<sup>+</sup> = 469, Rendimiento:24 mg, 61 %</p>	
<p><b>Ejemplo 65:</b> clorhidrato de ácido (<i>S</i>)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi)propanoico (preparado a partir de: Ejemplo 233) Sistema J, 0,52 min, MH<sup>+</sup> = 455, Rendimiento: 53 mg, 51 %</p>	
<p><b>Ejemplo 66:</b> clorhidrato de ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(1,3-dimetoxipropan-2-il)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi)butanoico (preparado a partir de: Ejemplo 305) Sistema J, 0,54 min, MH<sup>+</sup> = 473, Rendimiento:19 mg, 96 %</p>	
<p><b>Ejemplo 67:</b> clorhidrato de ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)oxi)etil)amino)-3-hidroxi)butanoico (preparado a partir de: Ejemplo 276) Sistema J, 0,55 min, MH<sup>+</sup> = 499, Rendimiento:59 mg, 35 %</p>	
<p><b>Ejemplo 68:</b> clorhidrato de ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi)butanoico (preparado a partir de: Ejemplo 287) Sistema C, 0,41 min, MH<sup>+</sup> = 469, Rendimiento:40 mg, 41 %</p>	
<p><b>Ejemplo 69:</b> clorhidrato de ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(ciclopropilmetil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi)butanoico (preparado a partir de: Una mezcla del Ejemplo 170 y Ejemplo 169) Sistema I, 0,39 min, MH<sup>+</sup> = 425, Rendimiento:38mg 78 %</p>	
<p><b>Ejemplo 70a:</b> clorhidrato de ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2<i>H</i>-piran-3-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi)butanoico (diastereómero único de configuración desconocida, Isómero 1) (preparado a partir de: Ejemplo 171a) Sistema I, 0,40mins, MH<sup>+</sup> = 469, Rendimiento: 22mg 65 %</p>	

(continuación)

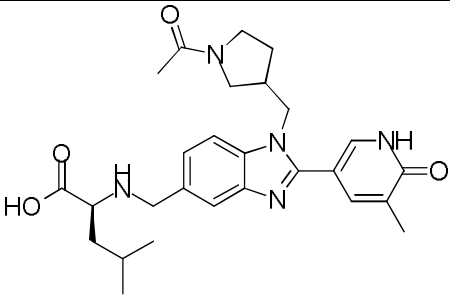
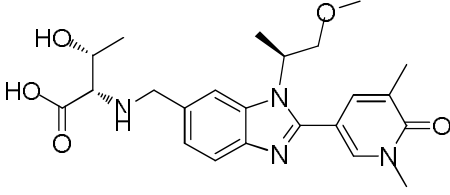
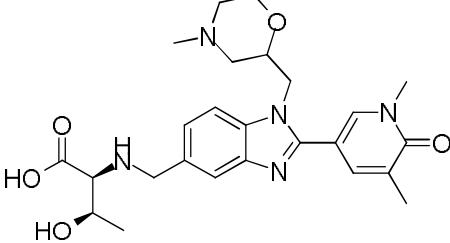
<p><b>Ejemplo 70b:</b> clorhidrato de ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-3-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoico (diastereómero único de configuración desconocida, Isómero 2) (preparado a partir de: Ejemplo 171b) Sistema I, 0,41mins, MH<sup>+</sup> = 469, Rendimiento: 16mg 70 %</p>	
---	--

**Ejemplo 71:** Ácido (S)-3,3-dimetil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)butanoico

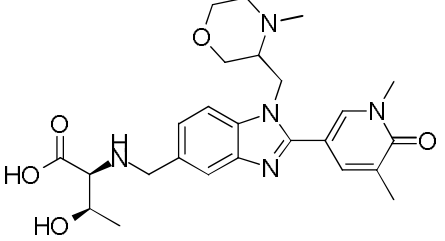
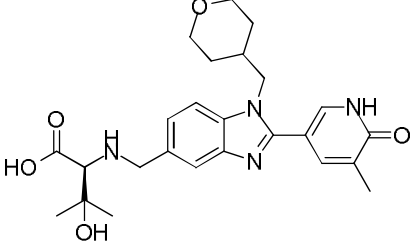
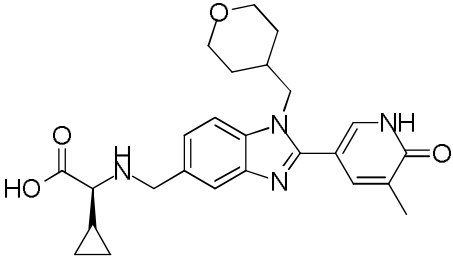
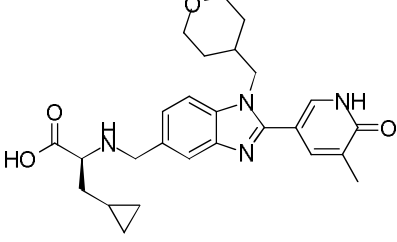
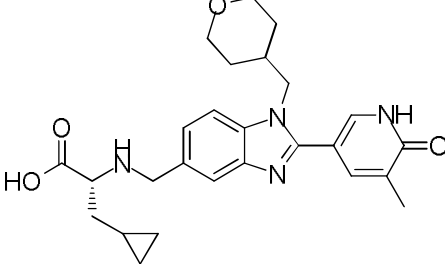
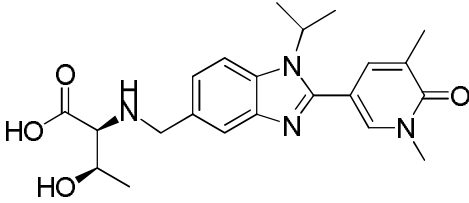


- 5 Se añadió solución acuosa 1M de hidróxido de litio (1,0 ml) a una solución de 3,3-dimetil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (2*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo (Para una preparación véase el Ejemplo 239, 50 mg, 0,093 mmol) en metanol (0,5 ml) y THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por MDAP (Procedimiento B) dando el compuesto del epígrafe (26 mg), como un sólido incoloro. CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 0,57 min; MH<sup>+</sup> 467
- 10

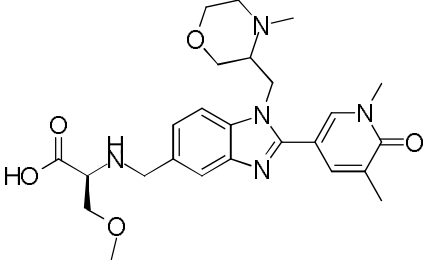
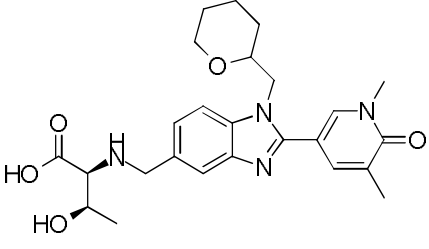
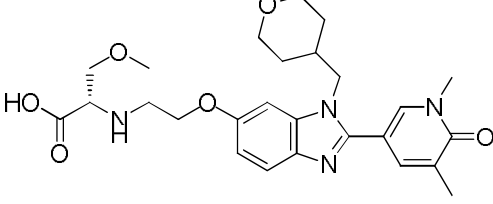
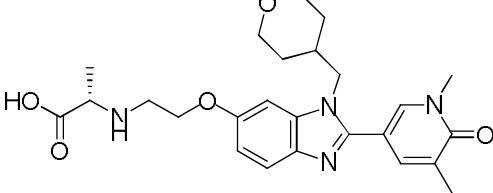
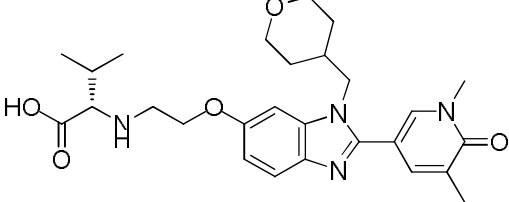
Los siguientes Ejemplos se prepararon de una forma similar al Ejemplo 71:

<p><b>Ejemplo 72:</b> ácido (2<i>S</i>)-2-(((1-((1-acetilpirrolidin-3-il)metil)-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-4-metilpentanoico (preparado a partir de: Ejemplo 153) Sistema B, 0,53 min, MH<sup>+</sup> = 494, Rendimiento:24mg 97 %</p>	
<p><b>Ejemplo 73:</b> ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((<i>S</i>)-1-metoxipropan-2-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoico (preparado a partir de: Ejemplo 116) Sistema J, 0,50 min, MH<sup>+</sup> = 443, Rendimiento:61mg 66 %</p>	
<p><b>Ejemplo 74:</b> ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((4-metilmorfolin-2-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoico (preparado a partir de: Ejemplo 162) Sistema B, 0,51 min, MH<sup>+</sup> = 484, Rendimiento:3,5 mg, 20 %</p>	

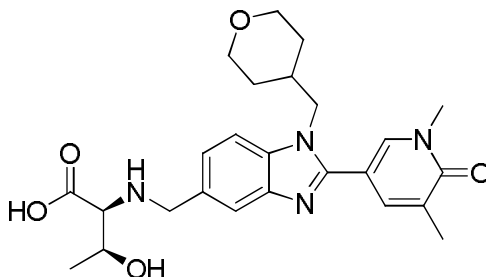
(continuación)

<p><b>Ejemplo 75:</b> ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((4-metilmorfolin-3-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoico (preparado a partir de: Ejemplo 165) Sistema B, 0,46 min, MH<sup>+</sup> = 484, Rendimiento: 23 mg, 92 %</p>	
<p><b>Ejemplo 76:</b> ácido (S)-3-hidroxi-3-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)butanoico (preparado a partir de: Ejemplo 240) Sistema B, 0,73 min, MH<sup>+</sup> = 539, Rendimiento: 16mg 74 %</p>	
<p><b>Ejemplo 77:</b> ácido (S)-2-ciclopropil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)acético (preparado a partir de: Ejemplo 245) Sistema B, 0,52 min, MH<sup>+</sup> = 451, Rendimiento: 18mg 83 %</p>	
<p><b>Ejemplo 78:</b> ácido (S)-3-ciclopropil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)propanoico (preparado a partir de: Ejemplo 246) Sistema B, 0,54 min, MH<sup>+</sup> = 465, Rendimiento: 16mg 73 %</p>	
<p><b>Ejemplo 79:</b> ácido (R)-3-ciclopropil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)propanoico (preparado a partir de: Ejemplo 247) Sistema B, 0,55 min, MH<sup>+</sup> = 465, Rendimiento: 15mg 69 %</p>	
<p><b>Ejemplo 80:</b> ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoico (preparado a partir de: Ejemplo 97) Sistema B, 0,40 min, MH<sup>+</sup> = 413, Rendimiento: 27mg 63 %</p>	

(continuación)

<p><b>Ejemplo 81:</b> ácido (2<i>S</i>)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((4-metilmorfolin-3-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-metoxipropanoico (preparado a partir de: Ejemplo 166) Sistema B, 0,50 min, MH<sup>+</sup> = 484, Rendimiento:14mg 52 %</p>	
<p><b>Ejemplo 82:</b> ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2<i>H</i>-piran-2-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoico (preparado a partir de: Ejemplo 248) Sistema B, 0,60 min, MH<sup>+</sup> = 469, Rendimiento: 15mg 66 %</p>	
<p><b>Ejemplo 83:</b> ácido (S)-2-(((2-(2-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)oxi)etil)amino)-3-metoxipropanoico (preparado a partir de: Ejemplo 277) Sistema J, 0,55 min, MH<sup>+</sup> = 499, Rendimiento: 12mg 68 %</p>	
<p><b>Ejemplo 84:</b> ácido (S)-2-(((2-(2-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)oxi)etil)amino)propanoico (preparado a partir de: Ejemplo 278) Sistema J, 0,54 min, MH<sup>+</sup> = 469, Rendimiento: 14mg 80 %</p>	
<p><b>Ejemplo 85:</b> ácido (S)-2-(((2-(2-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)oxi)etil)amino)-3-metilbutanoico (Preparado a partir de: Ejemplo 280) Sistema J, 0,59 min, MH<sup>+</sup> = 497, Rendimiento:9mg 52 %</p>	

**Ejemplo 86:** Ácido (2*S*,3*S*)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoico



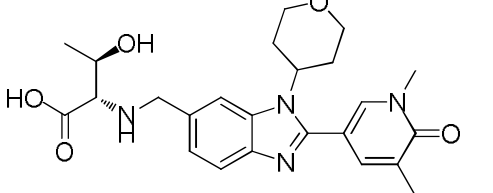
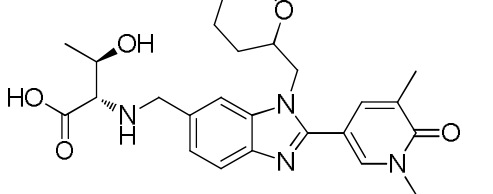
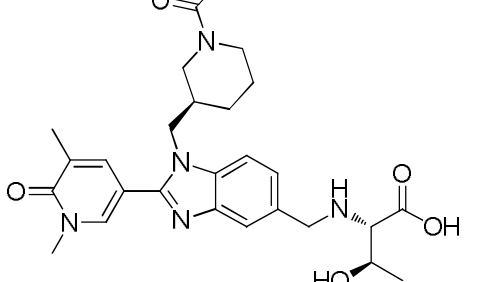
- 5 A una solución agitada de 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2*S*,3*S*)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo (50,0 mg, 0,093 mmol) (para una preparación ejemplo véase el Ejemplo 306) en etanol (3 ml) se añadió hidróxido de litio 1M (0,464 ml, 0,464 mmol).



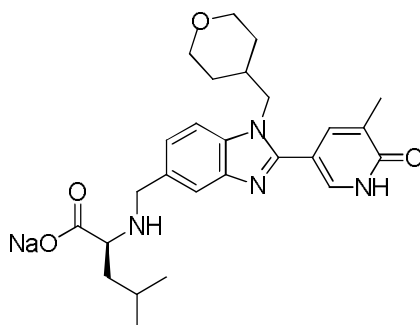
La solución resultante se agitó durante la noche a 40 °C. Se añadió HCl 2 M (0,300 ml, 0,600 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se cargó sobre un cartucho SCX, eluyó con MeOH (15 VC) y seguido de NH<sub>3</sub> 2M en MeOH (15 VC). La fracción básica se concentró y se evaporó a vacío dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. El rendimiento total de la reacción fue 100 %. CLEM (Sistema C): t<sub>RET</sub> = 0,40 min, MH<sup>+</sup> = 469.

5

Los siguientes Ejemplos se prepararon de una forma similar al Ejemplo 86:

<p><b>Ejemplo 87:</b> ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoico (preparado a partir de: Ejemplo 173) Sistema J, 0,49 min, MH<sup>+</sup> = 455, Rendimiento: 18mg 88 %</p>	
<p><b>Ejemplo 88:</b> (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2<i>H</i>-piran-2-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoico ácido – diastereómero 2 (preparado a partir de: Intermedio 174b) Sistema I, 0,46 min, MH<sup>+</sup> = 469, Rendimiento: 28mg 96 %</p>	
<p><b>Ejemplo 89:</b> ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(((<i>S</i>)-1-acetilpiperidin-3-il)metil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoico (preparado a partir de: Intermedio 89) Sistema C, 0,38 min, MH<sup>+</sup> = 510, Rendimiento: 8,7mg 38 %</p>	

**Ejemplo 90:** Ácido (*S*)-4-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)pentanoico, sal de sodio

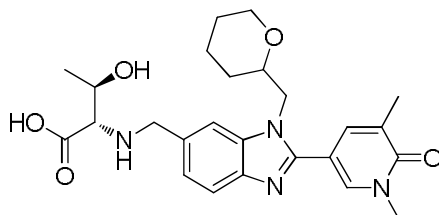


10

Se cargó un matraz de fondo redondo con 4-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)pentanoato de (*S*)-ciclopentilo (136 mg, 0,254 mmol, Ejemplo 1), tetrahidrofurano (THF) (2 ml), metanol (2 ml), agua (1 ml) e hidróxido de litio (15 mg, 0,626 mmol). Se acopló un condensador de aire y la mezcla se calentó hasta 50 °C durante la noche. Se añadió hidróxido de litio (15 mg, 0,626 mmol) y la mezcla se calentó hasta 50 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente antes de concentrarse a vacío dando un sólido blanco. El sólido se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 2 x 1 ml y se purificó por MDAP (Procedimiento A). Las fracciones relevantes se reunieron y el disolvente se evaporó a vacío hasta un sólido blanco (86 mg, 0,184 mmol). El sólido se suspendió en una solución de DCM / MeOH / THF (9 ml 1:1:1) antes de la adición de hidróxido de sodio (93 µl, 0,186 mmol). La solución resultante se agitó durante 5 minutos antes de eliminar los volátiles a vacío dando el compuesto del epígrafe (96 mg, 0,19 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco. CLEM (Sistema A): t<sub>RET</sub> = 0,49 min; MH<sup>+</sup> 467.

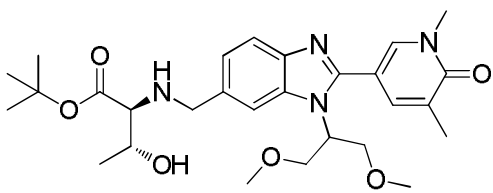
15

20

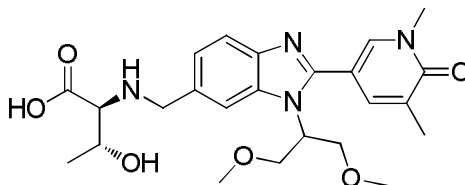
**Ejemplo 91: Ácido (2S,3R)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoico– diastereómero 1, clorhidrato**

5 A una solución agitada de 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo - diastereómero 1 (174a) (31,5 mg, 0,062 mmol) en Etanol (2 ml) se añadió hidróxido de litio 1M (0,308 ml, 0,308 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 días a 40 °C. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho Biotage SCX, eluyó con MeOH (15 VC) y amoníaco metanólico 2M (15 VC). La fracción básica se evaporó a vacío obteniendo un sólido blanco. A una suspensión del residuo en Et<sub>2</sub>O (0,5 ml) se añadió HCl 0,5M en Et<sub>2</sub>O (0,1 ml). La suspensión se agitó durante 2 h y se evaporó a vacío dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. El rendimiento total de la reacción fue 72 %.

10 CLEM (Sistema I): t<sub>RET</sub> = 0,46 min, MH<sup>+</sup> = 469.

**Ejemplo 92: 2-(((1-(1,3-Dimetoxipropan-2-il)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-terc-butilo**

15 y

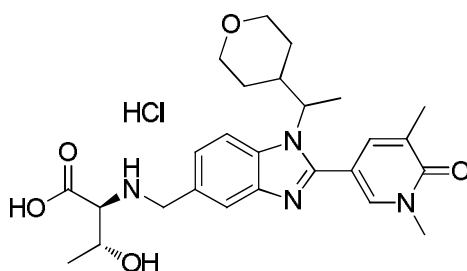
**Ejemplo 93: Ácido (2S,3R)-2-(((1-(1,3-dimetoxipropan-2-il)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoico**

20 Se añadió clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-terc-butilo (115 mg, 0,541 mmol) a una solución agitada de 1-(1,3-dimetoxipropan-2-il)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbaldehído (134) (100 mg, 0,271 mmol) en DCM (5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno durante 22 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (172 mg, 0,812 mmol), la suspensión resultante se agitó durante 1 h. Se añadió MeOH (5 ml), la solución se agitó durante 5 min y se cargó sobre un cartucho SCX de 5 g. El cartucho se eluyó con MeOH (25 ml), seguido de amoníaco metanólico 2M (25 ml). Las fracciones básicas se evaporaron a vacío hasta un aceite color pardo y se purificó por MDAP (Procedimiento B). Se añadió HCl acuoso 2 M (0,5 ml) y las fracciones que contenían producto se evaporaron a vacío, se destilaron azeotrópicamente con EtOH dando un sólido blanco. El residuo se disolvió en DMSO:MeOH (1:1, 0,9 ml) y se purificó por MDAP. Las fracciones que contenían producto se evaporaron hasta sequedad, se destilaron azeotrópicamente con EtOH y PhMe dando los compuestos del epígrafe como sólidos blancos. El rendimiento total del Ejemplo 92 fue 25 %.

25 CLEM (Sistema C): t<sub>RET</sub> = 0,57 min, MH<sup>+</sup> = 529.

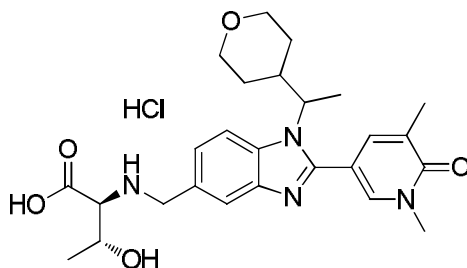
30 El rendimiento total del Ejemplo 93 fue 5 %. CLEM (Sistema C): t<sub>RET</sub> = 0,40 min, MH<sup>+</sup> = 473.

**Ejemplo 94a:** (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoico ácido, clorhidrato – Diastereómero 1



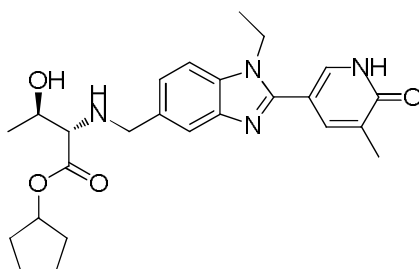
5 Se disolvió 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2*S*,3*R*)-terc-butilo (182a) (12,5 mg, 0,023 mmol) en HCl acuoso 2M (2 ml, 4,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C durante 4 días. La mezcla de reacción se evaporó a vacío dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. El rendimiento total de la reacción fue 58 %. CLEM (Sistema C):  $t_{RET} = 0,40$  min,  $MH^+ = 483$ .

10 **Ejemplo 94b:** Ácido (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoico, clorhidrato – Diastereómero 2



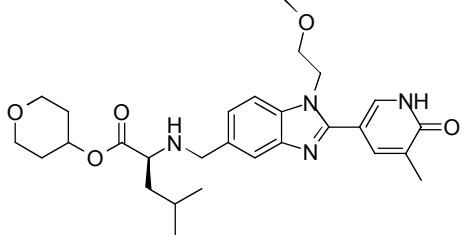
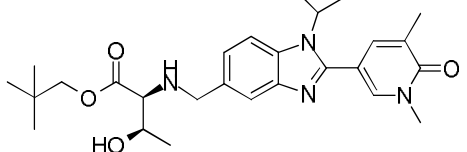
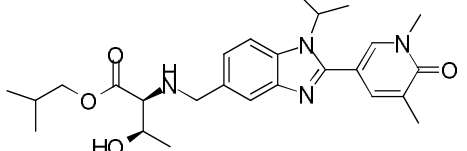
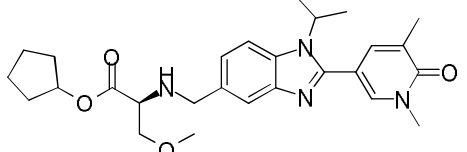
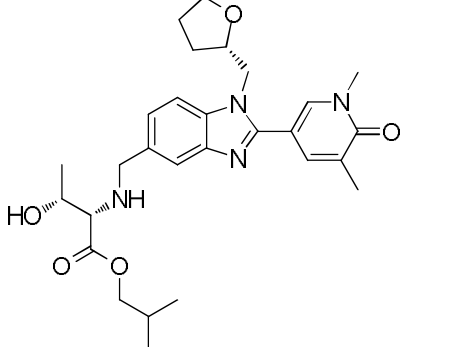
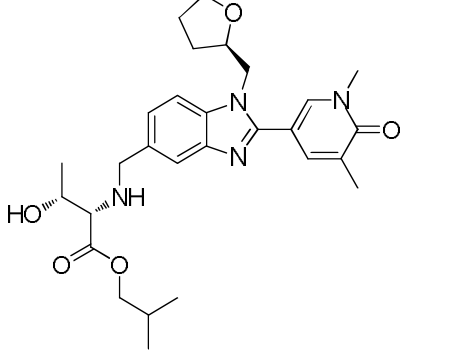
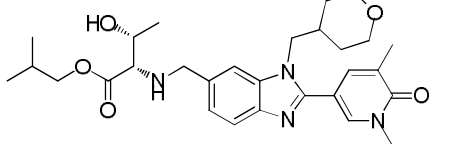
15 Se disolvió 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2*S*,3*R*)-terc-butilo (182b) (12,5 mg, 0,023 mmol) en HCl acuoso 2M (2 ml, 4,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C durante 4 días. La mezcla de reacción se evaporó a vacío dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. El rendimiento total de la reacción fue 80 %. CLEM (Sistema C):  $t_{RET} = 0,40$  min,  $MH^+ = 483$ .

**Ejemplo 95:** 2-(((1-Etil-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2*S*,3*R*)-ciclopentilo

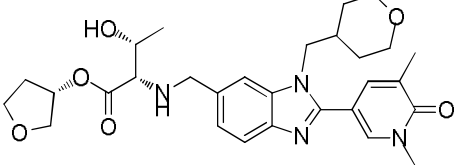
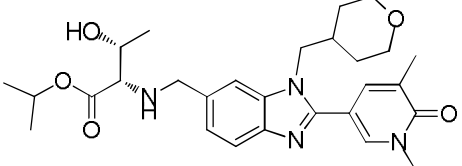
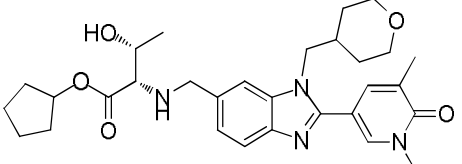
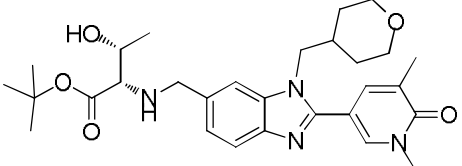
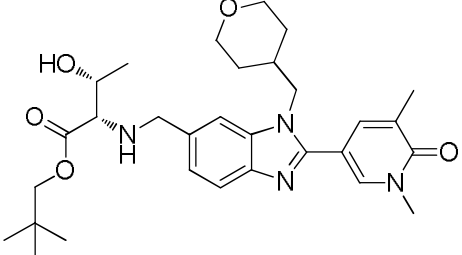
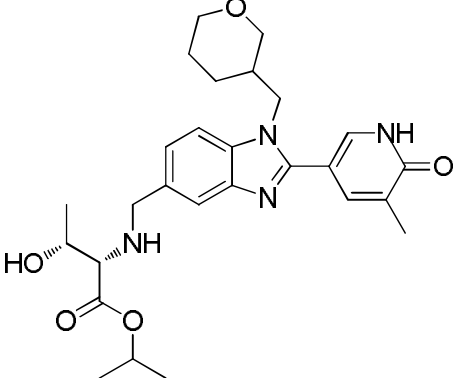
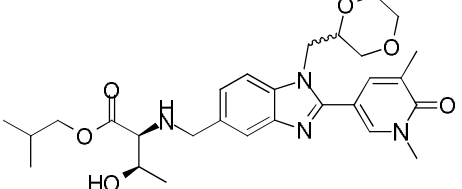


20 A una mezcla de 1-etil-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbaldehído (Para una preparación, véase el Intermedio 198, 134 mg, 0,476 mmol) en DCM (5 ml) se añadió 2-amino-3-hidroxi-butanoato 4-metilbencenosulfonato de (2*S*,3*R*)-ciclopentilo (para una preparación véase el Intermedio 31, N27467-41-1, 342 mg, 0,953 mmol) y trietilamina (0,166 ml, 1,191 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 mins. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (202 mg, 0,953 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se separó la fase orgánica. Se separó la fase acuosa con más diclorometano (10 ml) y las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y soplaron bajo una corriente de nitrógeno. La muestra se disolvió en DMSO (2 x 1 ml) y se purificó dos veces por MDAP (Procedimiento B). El disolvente se soplo bajo una corriente de nitrógeno dando el compuesto del epígrafe (126 mg) como un sólido blanquecino. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,89$  min;  $MH^+ = 453$

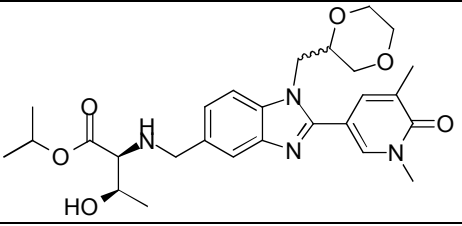
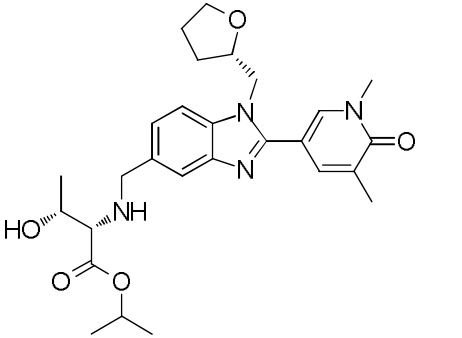
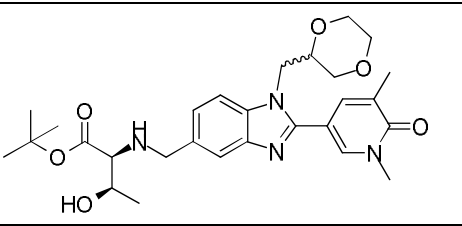
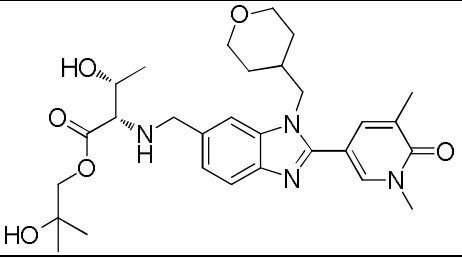
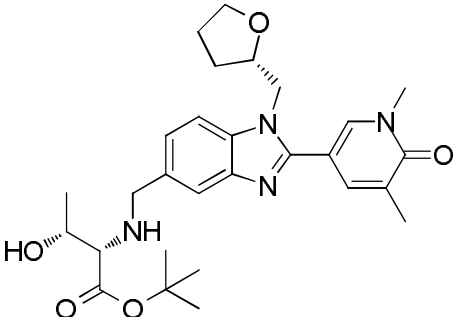
30 Los siguientes Ejemplos se prepararon de una forma similar al Ejemplo 95:

<p><b>Ejemplo 96:</b> 2-(((1-(2-metoxietil)-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-4-metilpentanoato de (<i>S</i>)-tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-ilo (preparado a partir de: Intermedio 201 e Intermedio 14) Sistema B, 0,96 min, <math>MH^+</math> = 511, Rendimiento: 113 mg, 61 %</p>	
<p><b>Ejemplo 97:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (<i>2S,3R</i>)-neopentilo (preparado a partir de: Intermedio 274 e Intermedio 10) Sistema B, 1,04 min, <math>MH^+</math> = 483, Rendimiento: 90 mg, 43 %</p>	
<p><b>Ejemplo 98:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (<i>2S,3R</i>)-isobutilo (preparado a partir de: Intermedio 274 e Intermedio 11) Sistema B, 0,98 min, <math>MH^+</math> = 469, Rendimiento: 31 mg, 20 %</p>	
<p><b>Ejemplo 99:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-metoxipropanoato de (<i>S</i>)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 274 e Intermedio 196) Sistema B, 1,03 min, <math>MH^+</math> = 481, Rendimiento: 110 mg, 67 %</p>	
<p><b>Ejemplo 100:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(((<i>S</i>)-tetrahydrofuran-2-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (<i>2S,3R</i>)-isobutilo (preparado a partir de: Intermedio 118 e Intermedio 11) Sistema B, 0,96 min, <math>MH^+</math> = 511, Rendimiento: 36 mg, 22 %</p>	
<p><b>Ejemplo 101:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(((<i>R</i>)-tetrahydrofuran-2-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (<i>2S,3R</i>)-isobutilo (preparado a partir de: Intermedio 119 e Intermedio 11) Sistema B, 0,96 min, <math>MH^+</math> = 511, Rendimiento: 29 mg, 36 %</p>	
<p><b>Ejemplo 102:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (<i>2S,3R</i>)-isobutilo (preparado a partir de: Intermedio 121 e Intermedio 11) Sistema B, 0,89 min, <math>MH^+</math> = 525, Rendimiento: 170 mg, 28 %</p>	

(continuación)

<p><b>Ejemplo 103:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo (preparado a partir de: Intermedio 121 e Intermedio 40) Sistema A, 0,48 min, MH<sup>+</sup> = 539, Rendimiento: 40 mg, 11 %</p>	
<p><b>Ejemplo 104:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 121 e Intermedio 31) Sistema B, 0,82 min, MH<sup>+</sup> = 511, Rendimiento: 145 mg, 52 %</p>	
<p><b>Ejemplo 105:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 121 e Intermedio 137) Sistema B, 0,89 min, MH<sup>+</sup> = 537, Rendimiento: 197 mg, 67 %</p>	
<p><b>Ejemplo 106:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-terc-butilo (preparado a partir de: Intermedio 121) Sistema B, 0,88 min, MH<sup>+</sup> = 525, Rendimiento 207 mg, 72 %</p>	
<p><b>Ejemplo 107:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-neopentilo (preparado a partir de: Intermedio 121 e Intermedio 10) Sistema B, 0,96 min, MH<sup>+</sup> = 539, Rendimiento: 110 mg, 75 %</p>	
<p><b>Ejemplo 108:</b> 3-hidroxi-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-3-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 211 e Intermedio 31) Sistema B, 0,82 min, MH<sup>+</sup> = 497, Rendimiento: 136 mg, 43 %</p>	
<p><b>Ejemplo 109a:</b> 2-(((1-((1,4-dioxano-2-il)metil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-isobutilo (diastereómero único, de configuración desconocida en el centro quiral dioxano, Isómero 1) (preparado a partir de: Intermedio 120 e Intermedio 11) Sistema B, 0,88 min, MH<sup>+</sup> = 527, Rendimiento: 158 mg, 65 %</p>	

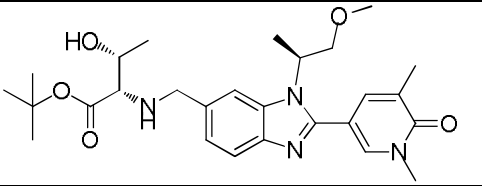
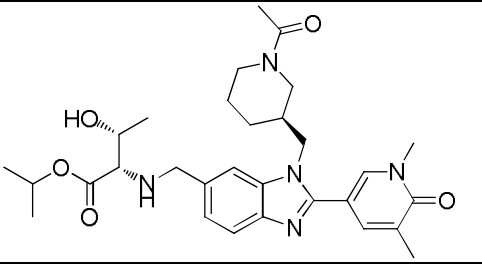
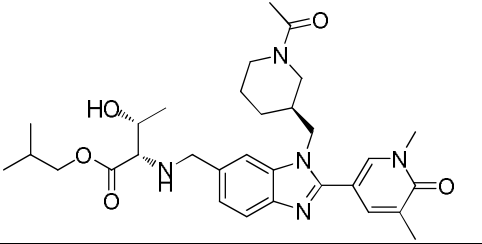
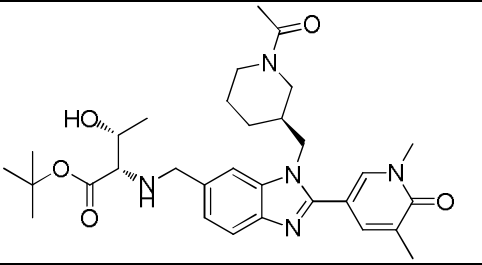
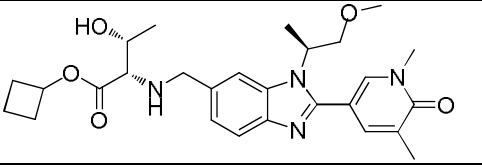
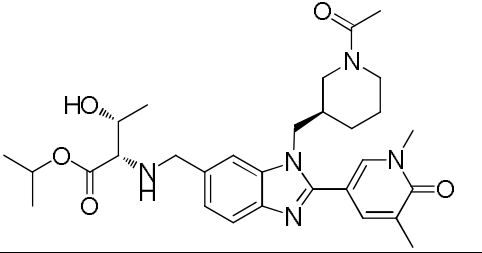
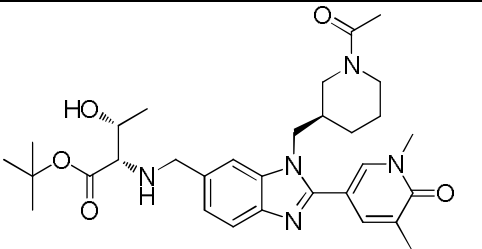
(continuación)

<p><b>Ejemplo 109b:</b> 2-(((1-((1,4-dioxano-2-il)metil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-isopropilo (diastereómero único, de configuración desconocida en el centro quiral dioxano, isómero 2) (preparado a partir de: Intermedio 120 e Intermedio 31) Sistema B, 0,80 min, MH<sup>+</sup> = 513, Rendimiento: 83 mg, 75 %</p>	
<p><b>Ejemplo 110:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(((<i>S</i>)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 118 e Intermedio 31) Sistema B, 0,87 min, MH<sup>+</sup> = 497, Rendimiento: 7 mg, 5,2 %</p>	
<p><b>Ejemplo 111:</b> 2-(((1-((1,4-dioxano-2-il)metil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-terc-butilo (diastereómero único, de configuración desconocida en el centro quiral dioxano) (preparado a partir de: Intermedio 120 y clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-terc-butilo (disponible comercialmente)) Sistema B, 0,87 min, MH<sup>+</sup> = 527, Rendimiento: 21 mg, 73 %</p>	
<p><b>Ejemplo 112:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-hidroxi-2-metilpropilo (preparado a partir de: Intermedio 121 e Intermedio 7) Sistema J, 0,74 min, MH<sup>+</sup> = 541, Rendimiento: 35 mg, 47 %</p>	
<p><b>Ejemplo 113:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(((<i>S</i>)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-terc-butilo (preparado a partir de: Intermedio 118 y clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-terc-butilo (disponible comercialmente)) Sistema J, 0,99 min, MH<sup>+</sup> = 511, Rendimiento: 89 mg, 61 %</p>	

(continuación)

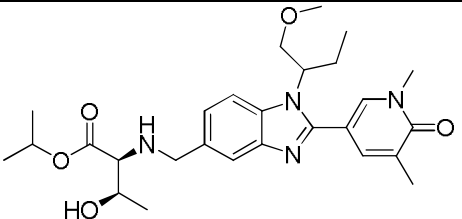
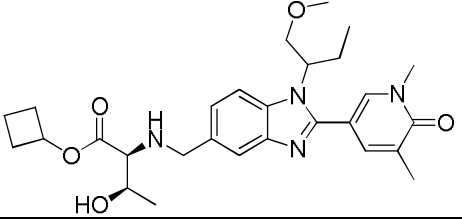
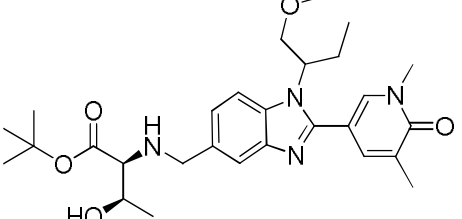
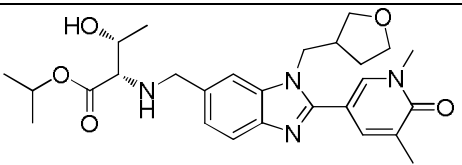
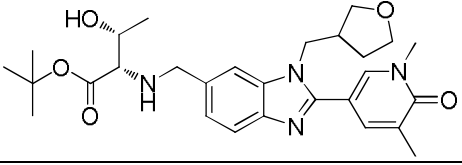
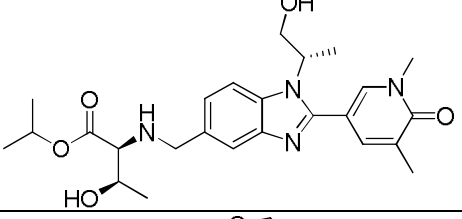
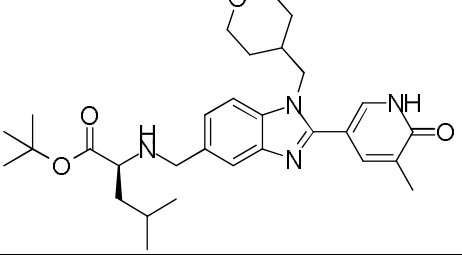
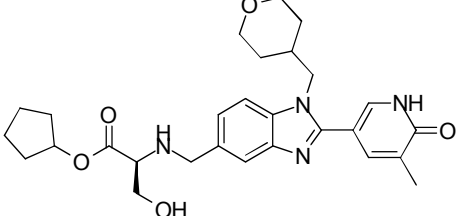
<p><b>Ejemplo 114:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-metoxibutanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo (preparado a partir de: Intermedio 116 e Intermedio 9) Sistema J, 0,84 min, MH<sup>+</sup> = 553, Rendimiento: 218 mg, 72 %</p>	
<p><b>Ejemplo 115:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-metoxibutanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo (preparado a partir de: Intermedio 118 e Intermedio 9) Sistema J, 0,88 min, MH<sup>+</sup> = 539, Rendimiento: 189 mg, 49 %</p>	
<p><b>Ejemplo 116:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((S)-1-metoxipropan-2-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-isobutilo (preparado a partir de: Intermedio 123 e Intermedio 11) Sistema J, 0,96 min, MH<sup>+</sup> = 499, Rendimiento: 324 mg, 60 %</p>	
<p><b>Ejemplo 117:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-terc-butilo (preparado a partir de: Intermedio 124 y clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-terc-butilo (disponible comercialmente)) Sistema J, 0,54 min, MH<sup>+</sup> = 511, Rendimiento: 22 mg, 15 %</p>	
<p><b>Ejemplo 118:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-isobutilo (preparado a partir de: Intermedio 124 e Intermedio 11) Sistema I, 0,56 min, MH<sup>+</sup> = 511, Rendimiento: 55 mg, 38 %</p>	
<p><b>Ejemplo 119:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 124 e Intermedio 31) Sistema I, 0,51 min, MH<sup>+</sup> = 497, Rendimiento: 49 mg, 34 %</p>	
<p><b>Ejemplo 120:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((S)-1-metoxipropan-2-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 123 e Intermedio 31) Sistema J, 0,88 min, MH<sup>+</sup> = 485, Rendimiento: 41 mg, 35 %</p>	

(continuación)

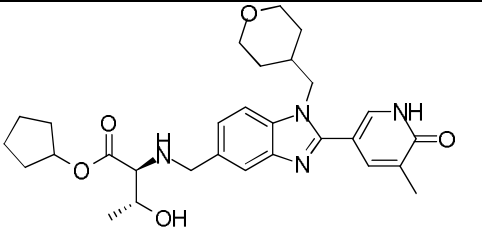
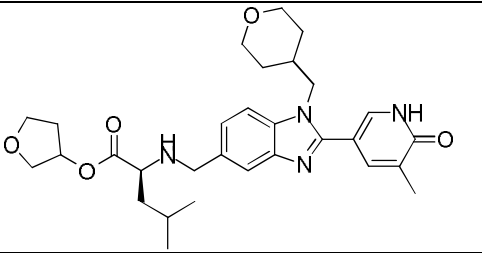
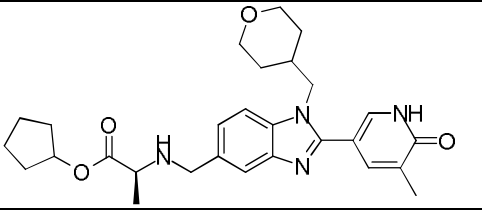
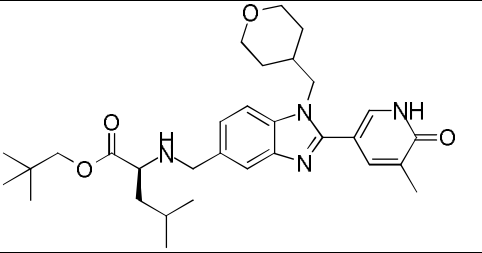
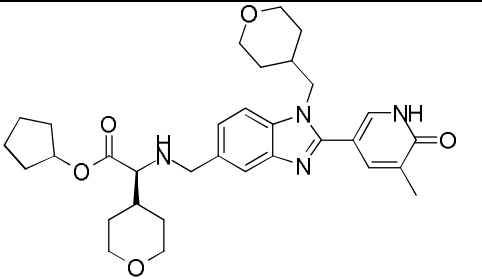
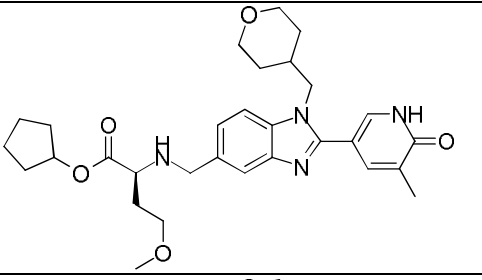
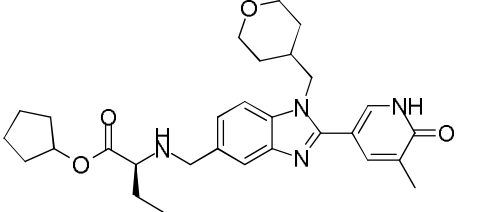
<p><b>Ejemplo 123:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((S)-1-metoxipropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-terc-butilo (preparado a partir de: Intermedio 123 y clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-terc-butilo (disponible comercialmente)) Sistema J, 0,95 min, MH<sup>+</sup> = 499, Rendimiento: 66 mg, 56 %</p>	
<p><b>Ejemplo 124:</b> 2-(((1-(((R)-1-acetilpiperidin-3-il)metil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 125 e Intermedio 31) Sistema J, 0,83 min, MH<sup>+</sup> = 552, Rendimiento: 85 mg, 41 %</p>	
<p><b>Ejemplo 125:</b> 2-(((1-(((R)-1-acetilpiperidin-3-il)metil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isobutilo (preparado a partir de: Intermedio 125 e Intermedio 11) Sistema J, 0,90 min, MH<sup>+</sup> = 566, Rendimiento: 52 mg, 47 %</p>	
<p><b>Ejemplo 126:</b> 2-(((1-(((R)-1-acetilpiperidin-3-il)metil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-terc-butilo (preparado a partir de: Intermedio 125 y clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-terc-butilo (disponible comercialmente)) Sistema J, 0,88 min, MH<sup>+</sup> = 566, Rendimiento: 58 mg, 83 %</p>	
<p><b>Ejemplo 127:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((S)-1-metoxipropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-ciclobutilo (preparado a partir de: Intermedio 123 e Intermedio 32) Sistema J, 0,93 min, MH<sup>+</sup> = 497, Rendimiento: 40 mg, 55 %</p>	
<p><b>Ejemplo 128:</b> 2-(((1-(((S)-1-acetilpiperidin-3-il)metil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 127 e Intermedio 31) Sistema J, 0,83 min, MH<sup>+</sup> = 552, Rendimiento: 87 mg, 53 %</p>	
<p><b>Ejemplo 129:</b> 2-(((1-(((S)-1-acetilpiperidin-3-il)metil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-terc-butilo (preparado a partir de: Intermedio 127 y clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-terc-butilo (disponible comercialmente)) Sistema B, 0,88 min, MH<sup>+</sup> = 566, Rendimiento: 19 mg, 34 %</p>	



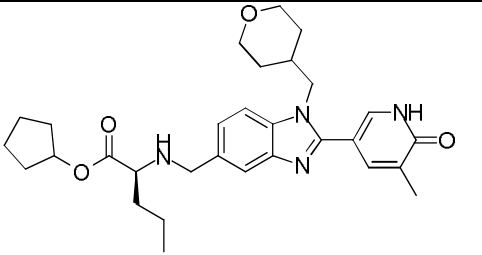
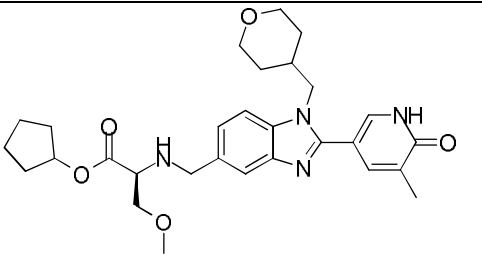
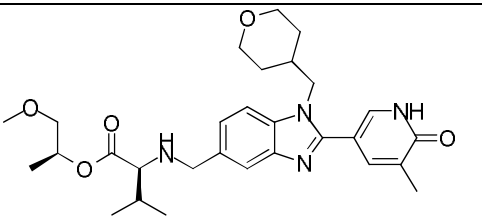
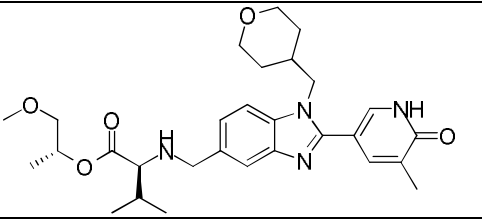
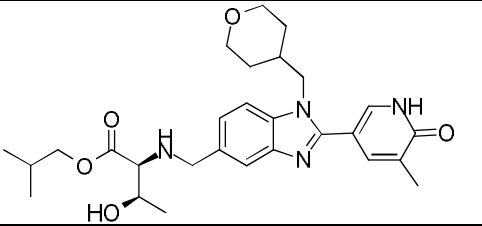
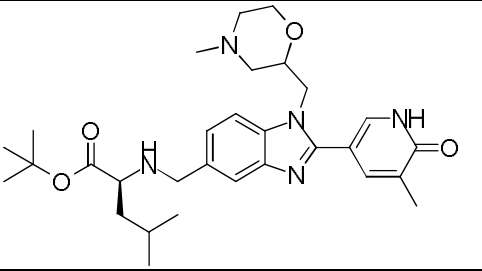
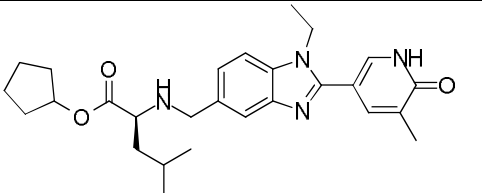
(continuación)

<p><b>Ejemplo 130:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-metoxibutan-2-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-2-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 117 e Intermedio 31) Sistema I, 0,61 min, <math>MH^+</math> = 499, Rendimiento: 278 mg, 66 %</p>	
<p><b>Ejemplo 131:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-metoxibutan-2-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-2-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-ciclobutilo (preparado a partir de: Intermedio 117 e Intermedio 32) Sistema I, 0,62 min, <math>MH^+</math> = 511, Rendimiento: 297 mg, 69 %</p>	
<p><b>Ejemplo 132:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-metoxibutan-2-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-2-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-<i>tert</i>-butilo (preparado a partir de: Intermedio 117 y clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-2-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-<i>tert</i>-butilo (disponible comercialmente)) Sistema I, 0,63 min, <math>MH^+</math> = 513, Rendimiento: 55 mg, 58 %</p>	
<p><b>Ejemplo 133:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-2-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 129 e Intermedio 31) Sistema I, 0,84 min, <math>MH^+</math> = 497, Rendimiento: 338 mg, 60 %</p>	
<p><b>Ejemplo 134:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-2-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-<i>tert</i>-butilo (preparado a partir de: Intermedio 129 y clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-2-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-<i>tert</i>-butilo (disponible comercialmente)) Sistema J, 0,91 min, <math>MH^+</math> = 511, Rendimiento: 224 mg, 77 %</p>	
<p><b>Ejemplo 135:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((<i>S</i>)-1-hidroxi-2-propanil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-2-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 236 e Intermedio 31) Sistema I, 0,48 min, <math>MH^+</math> = 471, Rendimiento: 67 mg, 47 %</p>	
<p><b>Ejemplo 136:</b> 4-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)pentanoato de (<i>S</i>)-<i>tert</i>-butilo (preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio X) Sistema B, 1,14 min, <math>MH^+</math> = 523, Rendimiento: 18 mg, 88 %</p>	
<p><b>Ejemplo 137:</b> 3-hidroxi-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)propanoato de (<i>S</i>)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio 276) Sistema B, 0,81 min, <math>MH^+</math> = 509, Rendimiento: 234 mg, 81 %</p>	

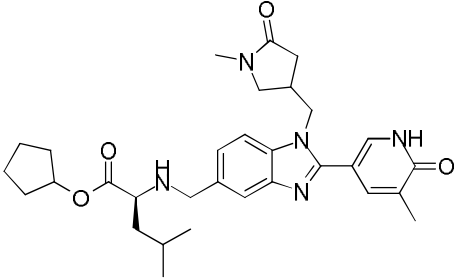
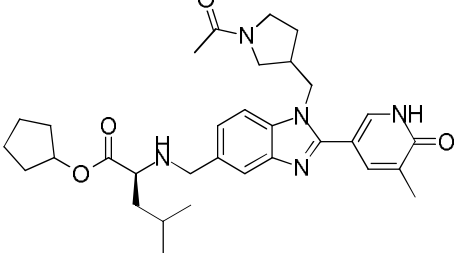
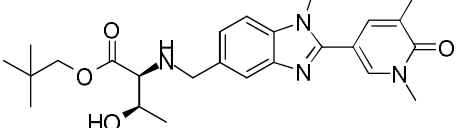
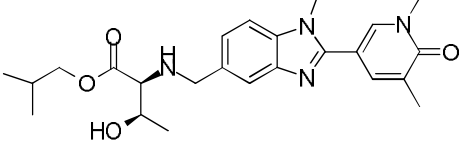
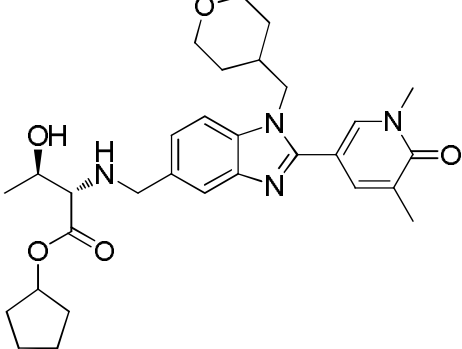
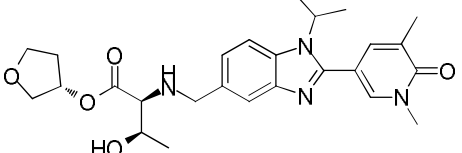
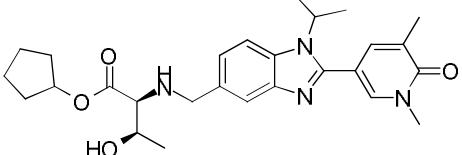
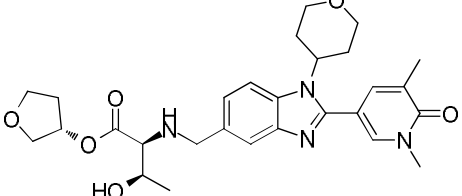
(continuación)

<p><b>Ejemplo 138:</b> 3-hidroxi-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (2S,3R)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio 137) Sistema B, 0,87 min, MH<sup>+</sup> = 523, Rendimiento: 261 mg, 88 %</p>	
<p><b>Ejemplo 139:</b> 4-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)pentanoato de (2S)-tetrahidrofuran-3-ilo (Preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio 17) Sistema B, 0,93 min, MH<sup>+</sup> = 537, Rendimiento: 243 mg, 80 %</p>	
<p><b>Ejemplo 140:</b> 2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)propanoato de (S)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio 277) Sistema B, 0,94 min, MH<sup>+</sup> = 493, Rendimiento: 176 mg, 63 %</p>	
<p><b>Ejemplo 141:</b> 4-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)pentanoato de (S)-neopentilo (preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio 19) Sistema B, 1,20 min, MH<sup>+</sup> = 537, Rendimiento: 209 mg, 69 %</p>	
<p><b>Ejemplo 142:</b> 2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetato de (S)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio 22) Sistema B, 0,98 min, MH<sup>+</sup> = 563, Rendimiento: 122 mg, 64 %</p>	
<p><b>Ejemplo 143:</b> 4-metoxi-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (S)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio 23) Sistema B, 0,96 min, MH<sup>+</sup> = 537, Rendimiento: 96 mg, 52 %</p>	
<p><b>Ejemplo 144:</b> 2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (S)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio 13) Sistema B, 1,02 min, MH<sup>+</sup> = 507, Rendimiento: 112 mg, 60 %</p>	

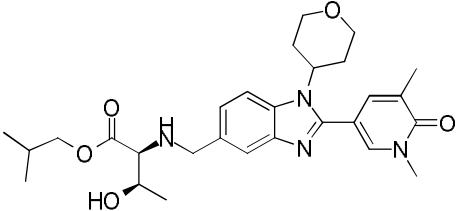
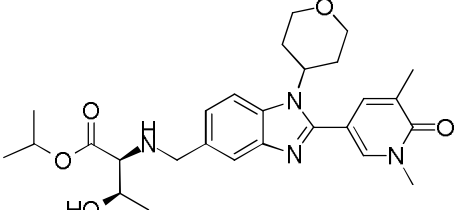
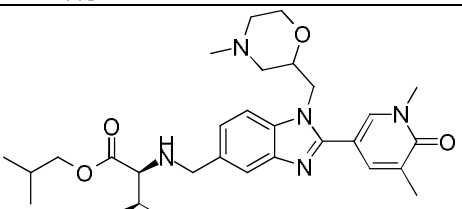
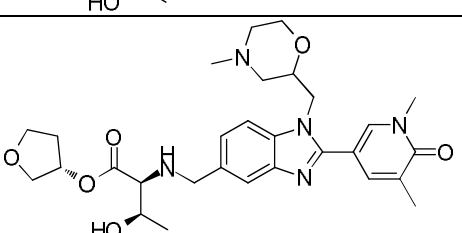
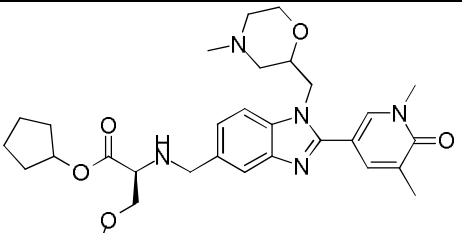
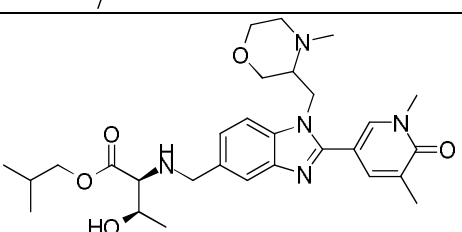
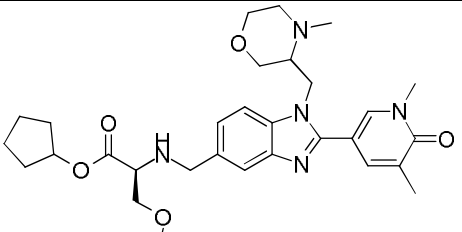
(continuación)

<p><b>Ejemplo 145:</b> 2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)pentanoato de (S)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio 281) Sistema B, 1,09 min, MH<sup>+</sup> = 521, Rendimiento 112 mg, 60 %</p>	
<p><b>Ejemplo 146:</b> 3-metoxi-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)propanoato de (S)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio 196) Sistema B, 0,92 min, MH<sup>+</sup> = 522, Rendimiento: 127 mg, 71 %</p>	
<p><b>Ejemplo 147:</b> 3-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (S)-(S)-1-metoxipropan-2-ilo (preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio 63) Sistema A, 0,63 min, MH<sup>+</sup> = 525, Rendimiento: 52 mg, 28 %</p>	
<p><b>Ejemplo 148:</b> 3-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (S)-(R)-1-metoxipropan-2-ilo (preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio 280) Sistema A, 0,62 min, MH<sup>+</sup> = 525, Rendimiento: 103 mg, 57 %</p>	
<p><b>Ejemplo 149:</b> 3-hidroxi-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (2S,3R)-isobutilo (preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio 11) Sistema A, 0,87 min, MH<sup>+</sup> = 511, Rendimiento: 72 mg, 28 %</p>	
<p><b>Ejemplo 150:</b> 4-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((4-metilmorfolin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)pentanoato de (2S)-terc-butilo (preparado a partir de: Intermedio 275 y clorhidrato de 2-amino-4-metilpentanoato de (S)-terc-butilo (disponible comercialmente)) Sistema B, 1,09 min, MH<sup>+</sup> = 538, Rendimiento: 3,1 mg, 4 %</p>	
<p><b>Ejemplo 151:</b> 2-(((1-etil-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-4-metilpentanoato de (S)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 113 e Intermedio 3) Sistema B, 1,16 min, MH<sup>+</sup> = 465, Rendimiento: 65 mg, 33 %</p>	

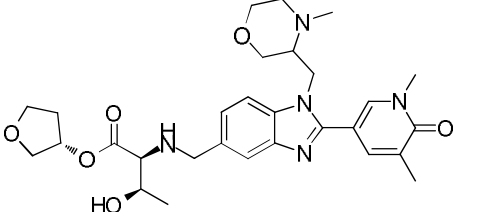
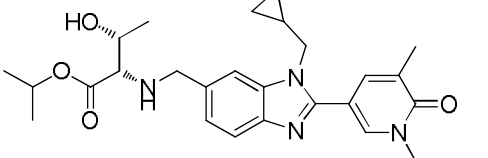
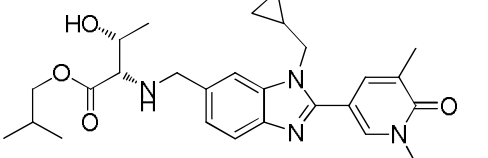
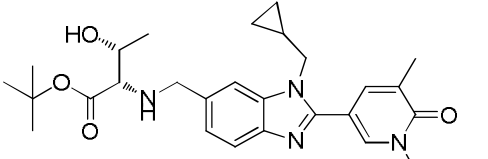
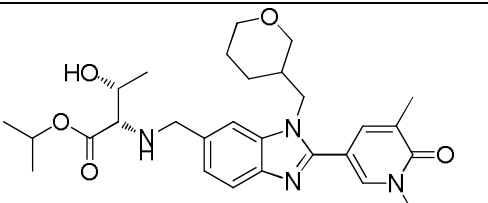
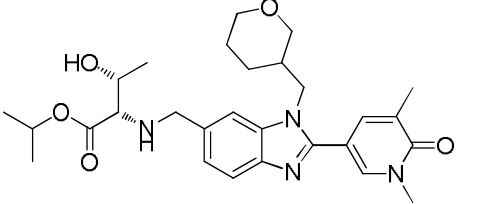
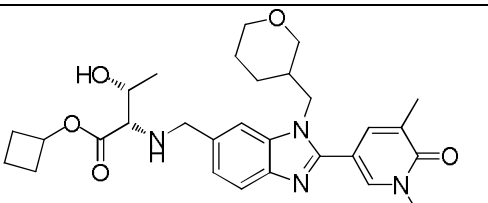
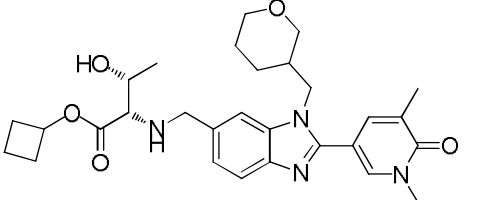
(continuación)

<p><b>Ejemplo 152:</b> 4-metil-2-(((1-((1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)metil)-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)pentanoato de (2<i>S</i>)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 153 e Intermedio 3) Sistema B, 1,03 min, <math>MH^+</math> = 548, Rendimiento: 23 mg, 13 %</p>	
<p><b>Ejemplo 153:</b> 2-(((1-((1-acetilpirrolidin-3-il)metil)-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-4-metilpentanoato de (2<i>S</i>)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 156 e Intermedio 3) Sistema B, 1,04 min, <math>MH^+</math> = 562, Rendimiento: 74 mg, 38 %</p>	
<p><b>Ejemplo 154:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-metil-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxiobutanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-neopentilo (preparado a partir de: Intermedio 273 e Intermedio 10) Sistema B, 0,95 min, <math>MH^+</math> = 455, Rendimiento: 137 mg, 85 %</p>	
<p><b>Ejemplo 155:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-metil-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxiobutanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-isobutilo (preparado a partir de: Intermedio 273 e Intermedio 11) Sistema B, 0,89 min, <math>MH^+</math> = 441, Rendimiento: 137 mg, 85 %</p>	
<p><b>Ejemplo 156:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxiobutanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 116 e Intermedio 137) Sistema B, 0,91 min, <math>MH^+</math> = 537, Rendimiento: 119 mg, 75 %</p>	
<p><b>Ejemplo 157:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxiobutanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo (preparado a partir de: Intermedio 274 e Intermedio 40) Sistema A, 0,47 min, <math>MH^+</math> = 483, Rendimiento: 111 mg, 71 %</p>	
<p><b>Ejemplo 158:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxiobutanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 274 e Intermedio 137) Sistema A, 0,60 min, <math>MH^+</math> = 481, Rendimiento: 83 mg, 53 %</p>	
<p><b>Ejemplo 159:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxiobutanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo (preparado a partir de: Intermedio 161 e Intermedio 40) Sistema A, 0,48 min, <math>MH^+</math> = 525, Rendimiento: 33 mg, 25 %</p>	

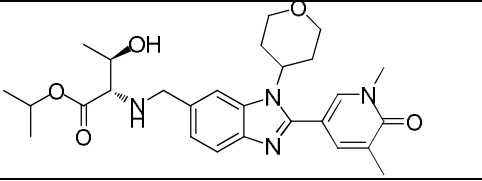
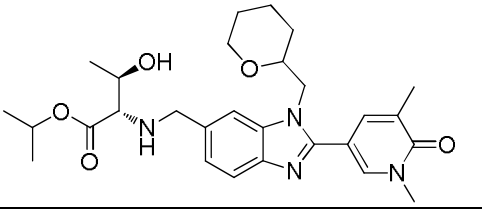
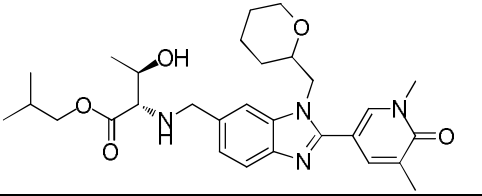
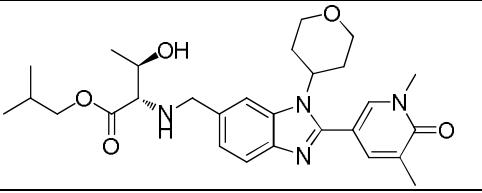
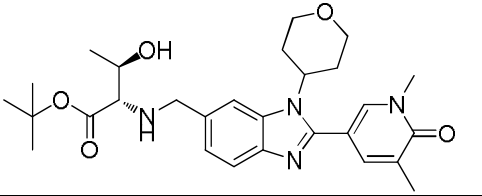
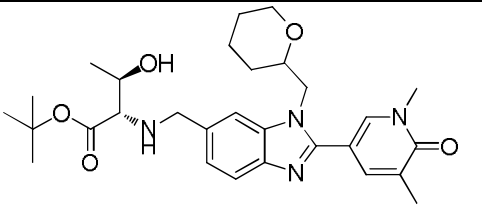
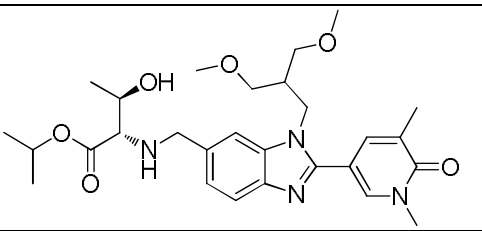
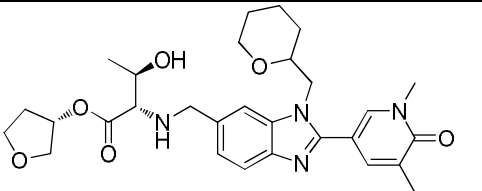
(continuación)

<p><b>Ejemplo 160:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isobutilo (preparado a partir de: Intermedio 161 e Intermedio 11) Sistema B, 0,89 min, MH<sup>+</sup> = 511, Rendimiento: 35 mg, 27 %</p>	
<p><b>Ejemplo 161:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 161 e Intermedio 31) Sistema I, 0,54 min, MH<sup>+</sup> = 497, Rendimiento: 25 mg, 19 %</p>	
<p><b>Ejemplo 162:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((4-metilmorfolin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isobutilo (preparado a partir de: Intermedio 164 e Intermedio 11) Sistema B, 0,87 min, MH<sup>+</sup> = 540, Rendimiento: 84 mg, 59 %</p>	
<p><b>Ejemplo 163:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((4-metilmorfolin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo (preparado a partir de: Intermedio 164 e Intermedio 40) Sistema B, 0,69 min, MH<sup>+</sup> = 554, Rendimiento: 85 mg, 58 %</p>	
<p><b>Ejemplo 164:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((4-metilmorfolin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-metoxipropanoato de (2S)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 164 e Intermedio 196) Sistema B, 0,92 min, MH<sup>+</sup> = 552, Rendimiento: 13 mg, 9 %</p>	
<p><b>Ejemplo 165:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((4-metilmorfolin-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isobutilo (preparado a partir de: Intermedio 167 e Intermedio 11) Sistema B, 0,84 min, MH<sup>+</sup> = 540, Rendimiento: 30 mg, 21 %</p>	
<p><b>Ejemplo 166:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((4-metilmorfolin-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-metoxipropanoato de (2S)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 167 e Intermedio 196) Sistema B, 0,89 min, MH<sup>+</sup> = 552, Rendimiento: 39 mg, 27 %</p>	

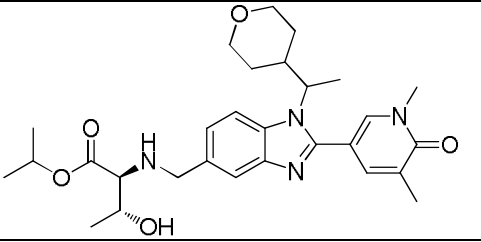
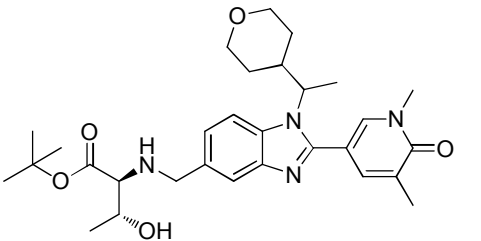
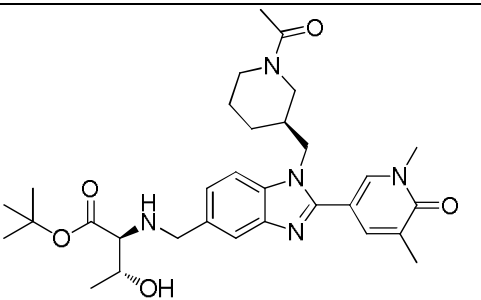
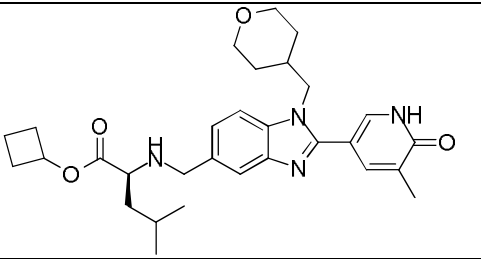
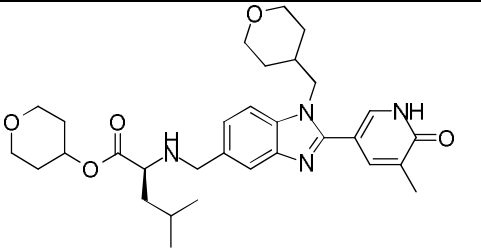
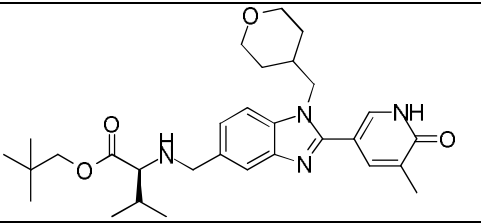
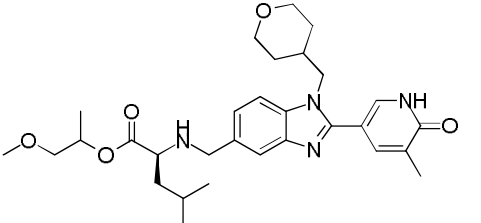
(continuación)

<p><b>Ejemplo 167:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((4-metilmorfolin-3-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo (preparado a partir de: Intermedio 167 e Intermedio 40) Sistema B, 0,66 min, MH<sup>+</sup> = 554, Rendimiento: 11 mg, 8 %</p>	
<p><b>Ejemplo 168:</b> 2-(((1-(ciclopropilmetil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 173 e Intermedio 31) Sistema J, 0,94 min, MH<sup>+</sup> = 467, Rendimiento: 76 mg, 51 %</p>	
<p><b>Ejemplo 169:</b> 2-(((1-(ciclopropilmetil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-isobutilo (preparado a partir de: Intermedio 173 e Intermedio 11) Sistema J, 1,02 min, MH<sup>+</sup> = 481, Rendimiento: 90 mg, 60 %</p>	
<p><b>Ejemplo 170:</b> 2-(((1-(ciclopropilmetil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-terc-butilo (preparado a partir de: Intermedio 173 y clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-terc-butilo (disponible comercialmente)) Sistema J, 1,01 min, MH<sup>+</sup> = 481, Rendimiento: 90 mg, 60 %</p>	
<p><b>Ejemplo 171a:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-3-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-isopropilo (diastereómero único de configuración desconocida en el centro de tetrahidrofurano, Isómero 1) (preparado a partir de: Intermedio 177a e Intermedio 31) Sistema I, 0,53mins, MH<sup>+</sup> = 511, Rendimiento: 68 mg, 49 %</p>	
<p><b>Ejemplo 171b:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-3-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-isopropilo (diastereómero único de configuración desconocida en el centro de tetrahidrofurano, Isómero 2) (preparado a partir de: Intermedio 177b e Intermedio 31) Sistema I, 0,51mins, MH<sup>+</sup> = 511, Rendimiento: 70 mg, 49 %</p>	
<p><b>Ejemplo 172a:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-3-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-ciclobutilo (diastereómero único de configuración desconocida en el centro de tetrahidrofurano, Isómero 1) (preparado a partir de: Intermedio 177a e Intermedio 32) Sistema I, 0,55 min, MH<sup>+</sup> = 523, Rendimiento: 70 mg, 49 %</p>	
<p><b>Ejemplo 172b:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-3-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-ciclobutilo (diastereómero único de configuración desconocida en el centro de tetrahidrofurano, Isómero 2) (preparado a partir de: Intermedio 177b e Intermedio 32) Sistema I, 0,55 min, MH<sup>+</sup> = 523, Rendimiento: 25 mg, 18 %</p>	

(continuación)

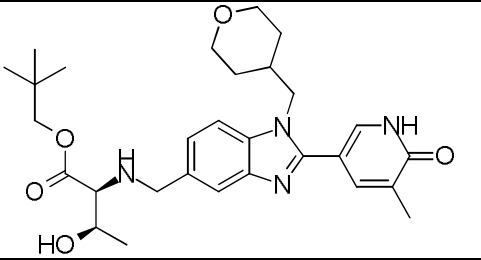
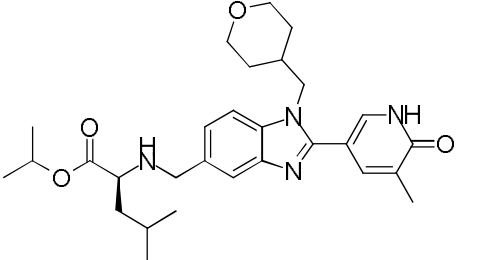
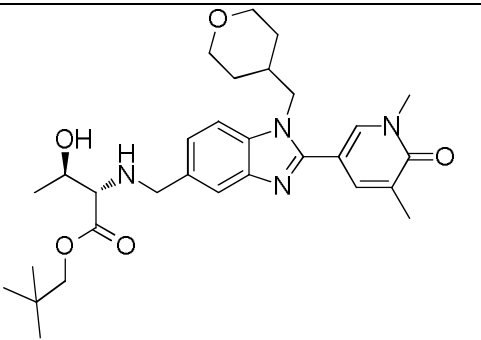
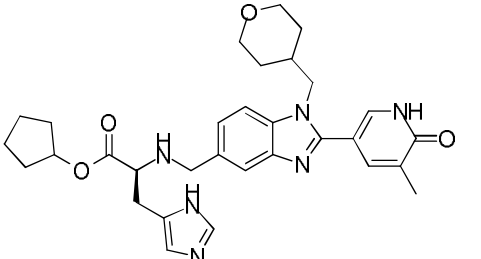
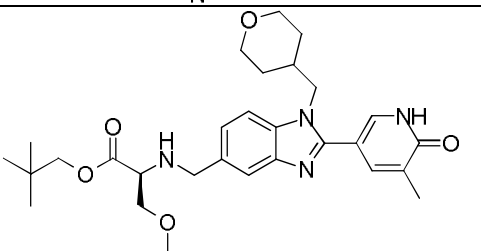
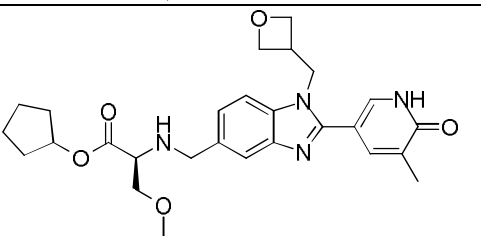
<p><b>Ejemplo 173:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 131 e Intermedio 31) Sistema I, 0,51 min, MH<sup>+</sup> = 497, Rendimiento: 60 mg, 41 %</p>	
<p><b>Ejemplo 174:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 132 e Intermedio 31) Sistema J, 0,98 min, MH<sup>+</sup> = 511, Rendimiento: 238 mg, 54 %</p>	
<p><b>Ejemplo 175:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isobutilo (preparado a partir de: Intermedio 132 e Intermedio 11) Sistema J, 1,05 min, MH<sup>+</sup> = 525, Rendimiento: 234 mg, 77 %</p>	
<p><b>Ejemplo 176:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isobutilo (preparado a partir de: Intermedio 131 e Intermedio 11) Sistema I, 0,57 min, MH<sup>+</sup> = 511, Rendimiento: 55 mg, 72 %</p>	
<p><b>Ejemplo 177:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-terc-butilo (preparado a partir de: Intermedio 131 y clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-terc-butilo (disponible comercialmente)) Sistema J, 0,90, MH<sup>+</sup> = 511, Rendimiento: 48 mg, 63 %</p>	
<p><b>Ejemplo 178:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-terc-butilo (preparado a partir de: Intermedio 132 y clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-terc-butilo (disponible comercialmente)) Sistema J, 1,05 min, MH<sup>+</sup> = 525, Rendimiento: 116 mg, 77 %</p>	
<p><b>Ejemplo 179:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(3-metoxi-2-(metoximetil)propil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 134 e Intermedio 31a) Sistema C, 0,53 min, MH<sup>+</sup> = 515, Rendimiento: 54 mg, 43 %</p>	
<p><b>Ejemplo 180:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo (preparado a partir de: Intermedio 132 e Intermedio 40) Sistema I, 0,51 min, MH<sup>+</sup> = 539, Rendimiento: 147 mg, 63 %</p>	

(continuación)

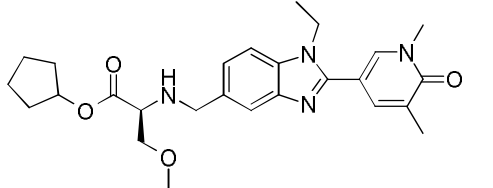
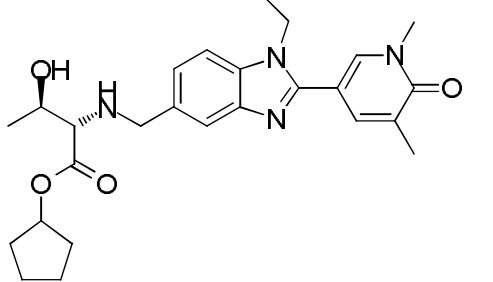
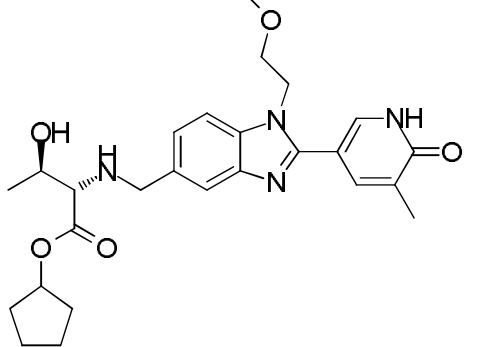
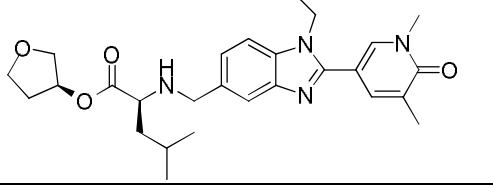
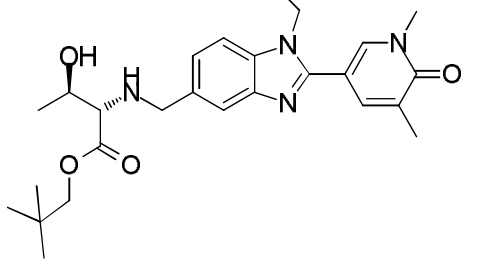
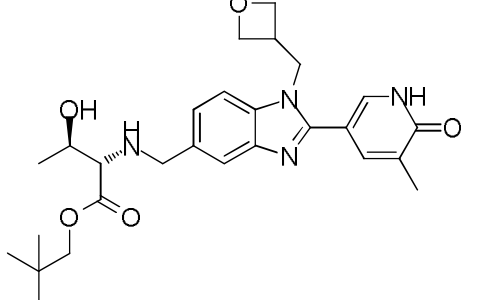
<p><b>Ejemplo 181:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi)butanoato de (2S,3R)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 133 e Intermedio 31) Sistema I, 0,55 min, MH<sup>+</sup> = 525, Rendimiento: 111 mg, 25 %</p>	
<p><b>Ejemplo 182:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi)butanoato de (2S,3R)-terc-butilo (preparado a partir de: Intermedio 133 y clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi)butanoato de (2S,3R)-terc-butilo (disponible comercialmente)) Sistema I, 0,59 min, MH<sup>+</sup> = 539, Rendimiento: 65 mg, 62 %</p>	
<p><b>Ejemplo 183:</b> 2-(((1-((R)-1-acetilpiperidin-3-il)metil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi)butanoato de (2S,3R)-terc-butilo (preparado a partir de: Intermedio 136 y clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi)butanoato de (2S,3R)-terc-butilo (disponible comercialmente)) Sistema I, 0,55 min, MH<sup>+</sup> = 566, Rendimiento 53 mg, 36 %</p>	
<p><b>Ejemplo 184:</b> 4-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)pentanoato de (S)-ciclobutilo (preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio 20) Sistema B, 1,08 min, MH<sup>+</sup> = 521, Rendimiento: 31 mg, 28 %</p>	
<p><b>Ejemplo 185:</b> 4-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)pentanoato de (S)-tetrahydro-2H-piran-4-ilo (preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio 16) Sistema B, 0,96 min, MH<sup>+</sup> = 551, Rendimiento: 61 mg, 52 %</p>	
<p><b>Ejemplo 186:</b> 3-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (S)-neopentilo (preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio 15) Sistema B, 1,16 min, MH<sup>+</sup> = 523, Rendimiento: 56 mg, 50 %</p>	
<p><b>Ejemplo 187:</b> 4-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)pentanoato de (2S)-1-metoxipropan-2-ilo (preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio 18) Sistema B, 1,0 min, MH<sup>+</sup> = 539, Rendimiento: 46 mg, 40 %</p>	



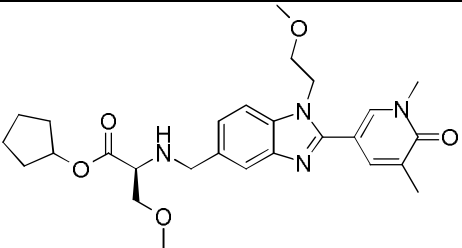
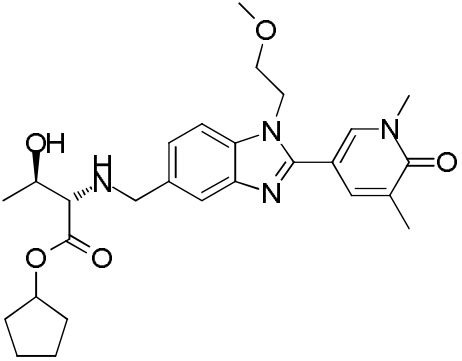
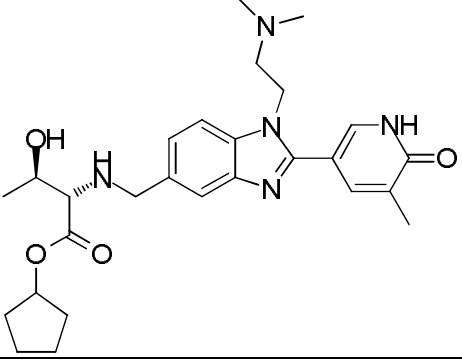
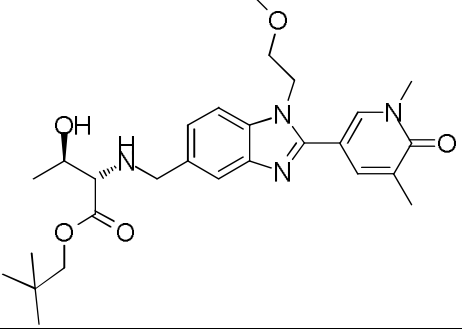
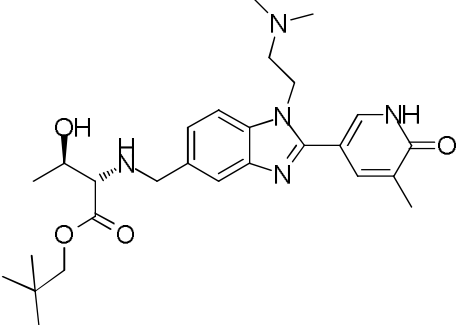
(continuación)

<p><b>Ejemplo 189:</b> 3-hidroxi-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (2S,3R)-neopentilo (preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio 10) Sistema B, 0,93 min, MH<sup>+</sup> = 525, Rendimiento: 35 mg, 31 %</p>	
<p><b>Ejemplo 190:</b> 4-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)pentanoato de (S)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio 21) Sistema B, 1,07 min, MH<sup>+</sup> = 509, Rendimiento: 60 mg, 55 %</p>	
<p><b>Ejemplo 191:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxibutanoato de (2S,3R)-neopentilo (preparado a partir de: Intermedio 116 e Intermedio 10) Sistema B, 0,97 min, MH<sup>+</sup> = 539, Rendimiento: 82 mg, 74 %</p>	
<p><b>Ejemplo 192:</b> 3-(1H-imidazol-5-il)-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)propanoato de (S)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 116 e Intermedio 286) Sistema B, 0,79 min, MH<sup>+</sup> = 558, Rendimiento: 57 mg, 24 %</p>	
<p><b>Ejemplo 193:</b> 3-metoxi-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)propanoato de (S)-neopentilo (preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio 192) Sistema B, 0,96 min, MH<sup>+</sup> = 525, Rendimiento: 70 mg, 63 %</p>	
<p><b>Ejemplo 194:</b> 3-metoxi-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((oxetan-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)propanoato de (S)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 195 e Intermedio 196) Sistema B, 0,85 min, MH<sup>+</sup> = 495, Rendimiento: 69 mg, 61 %</p>	

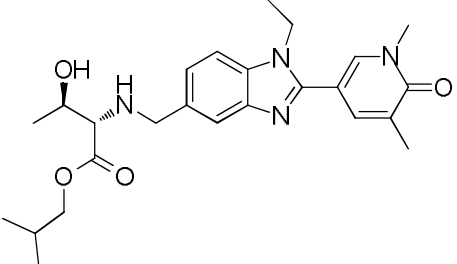
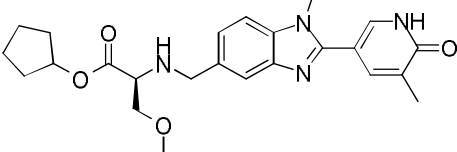
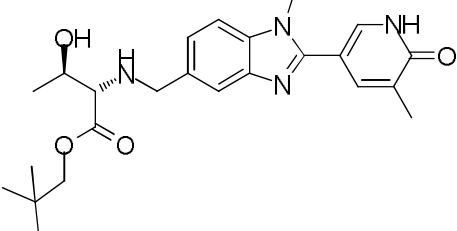
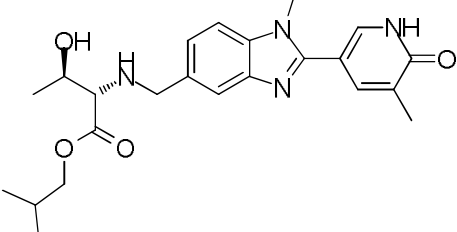
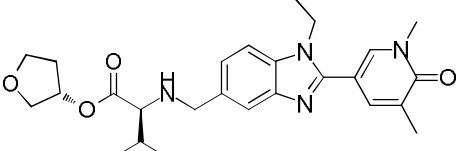
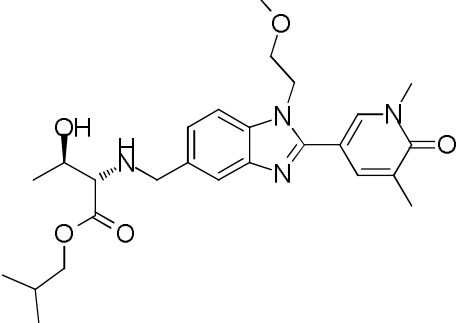
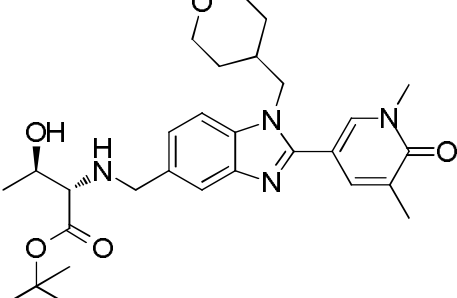
(continuación)

<p><b>Ejemplo 195:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-etil-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-metoxipropanoato de (<i>S</i>)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 198 e Intermedio 196) Sistema B, 0,99 min, <math>MH^+</math> = 467, Rendimiento: 155 mg, 73 %</p>	
<p><b>Ejemplo 196:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-etil-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-2-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 198 e Intermedio 137) Sistema B, 0,94 min, <math>MH^+</math> = 467, Rendimiento: 167 mg, 78 %</p>	
<p><b>Ejemplo 197:</b> 3-hidroxi-2-(((1-(2-metoxietil)-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 201 e Intermedio 137) Sistema B, 0,87 min, <math>MH^+</math> = 483, Rendimiento: 141 mg, 67 %</p>	
<p><b>Ejemplo 198:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-etil-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-4-metilpentanoato de (<i>S</i>)-(<i>S</i>)-tetrahidrofuran-3-ilo (preparado a partir de: Intermedio 198 e Intermedio 30) Sistema B, 0,99 min, <math>MH^+</math> = 481, Rendimiento: 154 mg, 70 %</p>	
<p><b>Ejemplo 199:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-etil-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-2-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-neopentilo (preparado a partir de: Intermedio 198 e Intermedio 10) Sistema B, 1,01 min, <math>MH^+</math> = 469, Rendimiento: 153 mg, 71 %</p>	
<p><b>Ejemplo 200:</b> 3-hidroxi-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxetan-3-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-neopentilo (preparado a partir de: nd Intermedio 195 e Intermedio 10) Sistema B, 0,87 min, <math>MH^+</math> = 497, Rendimiento: 87 mg, 77 %</p>	

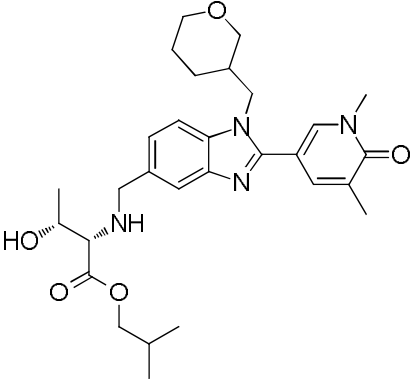
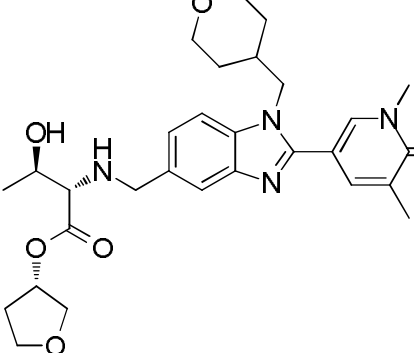
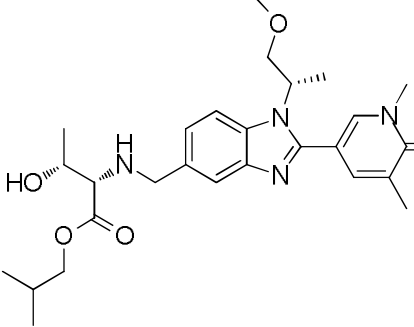
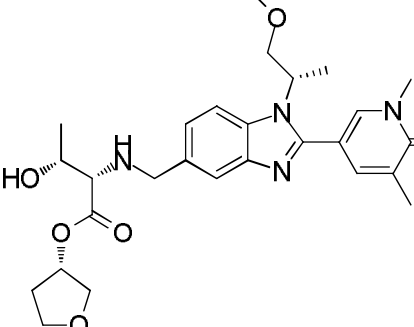
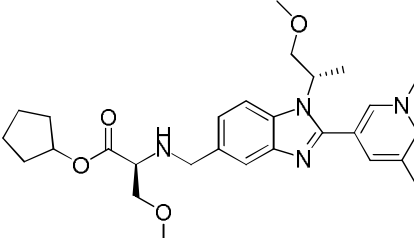
(continuación)

<p><b>Ejemplo 201:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-metoxipropanoato de (<i>S</i>)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 203 e Intermedio 196) Sistema B, 0,97 min, <math>MH^+ = 497</math>, Rendimiento: 125 mg, 61 %</p>	
<p><b>Ejemplo 202:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-4-(ciclopentiloxi)butanoato de (<i>2S,3R</i>)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 203 e Intermedio 137) Sistema B, 0,91 min, <math>MH^+ = 497</math>, Rendimiento: 156 mg, 76 %</p>	
<p><b>Ejemplo 203:</b> 2-(((1-(2-(dimetilamino)etil)-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-4-(ciclopentiloxi)butanoato de (<i>2S,3R</i>)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 206 e Intermedio 137) Sistema B, 0,86 min, <math>MH^+ = 496</math>, Rendimiento: 163 mg, 79 %</p>	
<p><b>Ejemplo 204:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-4-(neopentiloxi)butanoato de (<i>2S,3R</i>)-neopentilo (preparado a partir de: Intermedio 203 e Intermedio 10) Sistema B, 0,98 min, <math>MH^+ = 499</math>, Rendimiento: 133 mg, 64 %</p>	
<p><b>Ejemplo 205:</b> 2-(((1-(2-(dimetilamino)etil)-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-4-(neopentiloxi)butanoato de (<i>2S,3R</i>)-neopentilo (preparado a partir de: Intermedio 206 e Intermedio 10) Sistema B, 0,92 min, <math>MH^+ = 498</math>, Rendimiento: 164 mg, 79 %</p>	

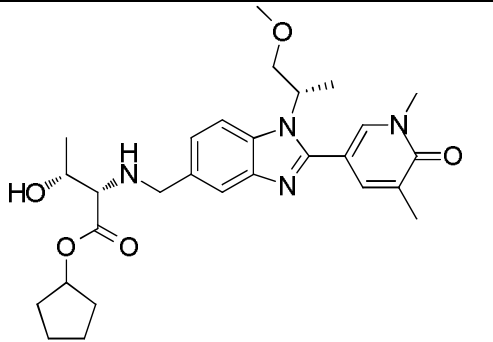
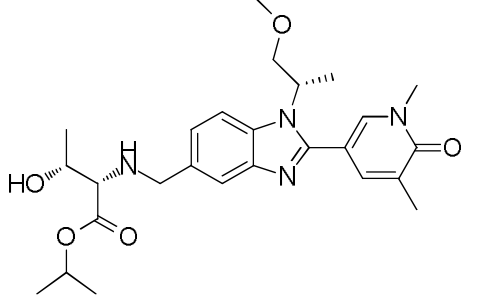
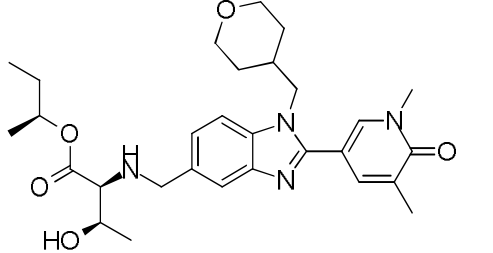
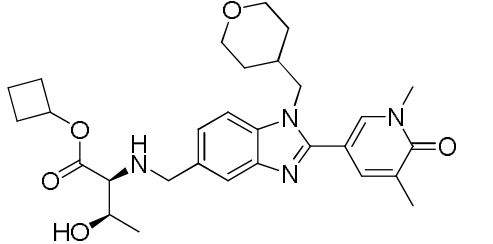
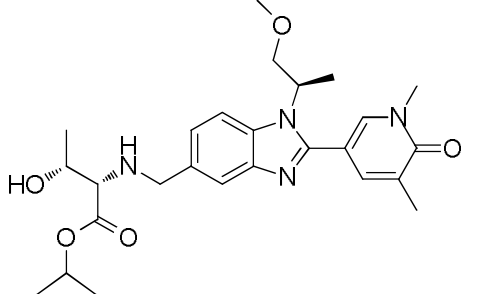
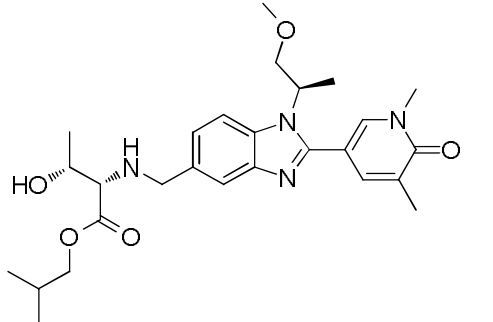
(continuación)

<p><b>Ejemplo 206:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-etil-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-isobutilo (preparado a partir de: Intermedio 198 e Intermedio 11) Sistema B, 0,93 min, <math>MH^+</math> = 455, Rendimiento: 59 mg, 51 %</p>	
<p><b>Ejemplo 207:</b> 3-metoxi-2-(((1-metil-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)propanoato de (<i>S</i>)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 208 e Intermedio 196) Sistema B, 0,89 min, <math>MH^+</math> = 439, Rendimiento: 18 mg, 7,3 %</p>	
<p><b>Ejemplo 208:</b> 3-hidroxi-2-(((1-metil-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-neopentilo (preparado a partir de: Intermedio 208 e Intermedio 10) Sistema B, 0,90 min, <math>MH^+</math> = 441, Rendimiento: 24 mg, 9,7 %</p>	
<p><b>Ejemplo 209:</b> 3-hidroxi-2-(((1-metil-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-isobutilo (preparado a partir de: Intermedio 208 e Intermedio 11) Sistema B, 0,84 min, <math>MH^+</math> = 427, Rendimiento: 24 mg, 10 %</p>	
<p><b>Ejemplo 210:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-etil-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-metilbutanoato de (<i>S</i>)-(S)-tetrahydrofuran-3-ilo (preparado a partir de: Intermedio 198 e Intermedio 283) Sistema B, 0,93 min, <math>MH^+</math> = 467, Rendimiento: 15 mg, 7 %</p>	
<p><b>Ejemplo 211:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-isobutilo (preparado a partir de: Intermedio 203 e Intermedio 11) Sistema B, 0,91 min, <math>MH^+</math> = 485, Rendimiento: 106 mg, 53 %</p>	
<p><b>Ejemplo 212:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-terc-butilo (preparado a partir de: Intermedio 116 y clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-terc-butilo (disponible comercialmente)) Sistema B, 0,89 min, <math>MH^+</math> = 525, Rendimiento: 67 mg, 62 %</p>	

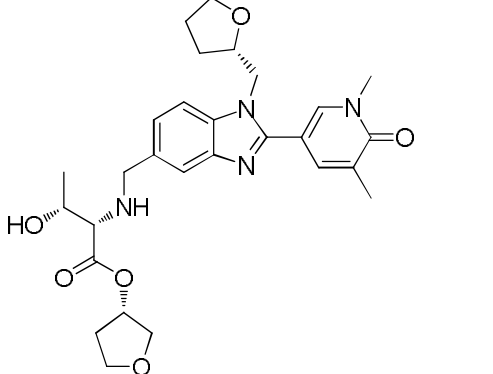
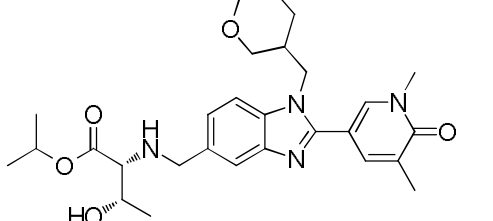
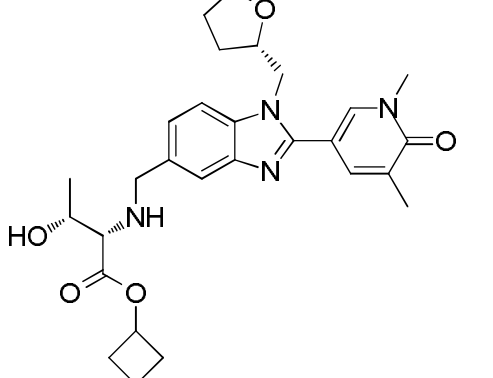
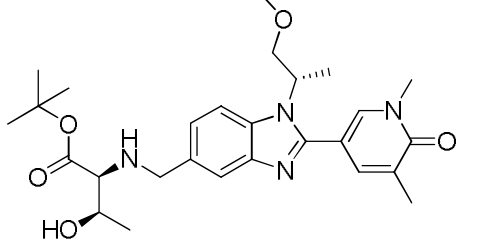
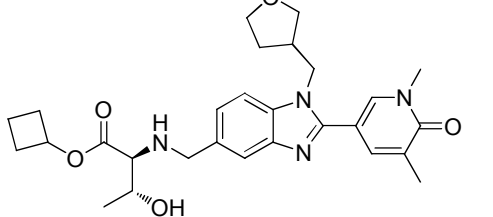
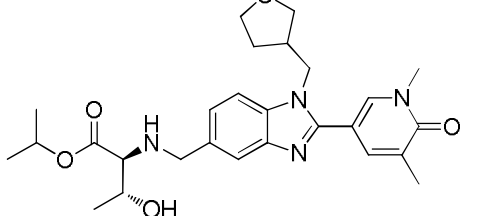
(continuación)

<p><b>Ejemplo 213:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isobutilo (preparado a partir de: Intermedio 212 e Intermedio 11) Sistema C, 0,59, MH<sup>+</sup> = 525, Rendimiento: 88 mg, 45 %</p>	
<p><b>Ejemplo 214:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo (preparado a partir de: Intermedio 116 e Intermedio 40) Sistema B, 0,71 min, MH<sup>+</sup> = 539, Rendimiento: 3,2 mg, 4,3 %</p>	
<p><b>Ejemplo 215:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((S)-1-metoxipropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isobutilo (preparado a partir de: Intermedio 215 e Intermedio 11) Sistema B, 0,96 min, MH<sup>+</sup> = 499, Rendimiento: 53 mg, 48 %</p>	
<p><b>Ejemplo 216:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((S)-1-metoxipropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo RMN de <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,12 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,53 (d, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,79 – 1,87 (m, 1 H), 2,07 – 2,16 (m, 4 H), 3,15 (s, 3 H), 3,54 (s, 3 H), 3,65 – 3,87 (m, 9 H), 3,91 (d, J = 13,1 Hz, 1 H), 4,00 (t, J = 9,9 Hz, 1 H), 4,69 – 4,80 (m, 2 H), 5,21 – 5,27 (m, 1 H), 7,18 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,60 – 7,65 (m, 1 H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 2,3 Hz, 1 H). (preparado a partir de: Intermedio 215 e Intermedio 40) Sistema B, 0,76 min, no MH<sup>+</sup></p>	
<p><b>Ejemplo 217:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((S)-1-metoxipropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-metoxipropanoato de (S)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 215 e Intermedio 196) Sistema B, 1,02 min, MH<sup>+</sup> = 511, Rendimiento: 152 mg, 72 %</p>	

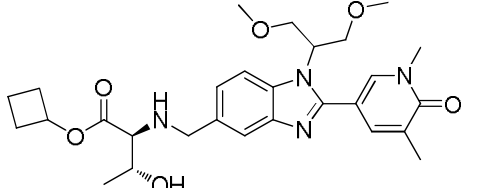
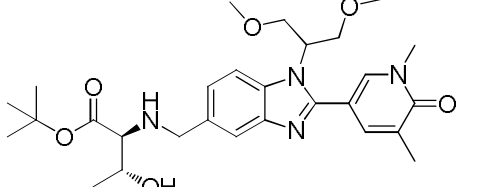
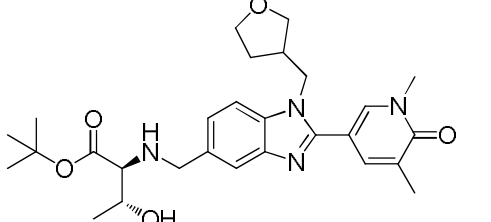
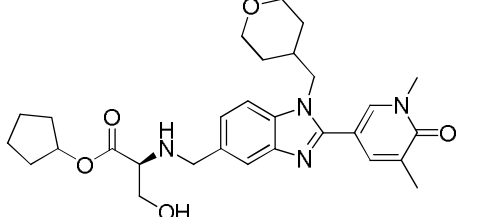
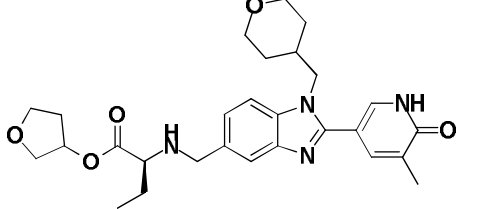
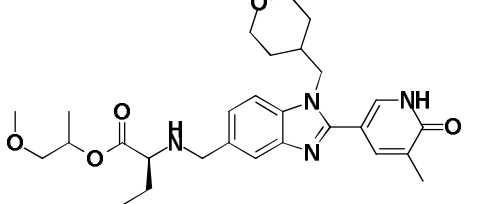
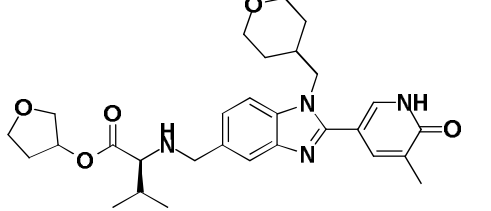
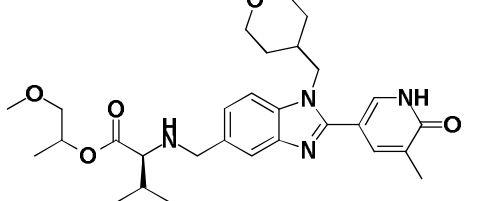
(continuación)

<p><b>Ejemplo 218:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((S)-1-metoxipropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 215 e Intermedio 137) Sistema B, 0,96, MH<sup>+</sup> = 511, Rendimiento: 121 mg, 57 %</p>	
<p><b>Ejemplo 219:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((S)-1-metoxipropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 215 e Intermedio 31) Sistema B, 0,88 min, MH<sup>+</sup> = 485, Rendimiento: 56 mg, 52 %</p>	
<p><b>Ejemplo 220:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-(S)-sec-butilo (preparado a partir de: Intermedio 116 e Intermedio 34) Sistema B, 0,89 min, MH<sup>+</sup> = 525, Rendimiento: 34 mg, 48 %</p>	
<p><b>Ejemplo 221:</b> (2S,3R)-ciclobutilo 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (preparado a partir de: Intermedio 116 e Intermedio 32) Sistema B, 0,90 min, MH<sup>+</sup> = 523, Rendimiento: 232 mg, 65 %</p>	
<p><b>Ejemplo 222:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((R)-1-metoxipropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 218 e Intermedio 31) Sistema B, 0,87 min, MH<sup>+</sup> = 485, Rendimiento: 61 mg, 61 %</p>	
<p><b>Ejemplo 223:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((R)-1-metoxipropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isobutilo (preparado a partir de: Intermedio 218 e Intermedio 11) Sistema B, 0,96 min, MH<sup>+</sup> = 499, Rendimiento: 80 mg, 52 %</p>	

(continuación)

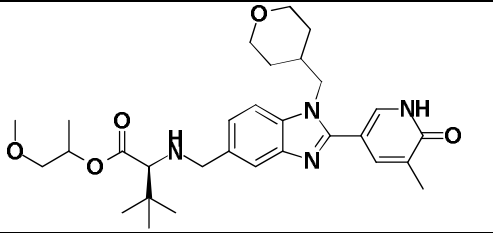
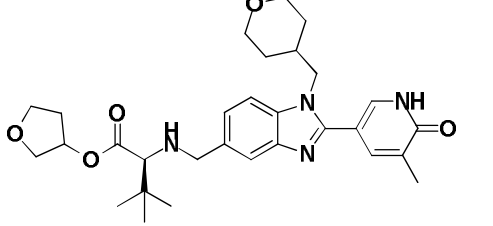
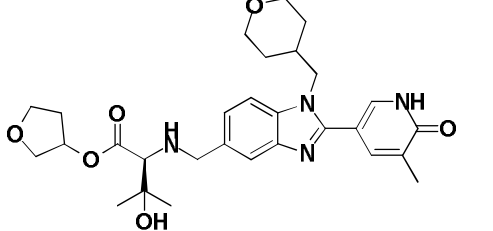
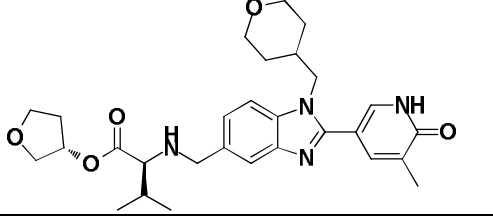
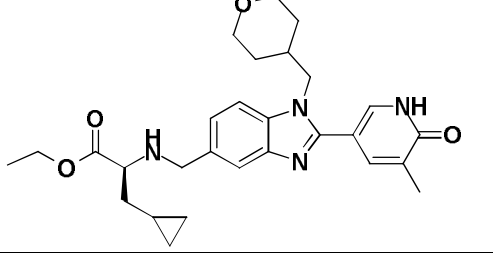
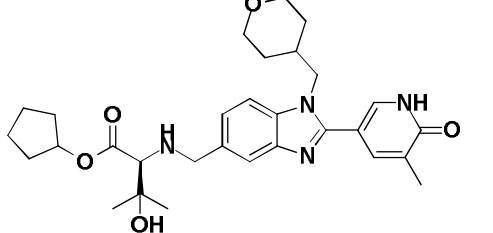
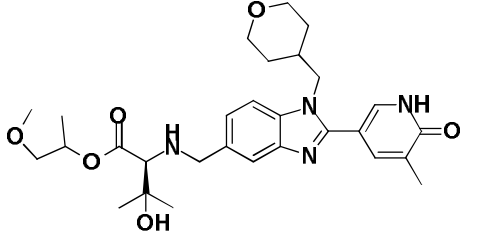
<p><b>Ejemplo 224:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((S)-tetrahydrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-(S)-tetrahydrofuran-3-ilo (preparado a partir de: Intermedio 114 e Intermedio 40) Sistema B, 0,75 min, MH<sup>+</sup> = 525, Rendimiento: 231 mg, 77 %</p>	
<p><b>Ejemplo 225:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2R,3S)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 212 e Intermedio 31) Sistema J, 0,91 min, MH<sup>+</sup> = 511, Rendimiento: 2,08g 72 %</p>	
<p><b>Ejemplo 226:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((S)-tetrahydrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-ciclobutilo (preparado a partir de: Intermedio 114 e Intermedio 32) Sistema J, 0,90 min, MH<sup>+</sup> = 509, Rendimiento: 50 mg, 14 %</p>	
<p><b>Ejemplo 227:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((S)-1-metoxipropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-terc-butilo (preparado a partir de: Intermedio 215 y clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-terc-butilo (disponible comercialmente)) Sistema J, 0,99 min, MH<sup>+</sup> = 499, Rendimiento: 21 mg, 24 %</p>	
<p><b>Ejemplo 228:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-ciclobutilo (preparado a partir de: Intermedio 221 e Intermedio 32) Sistema J, 0,88 min, MH<sup>+</sup> = 509, Rendimiento: 312 mg, 60 %</p>	
<p><b>Ejemplo 229:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 221 e Intermedio 31) Sistema J, 0,85 min, MH<sup>+</sup> = 497, Rendimiento: 236 mg, 42 %</p>	

(continuación)

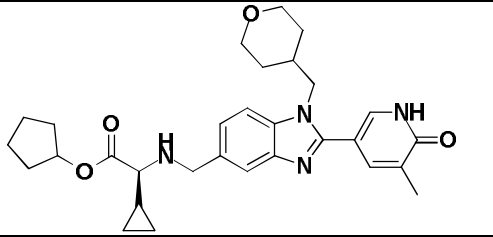
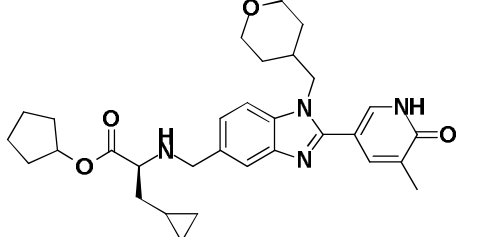
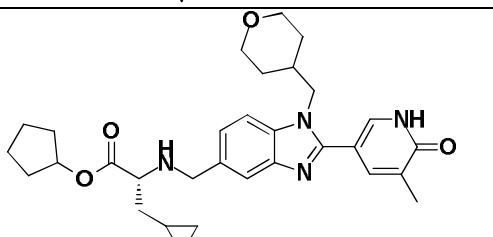
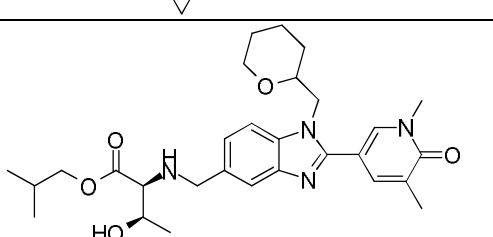
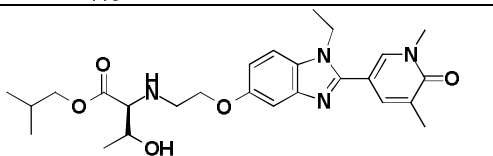
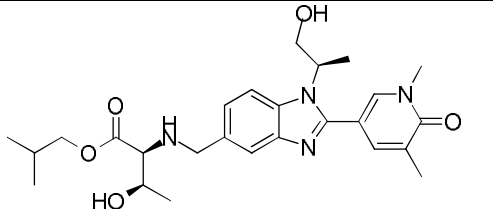
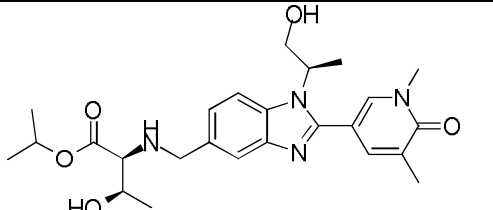
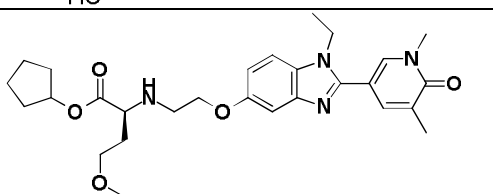
<p><b>Ejemplo 230:</b> 2-(((1-(1,3-dimetoxipropan-2-il)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-ciclobutilo (preparado a partir de: Intermedio 224 e Intermedio 32) Sistema J, 0,95 min, MH<sup>+</sup> = 529, Rendimiento: 147 mg, 76 %</p>	
<p><b>Ejemplo 231:</b> 2-(((1-(1,3-dimetoxipropan-2-il)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-terc-butilo (preparado a partir de: Intermedio 224 y clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-terc-butilo (disponible comercialmente)) Sistema J, 0,98 min, MH<sup>+</sup> = 529, Rendimiento: 67 mg, 47 %</p>	
<p><b>Ejemplo 232:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-terc-butilo (preparado a partir de: Intermedio 221 y clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-terc-butilo (disponible comercialmente)) Sistema J, 0,91 min, MH<sup>+</sup> = 511, Rendimiento: 93 mg, 40 %</p>	
<p><b>Ejemplo 233:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-propanoato de (<i>S</i>)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 116 e Intermedio 276) Sistema J, 0,89 min, MH<sup>+</sup> = 523, Rendimiento: 142 mg, 76 %</p>	
<p><b>Ejemplo 234:</b> 2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (2<i>S</i>)-tetrahidrofuran-3-ilo (preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio 35) Sistema B, 0,90 min, MH<sup>+</sup> = 509, Rendimiento: 154 mg, 89 %</p>	
<p><b>Ejemplo 235:</b> 2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (2<i>S</i>)-1-metoxipropan-2-ilo (preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio 37) Sistema B, 0,86 min, MH<sup>+</sup> = 511, Rendimiento: 140 mg, 80 %</p>	
<p><b>Ejemplo 236:</b> 3-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (2<i>S</i>)-tetrahidrofuran-3-ilo (preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio 5) Sistema B, 0,88 min, MH<sup>+</sup> = 523, Rendimiento: 84 mg, 47 %</p>	
<p><b>Ejemplo 237:</b> 3-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (2<i>S</i>)-1-metoxipropan-2-ilo (preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio 41) Sistema B, 0,96 min, MH<sup>+</sup> = 525, Rendimiento: 96 mg, 54 %</p>	



(continuación)

<p><b>Ejemplo 238:</b> 3,3-dimetil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (2<i>S</i>)-1-metoxipropan-2-ilo (preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio 43) Sistema B, 1,05 min, <math>MH^+</math> = 539, Rendimiento: 92 mg, 50 %</p>	
<p><b>Ejemplo 239:</b> 3,3-dimetil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (2<i>S</i>)-tetrahidrofuran-3-ilo (preparado a partir del Intermedio 151 e Intermedio 45) Sistema B, 0,96 min, <math>MH^+</math> = 537, Rendimiento: 130 mg, 71 %</p>	
<p><b>Ejemplo 240:</b> 3-hidroxi-3-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de ((2<i>S</i>)-tetrahidrofuran-3-ilo preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio 47) Sistema B, 0,73 min, <math>MH^+</math> = 539, Rendimiento: 33 mg, 18 %</p>	
<p><b>Ejemplo 241:</b> 3-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (S)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo (preparado a partir de: Intermedio 151) e Intermedio 49) Sistema B, 0,87 min, <math>MH^+</math> = 523, Rendimiento: 99 mg, 56 %</p>	
<p><b>Ejemplo 242:</b> 3-ciclopropil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)propanoato de (S)-etilo (preparado a partir de: Intermedio 151 y clorhidrato de 2-amino-3-ciclopropilpropanoato de (S)-etilo, (disponible comercialmente)) Sistema B, 0,93 min, <math>MH^+</math> = 493, Rendimiento: 37 mg, 53 %</p>	
<p><b>Ejemplo 243:</b> 3-hidroxi-3-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (S)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio 47) Sistema B, 0,93 min, <math>MH^+</math> = 537, Rendimiento: 36 mg, 20 %</p>	
<p><b>Ejemplo 244:</b> 3-hidroxi-3-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (2<i>S</i>)-1-metoxipropan-2-ilo (preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio 53) Sistema B, 0,81 min, <math>MH^+</math> = 541, Rendimiento: 42 mg, 23 %</p>	

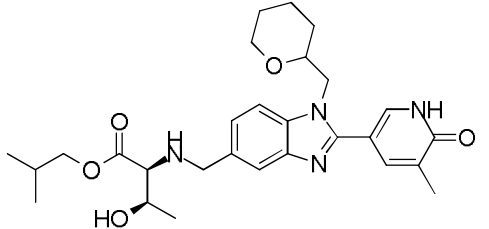
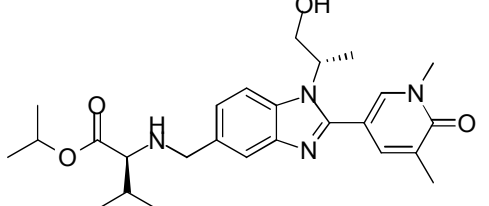
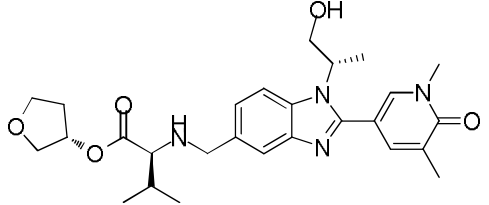
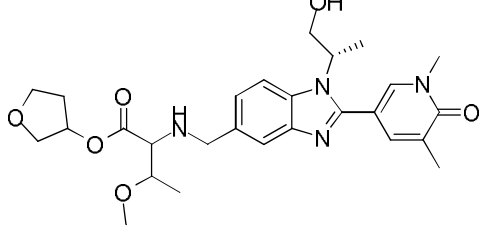
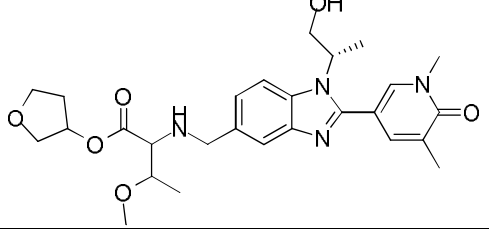
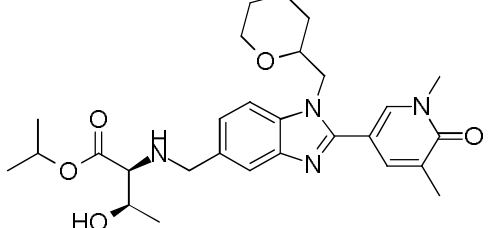
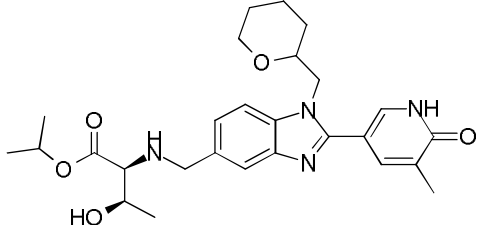
(continuación)

<p><b>Ejemplo 245:</b> 2-ciclopropil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)acetato de (S)-ciclopentilo (Preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio 55) Sistema B, 1,00 min, MH<sup>+</sup> = 519, Rendimiento: 61 mg, 60 %</p>	
<p><b>Ejemplo 246:</b> 3-ciclopropil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)propanoato de (S)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio 57) Sistema B, 1,08 min, MH<sup>+</sup> = 533, Rendimiento: 48 mg, 45 %</p>	
<p><b>Ejemplo 247:</b> 3-ciclopropil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)propanoato de (R)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 151 e Intermedio 59) Sistema B, 1,08 min, MH<sup>+</sup> = 533, Rendimiento: 57 mg, 54 %</p>	
<p><b>Ejemplo 248:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi)butanoato de (2S,3R)-isobutilo (preparado a partir de: Intermedio 225 e Intermedio 11) Sistema A, 0,67 min, MH<sup>+</sup> = 525, Rendimiento: 138 mg, 58 %</p>	
<p><b>Ejemplo 249:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-etil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)etil)amino)-3-hidroxi)butanoato de (2S,3R)-isobutilo (preparado a partir de: Intermedio 228 e Intermedio 11) Sistema B, 0,96 min, MH<sup>+</sup> = 485, Rendimiento: 4,3 mg, 5,9 %</p>	
<p><b>Ejemplo 250:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((R)-1-hidroxi)propan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi)butanoato de (2S,3R)-isobutilo (preparado a partir de: Intermedio 233 e Intermedio 11) Sistema B, 0,85 min, MH<sup>+</sup> = 485, Rendimiento: 59 mg, 40 %</p>	
<p><b>Ejemplo 251:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((R)-1-hidroxi)propan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi)butanoato de (2S,3R)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 233 e Intermedio 31) Sistema B, 0,77 min, MH<sup>+</sup> = 471, Rendimiento: 80 mg, 55 %</p>	
<p><b>Ejemplo 252:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-etil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)etil)amino)-4-metoxi)butanoato de (S)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 228 e Intermedio 23) Sistema B, 1,04 min, MH<sup>+</sup> = 511, Rendimiento: 12 mg, 10 %</p>	

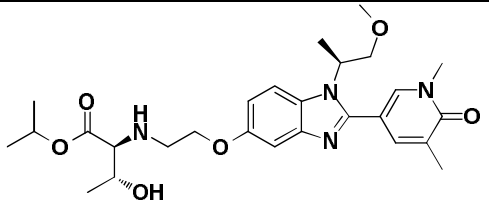
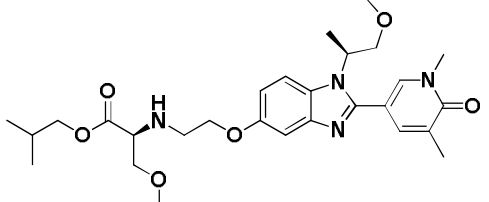
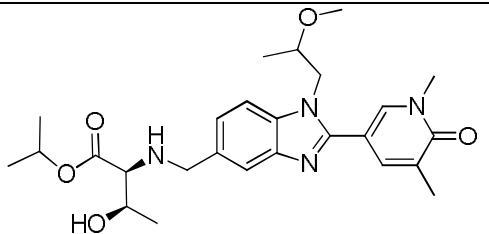
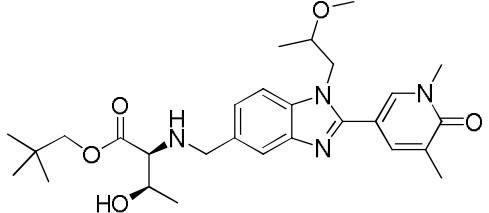
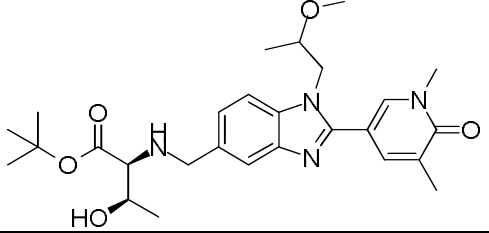
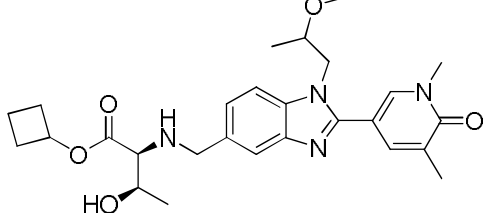
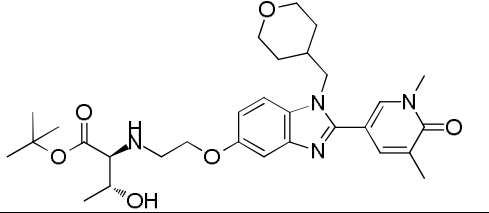
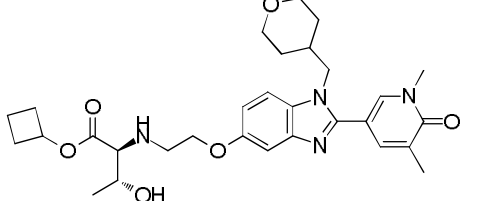
(continuación)

<p><b>Ejemplo 253:</b> 2-((2-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)oxi)etil)amino)-3- metoxipropanoato de (<i>S</i>)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 261 e Intermedio 196) Sistema B, 0,99 min, <math>MH^+</math> = 567, Rendimiento : 9 mg, 16 %</p>	
<p><b>Ejemplo 254:</b> 2-((2-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)oxi)etil)amino)propanoato de (<i>S</i>)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 261 e Intermedio 61) Sistema B, 1,00 min, <math>MH^+</math> = 537, Rendimiento: 15 mg, 13 %</p>	
<p><b>Ejemplo 255:</b> 2-((2-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-etil-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)oxi)etil)amino)-3-hidroxi)butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 228 e Intermedio 31) Sistema B, 0,88 min, <math>MH^+</math> = 471, Rendimiento: 12 mg, 10 %</p>	
<p><b>Ejemplo 256:</b> 2-((2-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-etil-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)oxi)etil)amino)-3-metil)butanoato de (<i>S</i>)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo (preparado a partir de: Intermedio 228 e Intermedio 49) Sistema B, 0,95 min, <math>MH^+</math> = 497, Rendimiento: 13 mg, 11 %</p>	
<p><b>Ejemplo 257:</b> 2-((2-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)oxi)etil)amino)-3-hidroxi)butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-isobutilo (preparado a partir de: Intermedio 261 e Intermedio 11) Sistema B, 0,93 min, <math>MH^+</math> = 555, Rendimiento: 21 mg, 18 %</p>	
<p><b>Ejemplo 258:</b> 2-((2-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)oxi)etil)amino)-3-hidroxi)butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 261 e Intermedio 31) Sistema B, 0,85 min, <math>MH^+</math> = 541, Rendimiento: 24 mg, 21 %</p>	
<p><b>Ejemplo 259:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((<i>S</i>)-1-hidroxi)propan-2-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi)butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-isobutilo (preparado a partir de: Intermedio 236 e Intermedio 11) Sistema A, 0,51 min, <math>MH^+</math> = 485, Rendimiento: 50 mg, 34 %</p>	
<p><b>Ejemplo 260:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((<i>R</i>)-1-hidroxi)propan-2-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-metil)butanoato de (<i>S</i>)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo (preparado a partir de: Intermedio 233 e Intermedio 49) Sistema B, 0,83 min, <math>MH^+</math> = 497, Rendimiento: 47 mg, 31 %</p>	
<p><b>Ejemplo 261:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-hidroxietil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-metil)butanoato de (<i>S</i>)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo (preparado a partir de: Intermedio 278 e Intermedio 49) Sistema I, 0,41 min, <math>MH^+</math> = 483, Rendimiento: 50 mg, 32 %</p>	

(continuación)

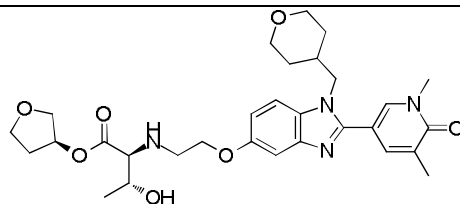
<p><b>Ejemplo 262:</b> 3-hidroxi-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (2S,3R)-isobutilo (preparado a partir de: Intermedio 245 e Intermedio 11) Sistema I, 0,62 min, MH<sup>+</sup> = 511, Rendimiento: 49 mg, 34 %</p>	
<p><b>Ejemplo 263:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((S)-1-hidroxiopropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 236 e Intermedio 12) Sistema I, 0,54 min, MH<sup>+</sup> = 469, Rendimiento: 58 mg, 40 %</p>	
<p><b>Ejemplo 264:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((S)-1-hidroxiopropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo (preparado a partir de: Intermedio 236 e Intermedio 49) Sistema I, 0,46 min, MH<sup>+</sup> = 497, Rendimiento: 26 mg, 17 %</p>	
<p><b>Ejemplo 265a:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((S)-1-hidroxiopropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-metoxibutanoato de tetrahidrofuran-3-ilo Diastereómero 1 (preparado a partir de: Intermedio 236 e Intermedio 9) Sistema I, 0,44 min, MH<sup>+</sup> = 513, Rendimiento: 4,4 mg, 2,8 %</p>	
<p><b>Ejemplo 265b:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((S)-1-hidroxiopropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-metoxibutanoato de tetrahidrofuran-3-ilo Diastereómero 2 (preparado a partir de: Intermedio 236 e Intermedio 9) Sistema J, 0,77 min, MH<sup>+</sup> = 513, Rendimiento: 35 mg, 22 %</p>	
<p><b>Ejemplo 266:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-2-butanoato de (2S,3R)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 225 e Intermedio 31) Sistema I, 0,60 min, MH<sup>+</sup> = 511, Rendimiento: 85 mg, 30 %</p>	
<p><b>Ejemplo 267:</b> 3-hidroxi-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (2S,3R)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 245 e Intermedio 31) Sistema I, 0,58 min, MH<sup>+</sup> = 497, Rendimiento: 132 mg, 47 %</p>	

(continuación)

<p><b>Ejemplo 268:</b> 2-((2-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((S)-1-metoxipropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)etil)amino)-3-hidroxi)butanoato de (2S,3R)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 247 e Intermedio 31) Sistema J, 0,97 min, MH<sup>+</sup> = 515, Rendimiento: 7 mg, 7 %</p>	
<p><b>Ejemplo 269:</b> 2-((2-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((S)-1-metoxipropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)etil)amino)-3-metoxipropanoato de (S)-isobutilo (preparado a partir de: Intermedio 247 e Intermedio 66) Sistema J, 1,09 min, MH<sup>+</sup> = 529, Rendimiento: 8 mg, 8 %</p>	
<p><b>Ejemplo 270:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipropil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi)butanoato de (2S,3R)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 256 e Intermedio 31) Sistema I, 0,54 min, MH<sup>+</sup> = 485, Rendimiento: 36 mg, 13 %</p>	
<p><b>Ejemplo 271:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipropil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi)butanoato de (2S,3R)-neopentilo (preparado a partir de: Intermedio 256 e Intermedio 10) Sistema I, 0,65 min, MH<sup>+</sup> = 513, Rendimiento: 311 mg, 82 %</p>	
<p><b>Ejemplo 272:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipropil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi)butanoato de (2S,3R)-terc-butilo (preparado a partir de: Intermedio 256 y clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi)butanoato de (2S,3R)-terc-butilo (disponible comercialmente)) Sistema I, 0,59 min, MH<sup>+</sup> = 499, Rendimiento: 311 mg, 82 %</p>	
<p><b>Ejemplo 273:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipropil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi)butanoato de (2S,3R)-ciclobutilo (preparado a partir de: Intermedio 256 e Intermedio 32) Sistema I, 0,57 min, MH<sup>+</sup> = 497, Rendimiento: 290 mg, 66 %</p>	
<p><b>Ejemplo 274:</b> 2-((2-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)etil)amino)-3-hidroxi)butanoato de (2S,3R)-terc-butilo (preparado a partir de: Intermedio 261 y clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi)butanoato de (2S,3R)-terc-butilo (disponible comercialmente)) Sistema J, 0,96 min, MH<sup>+</sup> = 545, Rendimiento: 25 mg, 17 %</p>	
<p><b>Ejemplo 275:</b> 2-((2-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)etil)amino)-3-hidroxi)butanoato de (2S,3R)-ciclobutilo (preparado a partir de: Intermedio 261 e Intermedio 32) Sistema J, 0,93 min, MH<sup>+</sup> = 553, Rendimiento: 9,2 mg, 3,3 %</p>	

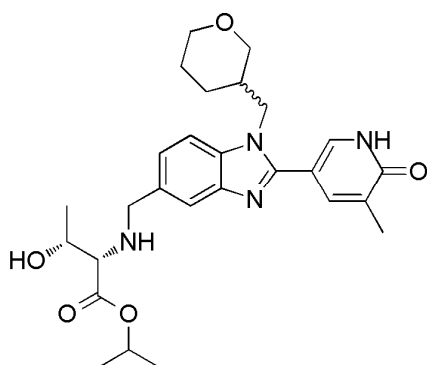
(continuación)

**Ejemplo 276:** 2-((2-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)etil)amino)-3-hidroxi butanoato de (2S,3R)-(S)-tetrahydrofuran-3-ilo (preparado a partir de: Intermedio 261 e Intermedio 40) Sistema J, 0,79 min, MH<sup>+</sup> = 569, Rendimiento: 170 mg, 12 %

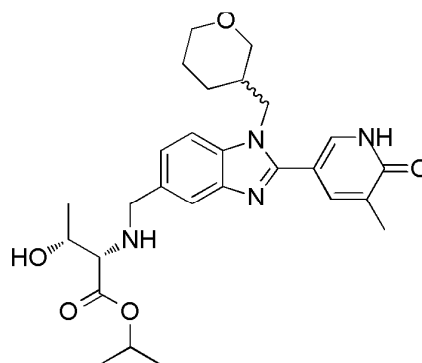


**Ejemplo 108a y Ejemplo 108b:** 3-Hidroxi-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (2S,3R)-isopropilo (Isómero 1) y 3-hidroxi-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (2S,3R)-isopropilo (Isómero 2)

5



isómero 1



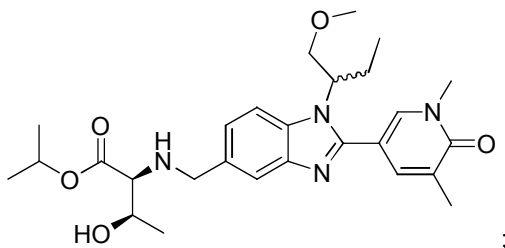
isómero 2

El 3-hidroxi-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (2S,3R)-isopropilo racémico (Para una preparación véase el Ejemplo 108, 120 mg) se separó por HPLC quiral. La purificación HPLC se llevó a cabo en una columna Chiralcel OD-H (Lot. N.º ODH11158-01, 250 x 30 mm). La purificación se realizó usando 30 % de EtOH en heptano, con un caudal de 30 ml/min. La detección UV fue a 215 nm. Se recogió el enantiómero que eluyó primero y las fracciones se evaporaron bajo presión reducida, dando el compuesto del epígrafe "Isómero 1", Ejemplo 108a (41 mg). Se recogió el enantiómero que eluyó segundo y las fracciones se evaporaron bajo presión reducida, dando el compuesto del epígrafe "Isómero 2", Ejemplo 108b (38 mg). Isómero 1: CLEM (Sistema J): t<sub>RET</sub> = 0,85 min; MH<sup>+</sup> 497. Isómero 2: CLEM (Sistema J): t<sub>RET</sub> = 0,85 min; MH<sup>+</sup> 497.

10

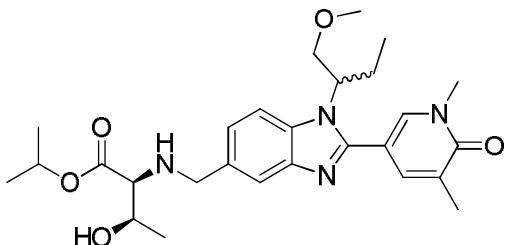
15

**Ejemplo 130a:** 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-metoxibutan-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-*butanoato* de (2*S*,3*R*)-isopropilo (diastereómero único de configuración desconocida en el centro marcado, Isómero 1)



5 y

**Ejemplo 130b:** 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-metoxibutan-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-*butanoato* de (2*S*,3*R*)-isopropilo (diastereómero único de configuración desconocida en el centro marcado, Isómero 2)



10 Una muestra de 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-metoxibutan-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-*butanoato* de (rac)-(2*S*,3*R*)-isopropilo (para una preparación véase el Ejemplo 130, 290 mg) se separó por cromatografía quiral usando una columna Chiralcel OD-H de 30mm x 25cm, eluyendo con EtOH al 60 %/Heptano a un caudal de 30 ml/min. Las fracciones apropiadas para cada isómero se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando los compuestos del epígrafe

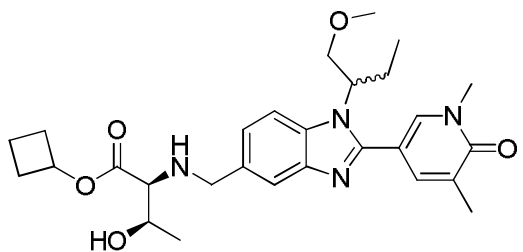
15 **Ejemplo 130a: Isómero 1 (107 mg)**

CLEM (Sistema I):  $t_{RET} = 0,59$  min;  $MH^+$  499. El análisis quiral se llevó a cabo en una columna Chiralcel OD-H de 4,6mmid x 25cm, eluyendo con EtOH al 60 %/Heptano a un caudal de 1 ml/min, pureza quiral >99,5 %.

**Ejemplo 130b: Isómero 2 (96 mg)**

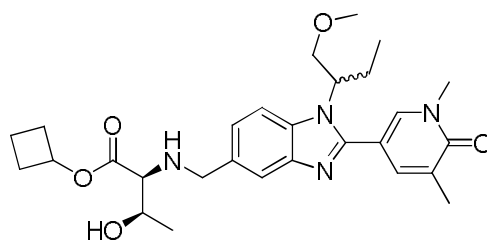
20 CLEM (Sistema I):  $t_{RET} = 0,59$  min;  $MH^+$  499. El análisis quiral se llevó a cabo en una columna Chiralcel OD-H de 4,6mmid x 25cm, eluyendo con EtOH al 60 %/Heptano a un caudal de 1 ml/min, pureza quiral =98,5 %.

**Ejemplo 131a:** 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-metoxibutan-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-*butanoato* de (2*S*,3*R*)-ciclobutilo (diastereómero único de configuración desconocida en el centro marcado, Isómero 1)



25 y

**Ejemplo 131b:** 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-metoxibutan-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-*butanoato* de (2*S*,3*R*)-ciclobutilo (diastereómero único de configuración desconocida en el centro marcado, Isómero 2)



Una muestra de 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-metoxibutan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-4-metilbutanoato de (rac)-(2S,3R)-ciclobutilo (para una preparación véase el Ejemplo 131, 300 mg) se separó por cromatografía quiral usando una columna Chiralcel OD-H de 30mm x 25cm, eluyendo con 10 %EtOH/Heptano a un caudal de 30 ml/min. Las fracciones apropiadas para cada isómero se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando los compuestos del epígrafe

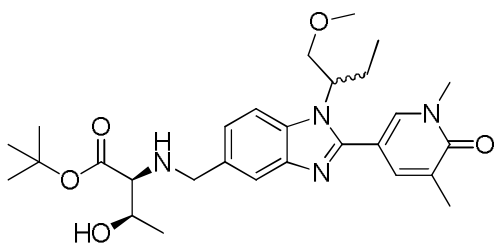
**Ejemplo 131a: Isómero 1 (58 mg)**

CLEM (Sistema I):  $t_{RET} = 0,61$  min;  $MH^+$  511. El análisis quiral se llevó a cabo en una columna Chiralcel OD-H de 4,6mmid x 25cm, eluyendo con 10 %EtOH/Heptano a un caudal de 1 ml/min, pureza quiral =97,3 % %.

**Ejemplo 131b: Isómero 2 (92 mg)**

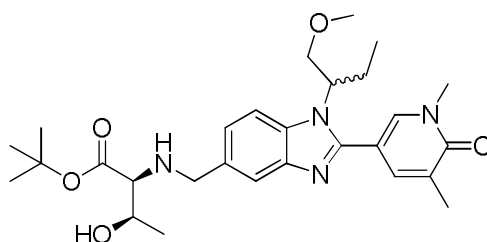
CLEM (Sistema I):  $t_{RET} = 0,61$  min;  $MH^+$  511. El análisis quiral se llevó a cabo en una columna Chiralcel OD-H de 4,6mmid x 25cm, eluyendo con 10 %EtOH/Heptano a un caudal de 1 ml/min, pureza quiral >99,5 %.

**Ejemplo 132a: 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-metoxibutan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-4-metilbutanoato de (2S,3R)-terc-butilo (diastereómero único de configuración desconocida en el centro marcado, Isómero 1)**



y

**Ejemplo 132b 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-metoxibutan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-4-metilbutanoato de : (2S,3R)-terc-butilo (diastereómero único de configuración desconocida en el centro marcado, Isómero 2)**



Una muestra de 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-metoxibutan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-4-metilbutanoato de (rac)-(2S,3R)-terc-butilo (para una preparación véase el Ejemplo 132, 50 mg) se separó por cromatografía quiral usando una columna Chiralcel OD-H de 30mm x 25cm, eluyendo con EtOH al 70 %/Heptano a un caudal de 30 ml/min. Las fracciones apropiadas para cada isómero se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando los compuestos del epígrafe

**Ejemplo 132a: Isómero 1 (18 mg)**

CLEM (Sistema I):  $t_{RET} = 0,62$  min;  $MH^+$  513. El análisis quiral se llevó a cabo en una columna Chiralcel OD-H de 4,6mmid x 25cm, eluyendo con EtOH al 70 %/Heptano a un caudal de 1 ml/min, pureza quiral =97,3 %.

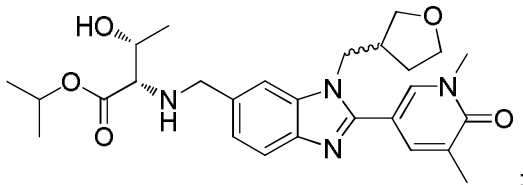
**Ejemplo 132b: Isómero 2 (14 mg)**

CLEM (Sistema I):  $t_{RET} = 0,62$  min;  $MH^+$  513. El análisis quiral se llevó a cabo en una columna Chiralcel OD-H de



4,6mmid x 25cm, eluyendo con 10 %EtOH/Heptano a un caudal de 1 ml/min, pureza quiral >99,5 %.

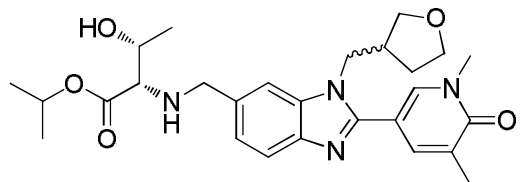
**Ejemplo 133a:** 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2*S*,3*R*)-isopropilo (diastereómero único de configuración desconocida en el centro marcado, Isómero 1)



5

y

**Ejemplo 133b:** 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2*S*,3*R*)-isopropilo (diastereómero único de configuración desconocida en el centro marcado, Isómero 2)



10

Una muestra de 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (rac)-(2*S*,3*R*)-isopropilo (para una preparación véase el Ejemplo 133, 285 mg) se separó por cromatografía quiral usando una columna Chiralcel OD-H de 30mm x 25cm, eluyendo con EtOH al 50 %/Heptano a un caudal de 25 ml/min. Las fracciones apropiadas para cada isómero se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando los compuestos del epígrafe

15

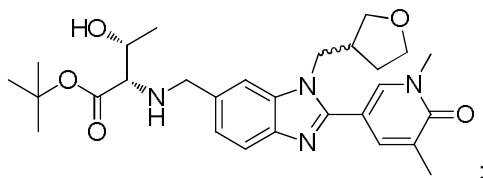
**Ejemplo 133a: Isómero 1 (159 mg)**

CLEM (Sistema J):  $t_{RET} = 0,84$  min;  $MH^+$  497. El análisis quiral se llevó a cabo en una columna Chiralcel OD-H de 4,6mmid x 25cm, eluyendo con EtOH al 70 %/Heptano a un caudal de 1 ml/min, pureza quiral >99,5 %.

**Ejemplo 133b: Isómero 2 (145 mg)**

20 CLEM (Sistema J):  $t_{RET} = 0,84$  min;  $MH^+$  497. El análisis quiral se llevó a cabo en una columna Chiralcel OD-H de 4,6mmid x 25cm, eluyendo con EtOH al 70 %/Heptano a un caudal de 1 ml/min, pureza quiral =99,2 %.

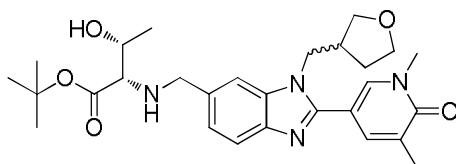
**Ejemplo 134a:** 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2*S*,3*R*)-terc-butilo (diastereómero único de configuración desconocida en el centro marcado, Isómero 1)



25

y

**Ejemplo 134b:** 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2*S*,3*R*)-terc-butilo (diastereómero único de configuración desconocida en el centro marcado, Isómero 2)



30

Una muestra de 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-

il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (rac)-(2*S*,3*R*)-terc-butilo (para una preparación véase el Ejemplo 134, 200 mg) se separó por cromatografía quiral usando una columna Chiralcel OD-H de 30mm x 25cm, eluyendo con EtOH al 50 %/Heptano a un caudal de 25 ml/min. Las fracciones apropiadas para cada isómero se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando los compuestos del epígrafe.

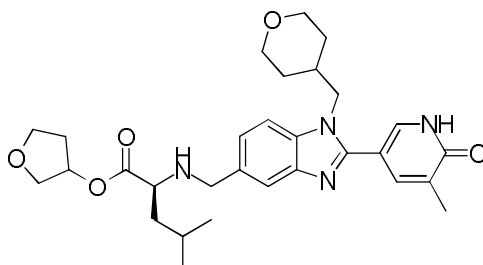
5 **Ejemplo 134a: Isómero 1 (100 mg)**

CLEM (Sistema J):  $t_{RET}$  = 0,84 min;  $MH^+$  511. El análisis quiral se llevó a cabo en una columna Chiralcel OD-H de 4,6mmid x 25cm, eluyendo con EtOH al 70 %/Heptano a un caudal de 1 ml/min, pureza quiral >99,5 %.

**Ejemplo 134b: Isómero 2 (85 mg)**

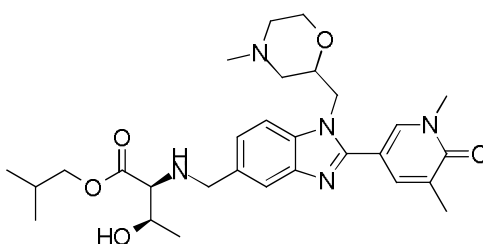
10 CLEM (Sistema J):  $t_{RET}$  = 0,91 min;  $MH^+$  511. El análisis quiral se llevó a cabo en una columna Chiralcel OD-H de 4,6mmid x 25cm, eluyendo con EtOH al 70 %/Heptano a un caudal de 1 ml/min, pureza quiral =99,5 %.

**Ejemplo 139a y 139b: 4-Metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)pentanoato de (S)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo y 4-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)pentanoato de (S)-(R)-tetrahidrofuran-3-ilo**



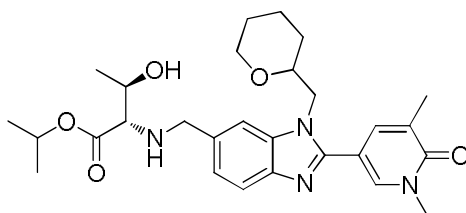
15 El Ejemplo 139 (85 mg) se disolvió en Etanol / Heptano (1:1, 1 ml) y se purificó por cromatografía quiral (fase estacionaria: Chiralpak IA, fase móvil: heptano / etanol) (N28112-60). Las fracciones reunidas que contenían Isómero 1 puro (Ejemplo 139a) se concentraron a vacío dando Isómero 1 puro como un sólido incoloro (25 mg). CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 0,92 min,  $MH^+$  = 537. Las fracciones reunidas que contenían Isómero 2 puro (Ejemplo 139b) se concentraron a vacío dando Isómero 2 puro como un sólido incoloro (45 mg). CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 0,93 min,  $MH^+$  = 537.

20 **Ejemplo 162a y 162b: 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((R)-4-metilmorfolin-2-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2*S*,3*R*)-isobutilo y 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((S)-4-metilmorfolin-2-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2*S*,3*R*)-isobutilo**



25 El Ejemplo 162 (26 mg) se disolvió en Etanol (1 ml) y se purificó por cromatografía quiral (fase estacionaria: Chiralcel OD-H, fase móvil: 60 % heptano / 40 % de etanol) (N31661-32). Las fracciones reunidas que contenían Isómero 1 puro se concentraron a vacío dando Isómero 1 puro (Ejemplo 162a) como un sólido incoloro (11 mg). CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 0,88 min,  $MH^+$  = 540. Las fracciones reunidas que contenían Isómero 2 puro se concentraron a vacío dando Isómero 2 puro (Ejemplo 162b) como un sólido incoloro (11 mg). CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 0,87 min,  $MH^+$  = 540.

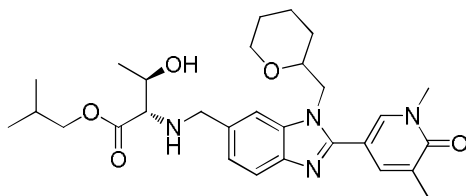
30 **Ejemplo 174a: 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2*S*,3*R*)-isopropilo – diastereómero 1 y Ejemplo 174b: 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2*S*,3*R*)-isopropilo – diastereómero 2**



El Ejemplo 174 (203 mg) se disolvió en EtOH (2 ml) y se purificó por cromatografía quiral (Chiralpak AD-H en fase estacionaria, fase móvil EtOH al 40 %/Heptano).

5 Las fracciones reunidas se evaporaron a vacío dando diastereómero 1 puro (Ejemplo 174a) como un sólido incoloro (81 mg). HPLC-UV: TR ~8,2 minutos, > 99,5 % de pureza isomérica por área de HPLC @ 215 nm. CLEM (Sistema I):  $t_{RET} = 0,57$  min,  $MH^+ = 511$ . Las fracciones reunidas se evaporaron a vacío dando diastereómero 2 puro (Ejemplo 174b) como un sólido incoloro (99 mg). HPLC-UV: TR ~15,0 minutos, 99,3 % de pureza isomérica por área de HPLC @ 215 nm. CLEM (Sistema I):  $t_{RET} = 0,58$  min,  $MH^+ = 511$ .

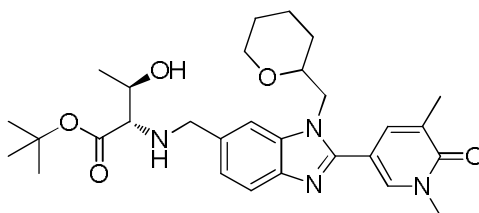
10 **Ejemplo 175:** 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isobutilo – Diastereómero 2 y Ejemplo 175: 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isobutilo – Diastereómero 1



15 El Ejemplo 175 (220 mg) se disolvió en EtOH (2 ml) y se purificó por cromatografía quiral (fase estacionaria: Chiralpak AD-H, fase móvil: EtOH al 40 %/Heptano).

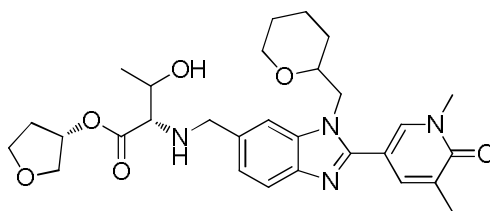
20 Las fracciones reunidas que contenían diastereómero 1 puro se concentraron a vacío dando diastereómero 1 puro (Ejemplo 175a) como un sólido incoloro (91 mg). HPLC-UV: TR ~8,3 minutos, > 95 % de pureza isomérica por área de HPLC @ 215 nm. CLEM (Sistema I):  $t_{RET} = 0,63$  min,  $MH^+ = 525$ . Las fracciones reunidas que contenían diastereómero 2 puro se concentraron a vacío dando diastereómero 2 puro (Ejemplo 175b) como un sólido incoloro (89 mg). HPLC-UV: TR ~12,4 minutos, > 95 % de pureza isomérica por área de HPLC @ 215 nm. CLEM (Sistema I):  $t_{RET} = 0,63$  min,  $MH^+ = 525$ .

25 **Ejemplo 178a:** 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-terc-butilo – diastereómero 1 y Ejemplo 178b: 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-terc-butilo – diastereómero 2



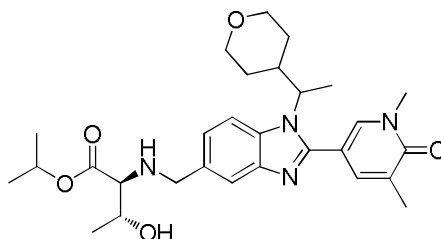
30 El Ejemplo 178 (100 mg) se disolvió en EtOH (2 ml) y se purificó por cromatografía quiral (fase estacionaria: Chiralpak AD-H, fase móvil: EtOH al 40 %/Heptano). Las fracciones reunidas que contenían diastereómero 1 puro se concentraron a vacío dando diastereómero 1 puro como un sólido incoloro (50 mg). HPLC-UV: TR ~8,1 minutos, > 99,5 % de pureza isomérica por área de HPLC @ 215 nm. CLEM (Sistema I):  $t_{RET} = 0,61$  min,  $MH^+ = 525$ . Las fracciones reunidas que contenían diastereómero 2 puro se concentraron a vacío dando diastereómero 2 puro como un sólido incoloro (41 mg). HPLC-UV: TR ~17,7 minutos, aproximadamente > 99,5 % de pureza isomérica por área de HPLC @ 215 nm. CLEM (Sistema I):  $t_{RET} = 0,61$  min,  $MH^+ = 525$ .

35 **Ejemplo 180a:** 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo – Diastereómero 1 y Ejemplo 180b: 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo – Diastereómero 2



El Ejemplo 180 (140 mg) se disolvió en EtOH (2 ml) y se purificó por cromatografía quiral (fase estacionaria: Chiralcel OD-H, fase móvil: EtOH al 30 %/Heptano). Las fracciones reunidas que contenían diastereómero 1 puro (Ejemplo 180a) se concentraron a vacío dando diastereómero 1 puro como un sólido incoloro (64 mg). HPLC-UV: TR ~6,2 minutos, > 99,5 % de pureza isomérica por área de HPLC @ 215 nm. CLEM (Sistema I):  $t_{RET} = 0,52$  min,  $MH^+ = 539$ . Las fracciones reunidas que contenían diastereómero 2 puro (Ejemplo 180b) se concentraron a vacío dando diastereómero 2 puro como un sólido incoloro (64 mg). HPLC-UV: TR ~9,8 minutos, aproximadamente > 99,5 % de pureza isomérica por área de HPLC @ 215 nm. CLEM (Sistema I):  $t_{RET} = 0,52$  min,  $MH^+ = 539$ .

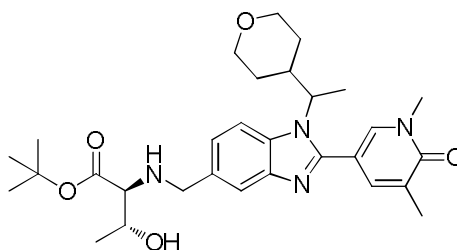
**Ejemplo 181a:** 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo – Diastereómero 1 y Ejemplo 181b: 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo – Diastereómero 2



El Ejemplo 181 (107 mg) se disolvió en EtOH (2 ml) y se purificó por cromatografía quiral (fase estacionaria: Chiralpak AD-H, fase móvil: EtOH).

Las fracciones reunidas que contenían Isómero 1 puro se concentraron a vacío dando Isómero 1 puro como un sólido incoloro (48 mg). HPLC-UV: TR ~8,4 minutos, > 99,5 % de pureza isomérica por área de HPLC @ 215 nm. CLEM (Sistema J):  $t_{RET} = 0,55$  min,  $MH^+ = 525$ . Las fracciones reunidas que contenían Isómero 2 puro se concentraron a vacío dando Isómero 2 puro como un sólido incoloro (36 mg). HPLC-UV: TR ~11,4 minutos, aproximadamente 99,1 % de pureza isomérica por área de HPLC @ 215 nm. CLEM (Sistema J):  $t_{RET} = 0,56$  min,  $MH^+ = 525$ .

**Ejemplo 182a:** 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-terc-butilo – Diastereómero 1 y Ejemplo 182b: 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-terc-butilo – Diastereómero 2

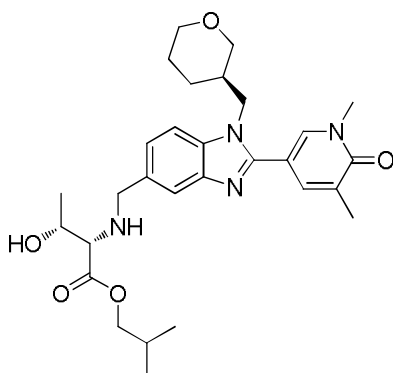


El Ejemplo 182 (aproximadamente 56 mg) se disolvió en EtOH (2 ml) y se purificó por cromatografía quiral (fase estacionaria: Chiralpak IC, fase móvil: EtOH).

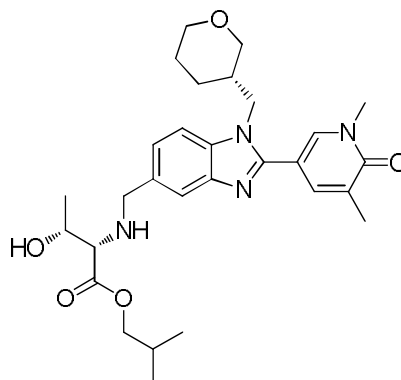
Las fracciones reunidas que contenían Isómero 1 puro se concentraron a vacío dando Isómero 1 puro como un sólido incoloro (27 mg). HPLC-UV: TR ~19,5 minutos, > 99,5 % de pureza isomérica por área de HPLC @ 215 nm. CLEM (Sistema J):  $t_{RET} = 0,59$  min,  $MH^+ = 539$ . Las fracciones reunidas que contenían Isómero 2 puro se concentraron a vacío dando Isómero 2 puro como un sólido incoloro (29 mg). HPLC-UV: TR ~25,5 minutos, > 99,5 % de pureza isomérica por área de HPLC @ 215 nm. CLEM (Sistema J):  $t_{RET} = 0,56$  min,  $MH^+ = 539$ .

**Ejemplo 213a** 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isobutilo y 213b: 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-

## hidroxibutanoato de (2S,3R)-isobutilo



Ejemplo 213a



Ejemplo 213b

Una muestra de 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxibutanoato de (2S,3R)-isobutilo (Para una preparación véase el Ejemplo 213, 125 mg) se purificó por cromatografía quiral en una columna Chiralpak IA (250 x 430mm, 5 micrómetros), Caudal: 40ml/min, detección: UV DAD (250nm (anchura de banda 80nm, referencia 375nm (anchura de banda 50nm)). Eluyendo con una mezcla 50:50 de acetonitrilo que contenía isopropilamina al 0,2 % v/v y propan-2-ol que contenía isopropilamina al 0,2 % v/v. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo una corriente de nitrógeno dando los compuestos del epígrafe.

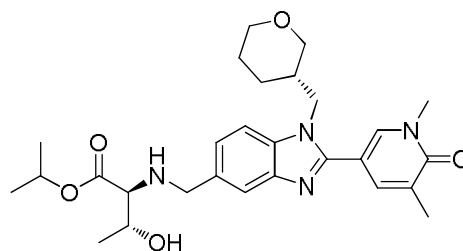
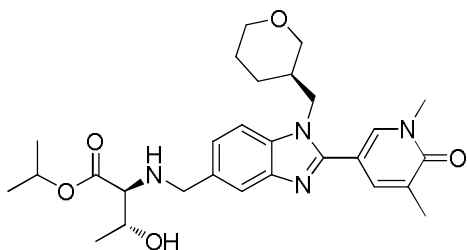
Isómero 1, Ejemplo 213a: (52 mg)

El análisis quiral se llevó a cabo en una columna Chiralpak IA (250 x 4,6mm, 5 micrómetros), caudal: 1ml/min, detección: UV DAD (250nm (anchura de banda 40nm, referencia 375nm (anchura de banda 50nm)). Eluyendo con una mezcla 50:50 de acetonitrilo que contenía isopropilamina al 0,2 % v/v y propan-2-ol que contenía isopropilamina al 0,2 % v/v. La pureza quiral es >99,5 %. CLEM (Sistema J):  $t_{RET} = 0,99$  min;  $MH^+ 525$

Isómero 2, Ejemplo 213b: (53 mg)

El análisis quiral se llevó a cabo en una columna Chiralpak IA (250 x 4,6mm, 5 micrómetros), caudal: 1ml/min, detección: UV DAD (250nm (anchura de banda 40nm, referencia 375nm (anchura de banda 50nm)). Eluyendo con una mezcla 50:50 de acetonitrilo que contenía isopropilamina al 0,2 % v/v y propan-2-ol que contenía isopropilamina al 0,2 % v/v. La pureza quiral es 99,7 %. CLEM (Sistema J):  $t_{RET} = 0,99$  min;  $MH^+ 525$ .

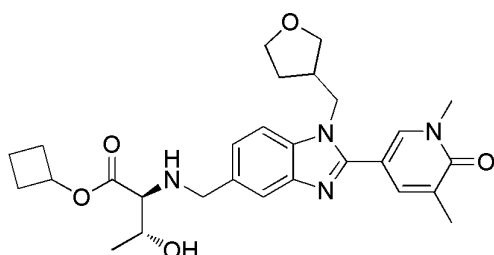
**Ejemplo 225a y Ejemplo 225b: 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxibutanoato de (2S,3R)-isopropilo "DIASTEREÓMERO R" y 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(((S)-tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxibutanoato de (2S,3R)-isopropilo "DIASTEREÓMERO S"**



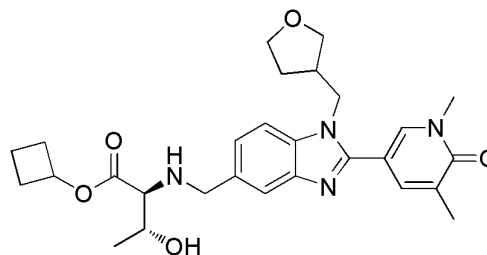
El 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxibutanoato de (2R,3S)-isopropilo racémico (Para una preparación véase el Ejemplo 225, 2,1 g) se separó por HPLC quiral. La purificación HPLC se llevó a cabo en una columna Chiralpak ID (Lot. N.º ID12179-01, 250 x 30 mm). La purificación se realizó usando 80 % de EtOH en ciclohexano con 0,2 % de IPA añadido, con un caudal de 30 ml/min. La detección UV fue a 215 nm. Se recogió el enantiómero que eluyó primero y las fracciones se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe "DIASTEREÓMERO R" Ejemplo 225a (858 mg). Se recogió el enantiómero que eluyó segundo y las fracciones se evaporaron bajo presión reducida, dando el compuesto del epígrafe "DIASTEREÓMERO S", Ejemplo 225b (836 mg). DIASTEREÓMERO\_1: CLEM (Sistema J):  $t_{RET} = 0,91$  min;  $MH^+ 511$ . DIASTEREÓMERO\_2: CLEM (Sistema J):  $t_{RET} = 0,90$  min;  $MH^+ 511$ .

**Ejemplo 228a y Ejemplo 228b: 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-1H-**

**benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-ciclobutilo DIASTEREÓMERO 1 y 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-ciclobutilo DIASTEREÓMERO 2**



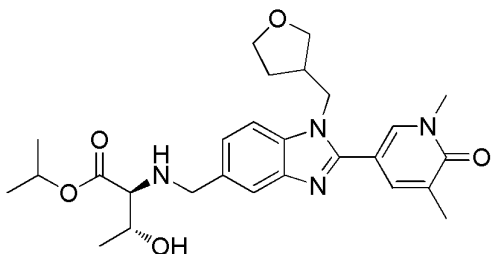
Diastereoisómero 1



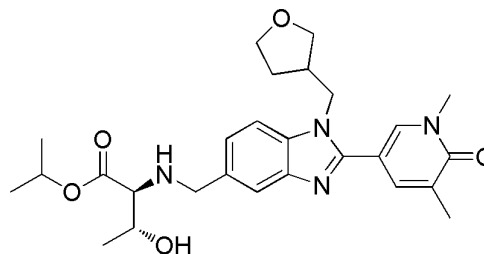
Diastereoisómero 2

5 El 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-ciclobutilo racémico (Para una preparación véase el Ejemplo 228, 250 mg) se separó por HPLC quiral. La purificación HPLC se llevó a cabo en una columna Chiralpak AD-H (Lot. N.º ADH12143-01, 250 x 30 mm). La purificación se realizó usando 100 % de EtOH, con un caudal de 25 ml/min. La detección UV fue a 215 nm. Se recogió el enantiómero que eluyó primero y las fracciones se evaporaron bajo presión reducida. La muestra se purificó por MDAP (Procedimiento B). Las fracciones se reunieron, se evaporaron bajo presión reducida y se secaron en un horno de vacío durante la noche dando el compuesto del epígrafe "DIASTEREISÓMERO 1" (98 mg). Se recogió el enantiómero que eluyó segundo y las fracciones se evaporaron bajo presión reducida, dando el compuesto del epígrafe "DIASTEREISÓMERO 2" (90 mg). DIASTEREISÓMERO 1: CLEM (Sistema J):  $t_{RET} = 0,52$  min;  $MH^+$  509. DIASTEREISÓMERO 2: CLEM (Sistema J):  $t_{RET} = 0,52$  min;  $MH^+$  509.

**Ejemplo 229a y Ejemplo 229b: 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo DIASTEREISÓMERO 1 y 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo DIASTEREISÓMERO 2**



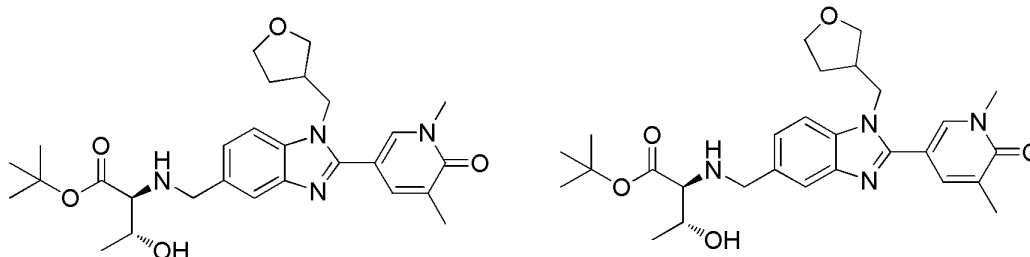
Diastereoisómero 1



Diastereoisómero 2

20 El 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo racémico (para una preparación véase el Ejemplo 229, 200 mg) se separó por HPLC quiral. La purificación HPLC se llevó a cabo en una columna Chiralpak AD-H (Lot. N.º ADH12143-01, 250 x 30 mm). La purificación se realizó usando 100 % de EtOH, con un caudal de 25 ml/min. La detección UV fue a 215 nm. Se recogió el enantiómero que eluyó primero y las fracciones se evaporaron bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe "DIASTEREISÓMERO 1", Ejemplo 229a (21 mg). Se recogió el enantiómero que eluyó segundo y las fracciones se evaporaron bajo presión reducida, dando el compuesto del epígrafe "DIASTEREISÓMERO 2", Ejemplo 229b (20 mg). DIASTEREISÓMERO 1: CLEM (Sistema J):  $t_{RET} = 0,86$  min;  $MH^+$  497. DIASTEREISÓMERO 2: CLEM (Sistema J):  $t_{RET} = 0,86$  min;  $MH^+$  497.

**Ejemplo 232a y Ejemplo 232b: 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-terc-butilo DIASTEREISÓMERO 1 y 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-terc-butilo DIASTEREISÓMERO 2**

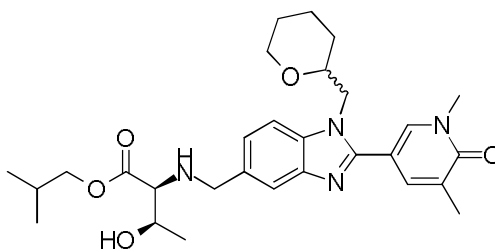


Diastereoisómero 1

Diastereoisómero 2

El 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-  
 5 butanoato de (2*S*,3*R*)-terc-butilo racémico (Para una preparaci3n véase el Ejemplo 232, 80 mg) se separ3 por HPLC quiral. La purificaci3n HPLC se llev3 a cabo en una columna Chiralpak AD-H (Lot. N.º ADH12143-01, 250 x 30 mm). La purificaci3n se realiz3 usando 100 % de EtOH, con un caudal de 25 ml/min. La detecci3n UV fue a 215 nm. Se recogió el enanti3mero que eluy3 primero y las fracciones se evaporaron bajo presi3n reducida dando el compuesto del epígrafe "DIASTEREOIS3MERO 1", Ejemplo 232a (21 mg). Se recogió el enanti3mero que eluy3  
 10 segundo y las fracciones se evaporaron bajo presi3n reducida, dando el compuesto del epígrafe "DIASTEREOIS3MERO 2", Ejemplo 232b (20 mg). DIASTEREOIMER 1: CLEM (Sistema J):  $t_{RET} = 0,92$  min;  $MH^+ 511$ . DIASTEREOIMER 2: CLEM (Sistema J):  $t_{RET} = 0,92$  min;  $MH^+ 511$ .

**Ejemplo 248a:** 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-  
 15 butanoato de (2*S*,3*R*)-isobutilo (enanti3mero 1) y **Ejemplo 248b:** 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-  
 butanoato de (2*S*,3*R*)-isobutilo (enanti3mero 2)



Los enanti3meros se obtuvieron mediante la separaci3n quiral del Ejemplo 248.

Procedimiento analítico: Aprox 0,5mg disueltos en EtOH al 50 %/Heptano (1 ml) 20 ul inyectados en la  
 20 columna.

EtOH al 40 %/Heptano,  $f=1,0$ ml/min, longitud de onda 215nm,4. Ref 550,100  
 Columna Chiralcel OD-H 4,6mmid x 25cm  
 Lot No.ODH °CE-PD027

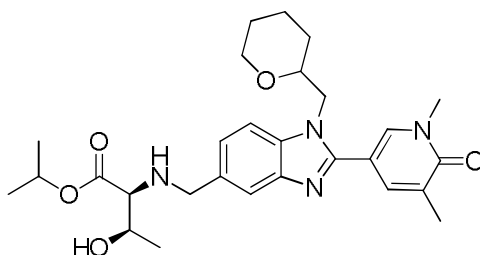
Procedimiento Prep: Aprox 110mg disueltos en 1,5 ml de EtOH.

Inyecci3n; 1,5 ml la soluci3n se inyectaron en la columna.  
 25 EtOH al 40 %/Heptano,  $f=30$ ml/min, longitud de onda 215nm,4. Ref 550,100  
 Columna Chiralcel OD-H 30mm x 25cm  
 Lot N.º ODH11158-01

Enanti3mero 1  $Tr = 5,0$  min. >99 % ee por UV.

Enanti3mero 2  $Tr = 12,0$  min. >99 % ee por UV.

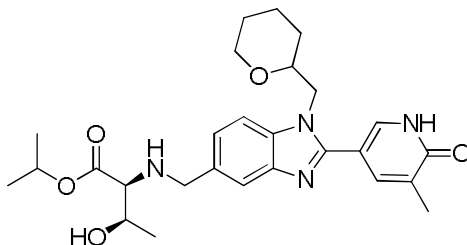
**Ejemplo 266a:** 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-  
 30 butanoato de (2*S*,3*R*)-isopropilo (enanti3mero 1) y **Ejemplo 266b:** 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-  
 butanoato de (2*S*,3*R*)-isopropilo (enanti3mero 2)



Los enantiómeros se obtuvieron mediante la separación quiral del Ejemplo 266.

- 5 Cantidad: Aprox 70mg.  
 Procedimiento analítico: Aprox 0,5mg disueltos en EtOH al 50 %/Heptano (1 ml) 20ul inyectados en la columna.  
 EtOH al 30 %/Heptano, f=1,0ml/min, longitud de onda 215nm,4. Ref 550,100  
 Columna Chiralcel OD-H 4,6mmid x 25cm  
 Lot N.º ODH °CE-PD027
- 10 Procedimiento Prep: Aprox 70mg disueltos en 1 ml EtOH.  
 Inyección; 1 ml de la solución se inyectaron en la columna.  
 EtOH al 30 %/Heptano, f=30ml/min, longitud de onda, 215nm,4. Ref 550,100  
 Columna Chiralcel OD-H 30mm x 25cm  
 Lot N.º ODH11158-01
- 15 Enantiómero 1 Tr = 6,0 min. >99 % ee por UV.  
 Enantiómero 2 Tr = 11,5 min. >99 % ee por UV.

**Ejemplo 267a:** 3-Hidroxi-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (2S,3R)-isopropilo (enantiómero 1) y **Ejemplo 267b:** 3-hidroxi-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (2S,3R)-isopropilo (enantiómero 2)

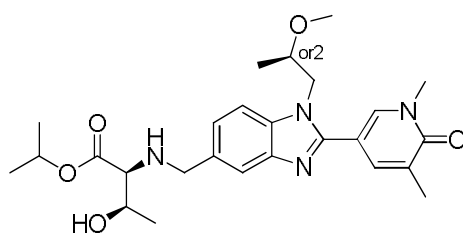


- 20 Los enantiómeros se obtuvieron mediante la separación quiral del Ejemplo 267
- 25 Cantidad: Aprox 120mg.  
 Procedimiento analítico: Aprox 0,5mg disueltos en EtOH al 50 %/Heptano (1 ml) 20ul inyectados en la columna.  
 EtOH al 20 %/Heptano, f=1,0ml/min, longitud de onda 215nm,4. Ref 550,100  
 Columna Chiralcel OD-H 4,6mmid x 25cm  
 Lot N.º ODH °CE-PD027
- 30 Procedimiento Prep: Aprox 120mg disueltos en 1 ml EtOH.  
 Inyección; 1 ml de la solución se inyectaron en la columna.  
 EtOH al 20 %/Heptano, f=30ml/min, longitud de onda, 215nm,4. Ref 550,100  
 Columna Chiralcel OD-H 30mmid x 25cm  
 Lot N.º ODH11158-01
- Enantiómero 1 Tr = 8,5 min. >99 % ee por UV.  
 Enantiómero 2 Tr = 12,2 min. >99 % ee por UV.

35 **Ejemplo 270a:** 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipropil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-2-butanoato de (2S,3R)-isopropilo (enantiómero 1) y

**Ejemplo 270b:** 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipropil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-2-butanoato de (2S,3R)-isopropilo (enantiómero 2)



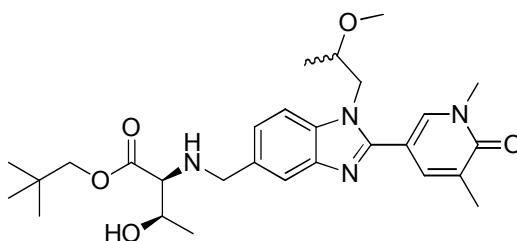


Los enantiómeros se obtuvieron mediante la separación quirál del Ejemplo 270.

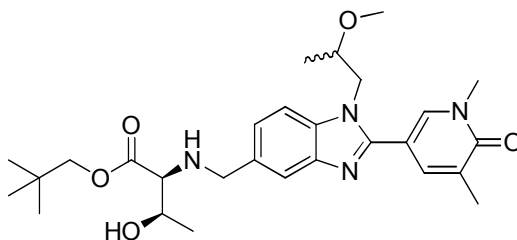
Cantidad: Aprox 150mg.  
 Procedimiento analítico: Aprox 0,5mg disueltos en EtOH al 50 %/Heptano (1 ml) 20ul inyectados en la columna.  
 EtOH al 30 %/Heptano, f=1,0ml/min, longitud de onda 215nm,4. Ref 550,100  
 Columna Chiralcel OD-H 4,6mmid x 25cm  
 Lot N.º ODH °CE-PD027  
 Procedimiento Prep: Aprox 150mg disueltos en 2 ml EtOH.  
 Inyección; 1 ml de la solución se inyectaron en la columna.  
 EtOH al 30 %/Heptano, f=30ml/min, longitud de onda, 215nm,4. Ref 550,100  
 Columna Chiralcel OD-H 30mmid x 25cm  
 Lot N.º ODH11158-01

Enantiómero 1 Tr = 6,0 min. >99 % ee por UV.  
 Enantiómero 2 Tr = 11,5 min. >99 % ee por UV.

**Ejemplo 271a:** 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipropil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-neopentilo (diastereómero único de configuración desconocida en el centro marcado, Isómero 1) y **Ejemplo 271b:** 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipropil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-neopentilo (diastereómero único de configuración desconocida en el centro marcado, Isómero 2)



Ejemplo 271a: Isómero 1



Ejemplo 271b: Isómero 2

Una muestra de 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipropil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (rac)-(2S,3R)-neopentilo (para una preparación véase el Ejemplo 271, 280 mg) se separó por cromatografía en columna quiral usando una columna Chiralcel OD-H de 30mm x 25cm, eluyendo con EtOH al 50 %/Heptano a un caudal de 30 ml/min. Las fracciones apropiadas para cada isómero se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando los compuestos del epígrafe

#### Ejemplo 271a: Isómero 1 (140 mg)

CLEM (Sistema I):  $t_{RET}$  = 0,66 min;  $MH^+$  513

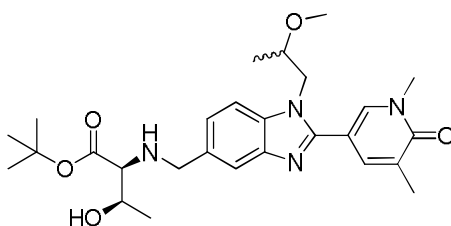
El análisis quiral se llevó a cabo en una columna Chiralcel OD-H de 4,6mmid x 25cm, eluyendo con EtOH al 50 %/Heptano a un caudal de 1 ml/min, pureza quiral >99,5 %

#### Ejemplo 271b: Isómero 2 (140 mg)

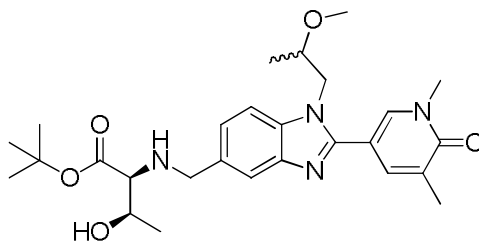
CLEM (Sistema I):  $t_{RET}$  = 0,65 min;  $MH^+$  513

El análisis quiral se llevó a cabo en una columna Chiralcel OD-H de 4,6mmid x 25cm, eluyendo con EtOH al 50 %/Heptano a un caudal de 1 ml/min, pureza quiral >99,5 %

**Ejemplo 272a:** 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipropil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-terc-butilo (diastereómero único de configuración desconocida en el centro marcado, Isómero 1) y **Ejemplo 272b:** 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipropil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-terc-butilo (diastereómero único de configuración desconocida en el centro marcado, Isómero 2)



Ejemplo 272a: Isómero 1



Ejemplo 272b: Isómero 2

- 5 Una muestra de 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipropil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (rac)-(2*S*,3*R*)-terc-butilo (para una preparación véase el Ejemplo 272, 300 mg) se separó por cromatografía quiral usando una columna Chiralcel OD-H de 30mm x 25cm, eluyendo con EtOH al 30 %/Heptano a un caudal de 30 ml/min. Las fracciones apropiadas para cada isómero se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando los compuestos del epígrafe

10 **Ejemplo 272a: Isómero 1 (120 mg)**

CLEM (Sistema I):  $t_{RET} = 0,58$  min;  $MH^+ 499$

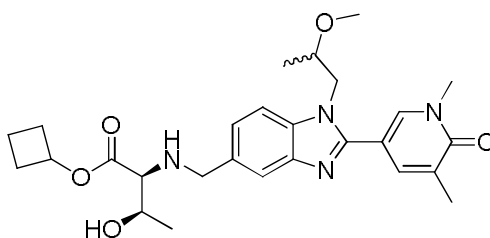
El análisis quiral se llevó a cabo en una columna Chiralcel OD-H de 4,6mmid x 25cm, eluyendo con EtOH al 40 %/Heptano a un caudal de 1 ml/min, pureza quiral >99,5 %

**Ejemplo 272b: Isómero 2 (120 mg)**

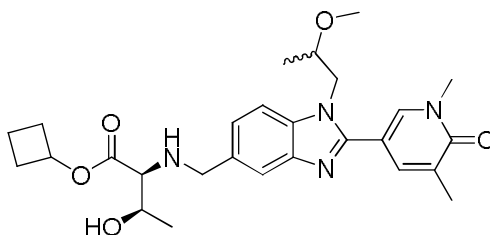
- 15 CLEM (Sistema I):  $t_{RET} = 0,57$  min;  $MH^+ 499$

El análisis quiral se llevó a cabo en una columna Chiralcel OD-H de 4,6mmid x 25cm, eluyendo con EtOH al 40 %/Heptano a un caudal de 1 ml/min, pureza quiral >99,5 %

- 20 **Ejemplo 273a** 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipropil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de : (2*S*,3*R*)-ciclobutilo (diastereómero único de configuración desconocida en el centro marcado, Isómero 1) y **Ejemplo 273b**: 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipropil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2*S*,3*R*)-ciclobutilo (diastereómero único de configuración desconocida en el centro marcado, Isómero 2)



Ejemplo 273a: Isómero 1



Ejemplo 273b: Isómero 2

Una muestra de 2-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipropil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (*rac*)-(2*S*,3*R*)-ciclobutilo (para una preparación véase el Ejemplo 273, 290 mg) se separó por cromatografía quiral usando una columna Chiralcel OD-H de 30mm x 25cm, eluyendo con EtOH al 40 %/Heptano a un caudal de 30 ml/min. Las fracciones apropiadas para cada isómero se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida dando los compuestos del epígrafe

**Ejemplo 273a: Isómero 1 (120 mg)**

CLEM (Sistema I):  $t_{RET} = 0,56$  min;  $MH^+ 497$

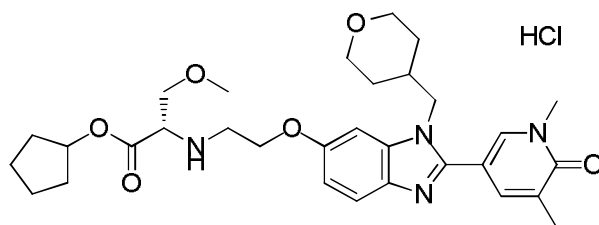
El análisis quiral se llevó a cabo en una columna Chiralcel OD-H de 4,6mmid x 25cm, eluyendo con EtOH al 40 %/Heptano a un caudal de 1 ml/min, pureza quiral >99,5 %

**Ejemplo 273b: Isómero 2 (120 mg)**

CLEM (Sistema I):  $t_{RET} = 0,57$  min;  $MH^+ 497$

El análisis quiral se llevó a cabo en una columna Chiralcel OD-H de 4,6mmid x 25cm, eluyendo con EtOH al 40 %/Heptano a un caudal de 1 ml/min, pureza quiral >99,5 %

**Ejemplo 277: Clorhidrato de 2-((2-(2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)oxi)etil)amino)-3-metoxipropanoato de (*S*)-ciclopentilo**

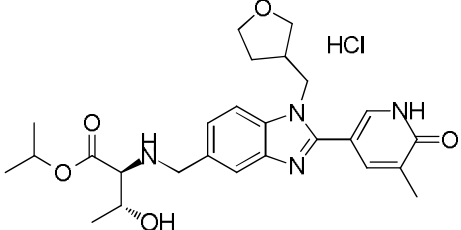
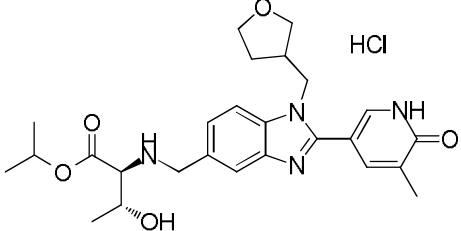
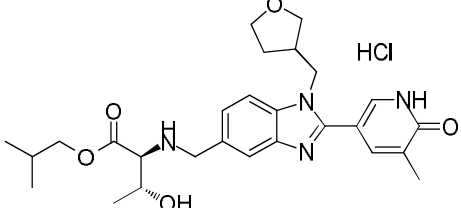
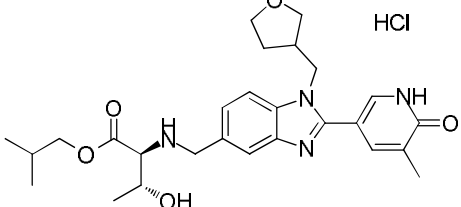
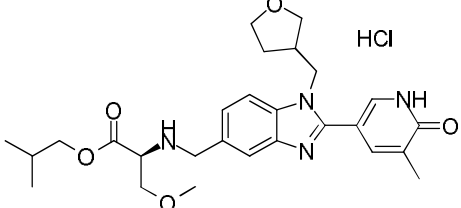
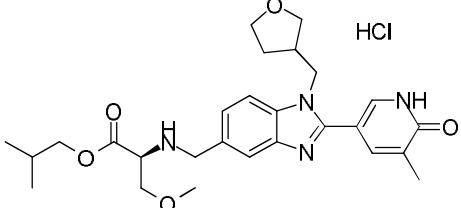
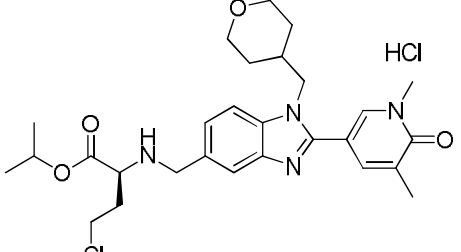


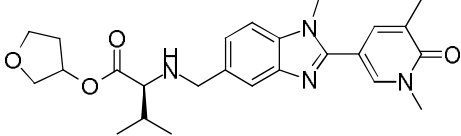
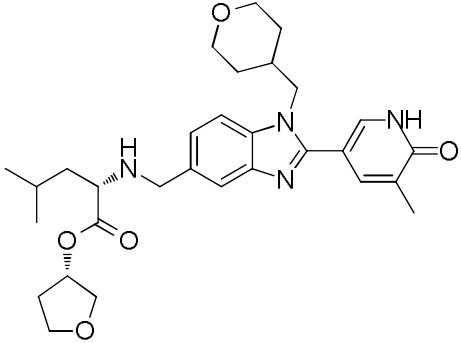
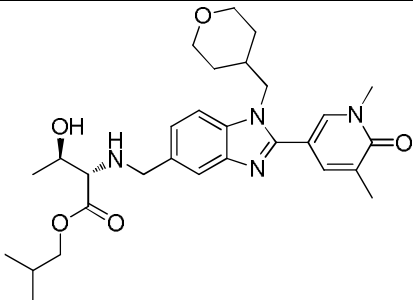
Una mezcla de 2-((2-(2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)oxi)acetaldéido (Intermedio 239, 116 mg, 0,229 mmol), clorhidrato de 2-amino-3-metoxipropanoato de (*S*)-ciclopentilo (intermedio 196, 131 mg, 0,587 mmol) y trietilamina (89 mg, 123  $\mu$ l, 0,88 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (187 mg, 0,88 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (15 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x10 ml). Los orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por MDAP (procedimiento B). El producto se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 1,0M en dietil éter (1,0 ml). El disolvente se eliminó dando el compuesto del epígrafe (53 mg, 0,088 mmol, 30,0 % de rendimiento), como un sólido incoloro. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,97$  min;  $MH^+ 567$ .

Los siguientes Ejemplos se prepararon de una forma similar al Ejemplo 277:

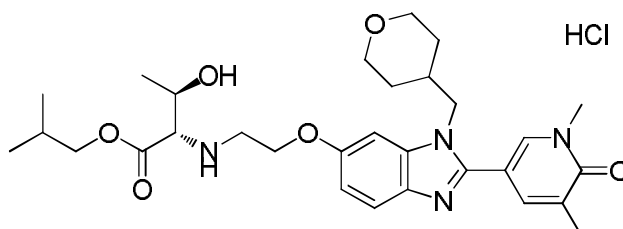
<p><b>Ejemplo 278:</b> clorhidrato de 2-((2-(2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)oxi)etil)amino)propanoato de (<i>S</i>)-ciclopentilo (preparado a partir de: Intermedio 239 e Intermedio 61) Sistema B, 0,98 min, <math>MH^+ = 537</math>, Rendimiento: 67mg 40 %</p>	
<p><b>Ejemplo 279:</b> clorhidrato de 2-((2-(2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)oxi)etil)amino)-3-metilbutanoato de (<i>S</i>)-(<i>S</i>)-tetrahidrofuran-3-ilo (preparado a partir de: Intermedio 239 e Intermedio 49) Sistema B, 0,91 min, <math>MH^+ = 567</math>, Rendimiento: 46mg 26 %</p>	
<p><b>Ejemplo 280:</b> clorhidrato de 2-((2-(2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-6-il)oxi)etil)amino)-3-metilbutanoato de (<i>S</i>)-(<i>S</i>)-1-metoxipropan-2-ilo (preparado a partir de: Intermedio 239 e Intermedio 63) Sistema B, 1,01 min, <math>MH^+ = 569</math>, Rendimiento: 58mg 33 %</p>	

(continuación)

<p><b>Ejemplo 281a:</b> clorhidrato de 3-hidroxi-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-isopropilo, (enantiómero 1) (preparado a partir de: Intermedio 255 e Intermedio 31) Sistema J, 0,81 min, MH<sup>+</sup> = 483, Rendimiento:44mg 36 %</p>	
<p><b>Ejemplo 281b:</b> clorhidrato de 3-hidroxi-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-isopropilo (Enantiómero 2) (preparado a partir de: Intermedio 255 e Intermedio 31) Sistema J, 0,81 min, MH<sup>+</sup> = 483, Rendimiento:53mg 43 %</p>	
<p><b>Ejemplo 282a:</b> clorhidrato de 3-hidroxi-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-isobutilo (enantiómero 1) (preparado a partir de: Intermedio 255 e Intermedio 11) Sistema J, 0,89 min, MH<sup>+</sup> = 497, Rendimiento:42mg 33 %</p>	
<p><b>Ejemplo 282b:</b> clorhidrato de 3-hidroxi-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-isobutilo, (Enantiómero 2) (preparado a partir de: Intermedio 255 e Intermedio 11) Sistema J, 0,89 min, MH<sup>+</sup> = 497, Rendimiento: 30mg 24 %</p>	
<p><b>Ejemplo 283a:</b> clorhidrato de 3-metoxi-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)propanoato de (2<i>S</i>)-isobutilo (Enantiómero 1) (preparado a partir de: Intermedio 251 e Intermedio 66) Sistema J, 0,94 min, MH<sup>+</sup> = 497, Rendimiento:72mg 57 %</p>	
<p><b>Ejemplo 283b:</b> clorhidrato de 3-metoxi-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)propanoato de (2<i>S</i>)-isobutilo (Enantiómero 2) (preparado a partir de: Intermedio 255 e Intermedio 66) Sistema J, 0,94 min, MH<sup>+</sup> = 497, Rendimiento:48mg 38 %</p>	
<p><b>Ejemplo 284:</b> clorhidrato de 4-cloro-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)butanoato de (<i>S</i>)-isopropilo, (preparado a partir de: Intermedio 116 e Intermedio 69) Sistema J, 1,06 min, MH<sup>+</sup> = 529, (1 Cl) Rendimiento: 280mg 60 %</p>	

<p><b>Ejemplo 285:</b> clorhidrato de 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-metil-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-metilbutanoato de (2<i>S</i>)-tetrahidrofuran-3-ilo (preparado a partir de: Intermedio 273 e Intermedio 39) Sistema B, 0,88 min, MH<sup>+</sup> = 453, Rendimiento: 50 mg, 29 %</p>	
<p><b>Ejemplo 286:</b> 4-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)pentanoato de (S)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo (preparado a partir de: Intermedio 115 e Intermedio 30) Sistema B, 0,91 min, MH<sup>+</sup> = 537, Rendimiento: 40 mg, 44 %</p>	
<p><b>Ejemplo 287:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi)butanoato de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-isobutilo (preparado a partir de: Intermedio 116 e Intermedio 11) Sistema C, 0,60 min, MH<sup>+</sup> = 525, Rendimiento: 80 mg, 40 %</p>	

**Ejemplo 288:** Clorhidrato de 2-((2-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)oxi)etil)amino)-3-hidroxi)butanoato de (2*S*,3*R*)-isobutilo



5 Etapa i)

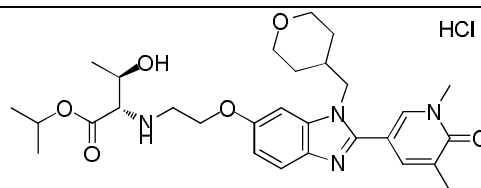
Una mezcla de 2-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)oxi)acetaldehído (Intermedio 239) (116 mg, 0,293 mmol), 2-amino-3-hidroxi)butanoato de (2*S*,3*R*)-isobutilo, sal de ácido 4-metilbencenosulfónico (Intermedio 11) (204 mg, 0,587 mmol) y trietilamina (89 mg, 123  $\mu$ l, 0,88 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (187 mg, 0,88 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x10 ml). Los orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secó y se evaporó dando el producto de la etapa i). CLEM Masa ion [M-2] con respecto a la observada esperada. Sugiere la formación de enamina.

Etapa ii)

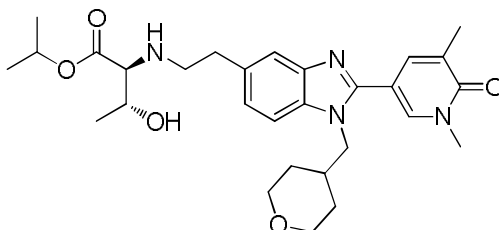
15 El producto de la etapa i) se disolvió en isopropanol (10 ml). La solución se trató con formiato de amonio (92 mg, 1,47 mmol) y paladio al 10 % sobre carbón, pasta acuosa al 50 % (23 mg, 20 % en peso). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de "Celite". El disolvente se evaporó del filtrado y el residuo se purificó por MDAP a alto pH (Procedimiento B). No suficientemente puro, se volvió a purificar por MDAP con ácido fórmico (Procedimiento A). El producto se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 1,0M en dietil éter (1 ml). El disolvente se eliminó dando el compuesto del epígrafe (2 mg, 3,38  $\mu$ mol, 1,153 % de rendimiento), como un sólido incoloro. CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 0,92 min; MH<sup>+</sup> 555.

El Ejemplo siguiente se preparó de una forma similar al Ejemplo 288:

**Ejemplo 289:** clorhidrato de 2-((2-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)oxi)etil)amino)-3-hidroxi)butanoato de (2S,3R)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 239 e Intermedio 31) Sistema B, 0,84 min,  $MH^+ = 541$ , Rendimiento: 4 mg, 2,3 %



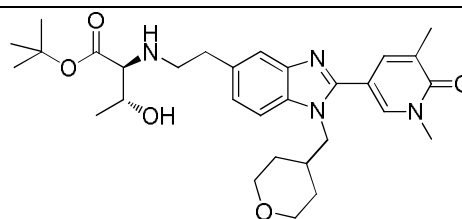
**Ejemplo 290:** 2-((2-((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)etil)amino)-3-hidroxi)butanoato de (2S,3R)-isopropilo



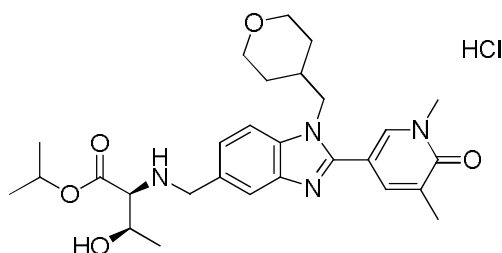
- 5 Se disolvió 1,3-dimetil-5-(5-(oxiran-2-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 266, 0,1 g, 0,264 mmol) en THF (3 ml) bajo nitrógeno. La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió  $BF_3 \cdot OEt_2$  (0,017 ml, 0,132 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min, luego se añadieron clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi)butanoato de (2S,3R)-isopropilo (Intermedio 31a, 0,057 g, 0,290 mmol), trietilamina (0,110 ml, 0,791 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,050 g, 0,264 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 1hr. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,223 g, 1,054 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se agitó 10 min con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se diluyó seguidamente con acetato de etilo. Se separaron las fases. La acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos se reunieron y se secaron sobre un separador de fases y se concentraron. El aceite se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyó con 0-MeOH al 10 % en DCM. Las fracciones se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por MDAP (procedimiento B). El disolvente se evaporó a vacío dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (40 % de rendimiento). CLEM (Sistema J):  $t_{RET} = 0,91$  min;  $MH^+ 525$ .

El Ejemplo siguiente se preparó de una forma similar al Ejemplo 290:

**Ejemplo 291:** 2-((2-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)etil)amino)-3-hidroxi)butanoato de (2S,3R)-terc-butilo (preparado a partir de: Intermedio 266 y clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi)butanoato de (2S,3R)-terc-butilo (disponible comercialmente)) Sistema J, 0,96 min,  $MH^+ = 539$ , Rendimiento: 23 mg, 11 %



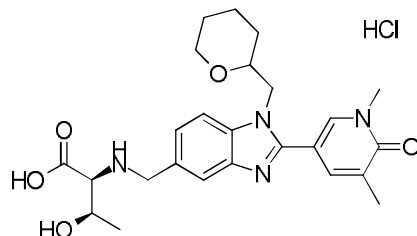
- 20 **Ejemplo 292:** Clorhidrato de 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi)butanoato de (2S,3R)-isopropilo



- 25 Se disolvió 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi)butanoato de (2S,3R)-isopropilo (Ejemplo 303, 400 mg, 0,788 mmol) en acetato de etilo (3 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 1,0M en dietil éter (1 ml). Se añadió dietil éter (20 ml), el sólido se separó por filtración, se lavó con dietil éter y se secó dando el compuesto del epígrafe (409 mg, 0,748 mmol), como un sólido incoloro. CLEM (Sistema I):  $t_{RET} = 0,51$  min;  $MH^+ 511$ . RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9,78 (s ancho, 2H),

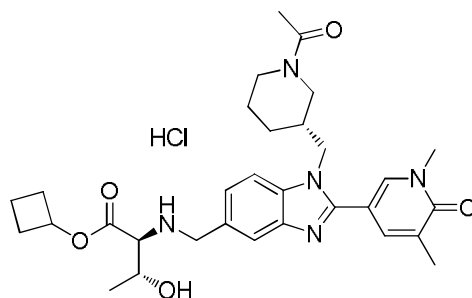
8,44 (s, 1H), 8,02-8,10 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,67 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 4,88-4,97 (m, 1H), 4,38-4,49 (m, 4H), 4,08-4,14 (m, 1H), 3,70-3,77 (m, 2H), 3,61-3,67 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,07-3,16 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,93-2,06 (m, 1H), 1,15-1,32 (m, 13H).

5 **Ejemplo 293:** Ácido (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoico, clorhidrato



10 Se trituró ácido (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoico (Ejemplo 82, 8 mg, 0,017 mmol) con cloruro de hidrógeno 1M en dietil éter (17 ml, 0,017 mmol) y se agitó bajo nitrógeno durante 5 horas. Los disolventes se eliminaron entonces a vacío, el sólido blanco obtenido se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 24 horas dando el compuesto del epígrafe (5,6 mg, 0,011 mmol, 64,9 % de rendimiento) y se presentó como un sólido blanco. CLEM (Sistema I):  $t_{RET} = 0,51$  min;  $MH^+ = 469$ .

**Ejemplo 294:** Clorhidrato de 2-(((1-(((*S*)-1-acetilpiperidin-3-il)metil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2*S*,3*R*)-ciclobutilo

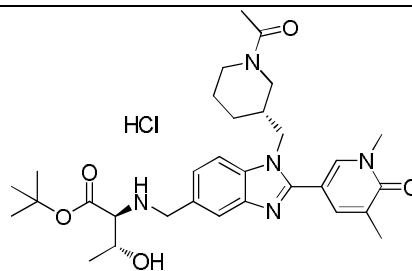


15 Se añadió 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2*S*,3*R*)-ciclobutilo, sal del ácido 4-metilbencenosulfónico (para una preparación véase el Intermedio 32, 170 mg, 0,492 mmol) a una solución de (*S*)-1-(((1-acetilpiperidin-3-il)metil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbaldehído (Intermedio 135) (100 mg, 0,246 mmol) en DCM (5 ml) y la solución resultante se agitó durante la noche bajo  $N_2$ . Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (156 mg, 0,738 mmol) la suspensión resultante se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se solubilizó con MeOH y se cargó sobre un cartucho SCX de 10 g. El cartucho se eluyó con MeOH, seguido de amoníaco metanólico 2M. Las fracciones básicas se evaporaron a vacío hasta sequedad y los residuos se purificaron por MDAP (HPH procedimiento B). Las fracciones que contenían producto se evaporaron a vacío por destilación azeotrópica con EtOH dando un aceite incoloro. Los residuos se disolvieron en DCM (1 ml) y se añadió HCl 1 M en dietil éter con agitación. La suspensión resultante se evaporó a vacío dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. El rendimiento total de la reacción fue 53 %.

CLEM (Sistema C):  $t_{RET} = 0,52$  min,  $MH^+ = 564$

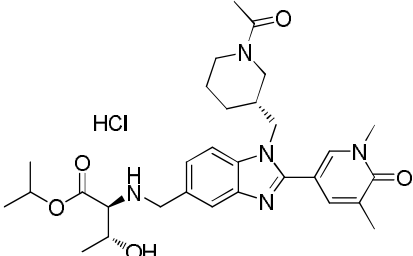
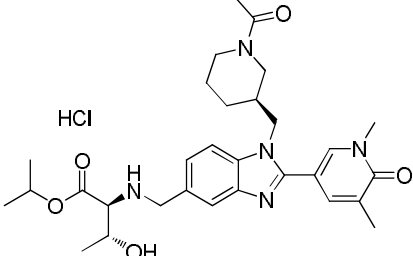
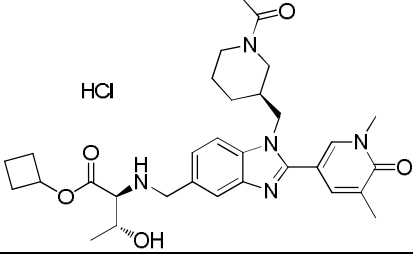
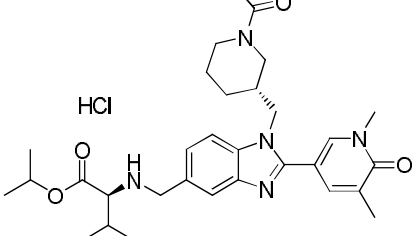
Los siguientes Ejemplos se prepararon de una forma similar al Ejemplo 294:

**Ejemplo 295:** 2-(((1-(((*S*)-1-acetilpiperidin-3-il)metil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2*S*,3*R*)-terc-butilo, clorhidrato (preparado a partir de: Intermedio 135 y clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2*S*,3*R*)-terc-butilo (disponible comercialmente)) Sistema C, 0,54 min,  $MH^+ = 566$ , Rendimiento: 69 mg, 42 %

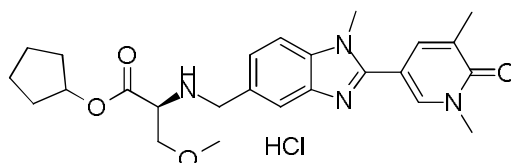




(continuación)

<p><b>Ejemplo 296:</b> 2-(((1-(((S)-1-acetilpiperidin-3-il)metil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo, clorhidrato (preparado a partir de: Intermedio 135 e Intermedio 31) Sistema C, 0,50, MH<sup>+</sup> = 552, Rendimiento: 20 mg, 13 %</p>	
<p><b>Ejemplo 297:</b> 2-(((1-(((R)-1-acetilpiperidin-3-il)metil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo, clorhidrato (preparado a partir de: Intermedio 136 e Intermedio 31) Sistema I, 0,51 min, MH<sup>+</sup> = 552, Rendimiento: 78 mg, 48 %</p>	
<p><b>Ejemplo 298:</b> 2-(((1-(((R)-1-acetilpiperidin-3-il)metil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-ciclobutilo, clorhidrato (preparado a partir de: Intermedio 136 e Intermedio 32) Sistema I, 0,54 min, MH<sup>+</sup> = 564, Rendimiento: 34 mg, 22 %</p>	
<p><b>Ejemplo 299:</b> 2-(((1-(((S)-1-acetilpiperidin-3-il)metil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-isopropilo, clorhidrato (preparado a partir de: Intermedio 135 e Intermedio 12) Sistema C, 0,56 min, MH<sup>+</sup> = 550, Rendimiento: 126 mg, 79 %</p>	

**Ejemplo 300:** 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-metoxipropanoato de (S)-ciclopentilo, clorhidrato



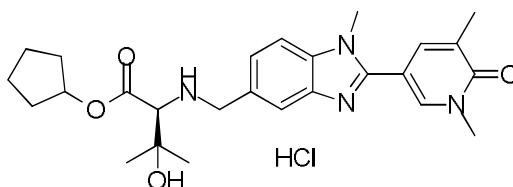
5

10

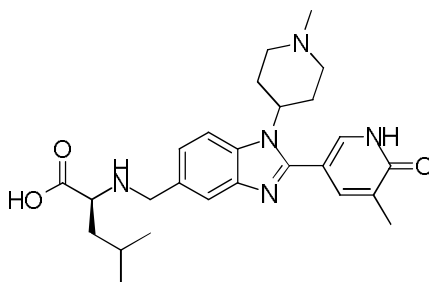
15

20

Se disolvió 2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (102 mg, 0,363 mmol, Intermedio 273) en DCM (5 ml) y se trató con clorhidrato de 2-amino-3-metoxipropanoato de (S)-ciclopentilo (162 mg, 0,725 mmol, Intermedio 196) y trietilamina (0,151 ml, 1,088 mmol). A la solución agitada se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (384 mg, 1,813 mmol). La mezcla se agitó a continuación durante 18 horas bajo nitrógeno. Se añadió bicarbonato de sodio saturado (15 ml) a continuación a la mezcla y se agitó durante 15 min. Las fases se separaron entonces, la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (10 ml x 2) y los orgánicos reunidos se secaron con una frita hidrófoba. El disolvente se eliminó entonces a vacío. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se cargó sobre un cartucho de 10g de sílice y eluyó usando el siguiente procedimiento: 0 % de acetato de etilo durante 2 volúmenes de columna, 0-25 % de etanol/acetato de etilo durante 10 volúmenes de columna luego 25 % de etanol/acetato de etilo durante 5 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se reunieron y el disolvente se eliminó a vacío produciendo 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-metoxipropanoato de (S)-ciclopentilo como un aceite incoloro. La muestra se disolvió en una cantidad mínima de dietil éter y luego se trató con unas gotas de ácido clorhídrico 1M en dietil éter y el disolvente y el HCl se eliminaron a vacío. Esto proporcionó el compuesto del epígrafe (68 mg, 0,139 mmol, 38,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 0,94 min, MH<sup>+</sup> = 453.

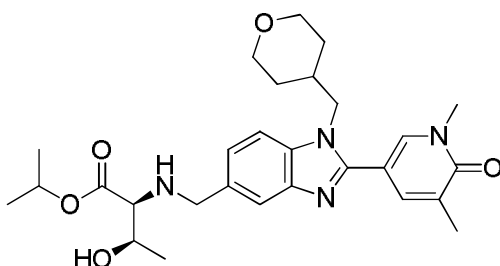
**Ejemplo 301: 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-3-metilbutanoato de (*S*)-ciclopentilo, clorhidrato**

Se disolvió 2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbaldehído (100 mg, 0,355 mmol, Intermedio 273) en DCM (5 ml) y se trató con clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-3-metilbutanoato de (*S*)-ciclopentilo (110 mg, 0,463 mmol, Intermedio 51) y trietilamina (0,148 ml, 1,066 mmol) y se agitó durante 2 horas. Se añadió a continuación triacetoxiborohidruro de sodio (377 mg, 1,777 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Después de este tiempo, se añadieron otros 3 equivalentes de triacetoxiborohidruro de sodio (377 mg, 1,777 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla se añadió bicarbonato de sodio (25 ml) y la reacción se agitó durante 15 min. Las fases se separaron entonces y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (2 x 10 ml) y los orgánicos reunidos y se secaron usando una frita hidrófoba. El disolvente se eliminó entonces a vacío y el residuo se disolvió en un mínimo de diclorometano. La solución se cargó entonces en un cartucho Biotage SNAP de 10g y se realizó una cromatografía automatizada usando el siguiente procedimiento: 0 % de acetato de etilo durante 2 volúmenes de columna, 0-25 % de etanol en acetato de etilo durante 10 volúmenes de columna, 25 % de etanol durante 5 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se reunieron entonces y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió entonces en un mínimo de diclorometano y luego se cargó en un cartucho Biotage SNAP de 10g y se realizó una cromatografía automatizada usando el siguiente procedimiento: 15 % de etanol en acetato de etilo durante 2 volúmenes de columna, 15-40 % de etanol en acetato de etilo durante 10 volúmenes de columna, 40 % de etanol en acetato de etilo durante 5 volúmenes de columna. El residuo se disolvió entonces en dimetil sulfóxido (0,4 ml) y diclorometano (0,4 ml) y se purificó por autopurificación dirigida a masas a alto pH. Las fracciones apropiadas se reunieron entonces y el disolvente se eliminó a vacío. Esto proporcionó 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-3-metilbutanoato de (*S*)-ciclopentilo (26,5 mg, 0,057 mmol, 15,98 % de rendimiento) como un aceite amarillo. El aceite se disolvió entonces en dietil éter y se añadieron unas gotas de HCl 1M en dietil éter y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (26,5 mg, 0,053 mmol, 14,82 % de rendimiento) como un sólido blanco. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,95$  min,  $MH^+ = 467$ .

**Ejemplo 302: Ácido (*S*)-4-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)pentanoico, clorhidrato**

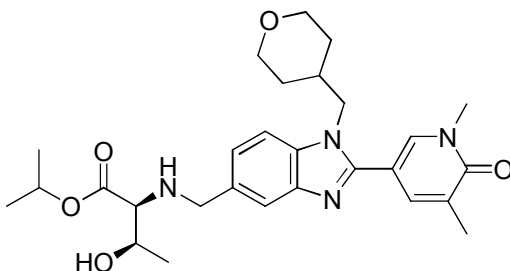
A una solución de 4-metil-2-(((2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)pentanoato de (*S*)-ciclopentilo (Para una preparación véase el Ejemplo 2, 17 mg, 0,032 mmol) en Metanol (1 ml) y THF (1 ml) se añadió solución acuosa 1M de hidróxido de litio (0,032 ml, 0,032 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se continuó agitando durante tres días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante dos días. Se añadió más solución acuosa 1M de hidróxido de litio (0,16 ml, 0,16 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante la noche. La muestra se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en agua (5 ml) y se cargó sobre un cartucho Isolute 103. El cartucho se lavó con agua y luego eluyó con metanol. Las fracciones de metanol se reunieron y soplaron bajo una corriente de nitrógeno dando el compuesto del epígrafe (13 mg). CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,57$  min;  $MH^+ = 466$ .

**Ejemplo 303: 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-3-metilbutanoato de (2*S*,3*R*)-isopropilo**



Una mezcla de 2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (para un ejemplo de preparación véase el Intermedio 116, 10,0 g, 27,4 mmol), clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-  
 5 butanoato de (2S,3R)-isopropilo (para un ejemplo de preparación véase el Intermedio 31a, 10,82 g, 54,7 mmol) y trietilamina (6,92 g, 9,54 ml, 68,4 mmol) en DCM (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (17,4 g, 82 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se vertió sobre bicarbonato de sodio saturado (300 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los orgánicos reunidos se secaron y evaporaron. El residuo se sometió a  
 10 cromatografía usando un gradiente de 2,5-MeOH al 10 % en DCM dando el compuesto del epígrafe (11,57 g, 22,66 mmol, 83 % de rendimiento), como una espuma incolora. CLEM (Sistema J):  $t_{RET} = 0,87$  min;  $MH^+$  511. RMN de  $^1H$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,06 – 1,26 (m, 13 H), 1,90 – 2,02 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 2,20 – 2,41 (m, 1 H), 3,00 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1 H), 3,05 – 3,16 (m, 2 H), 3,56 (s, 3 H), 3,66 (d,  $J = 1,32$  Hz, 1 H), 3,76 – 3,86 (m, 1 H), 3,90 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1 H), 4,26 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 4,67 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1 H), 4,93 (sept,  $J = 6,2$  Hz, 1 H), 7,22 (dd,  $J = 8,3, 1,2$  Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H),  
 15 7,61 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1 H), 7,73 (dd,  $J = 2,3, 1,1$  Hz, 1 H), 8,12 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H).

Procedimiento alternativo para la preparación del Ejemplo 303: 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-  
 butanoato de (2S,3R)-isopropilo



(3-Nitro-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)metanol

Se suspendieron (4-fluoro-3-nitrofenil)metanol (2,4 g, 14,02 mmol) y (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (2,423 g, 21,04 mmol) en agua (30 ml) y se añadió carbonato de potasio (2,52 g, 18,23 mmol), a continuación la mezcla se agitó a 80 °C durante 24h, luego se dejó enfriar mientras se agitaba. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (50 ml), se secó y se evaporó a vacío dando el compuesto del epígrafe (3,60 g, 13,52 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido amarillo oscuro. CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 0,82$  min;  $MH^+$  267. El compuesto del epígrafe se usó en la etapa siguiente sin purificación.  
 25

(3-Amino-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)metanol

Se disolvió (3-nitro-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)metanol (48 g, 180 mmol) en etanol (400 ml) y se sometió a hidrogenación sobre Pd/C 5 % en peso (3 g, 28,2 mmol) a presión atmosférica durante 18 horas, luego se filtró la mezcla a través de Celite bajo nitrógeno y el filtrado se evaporó a vacío dando el compuesto del epígrafe (50 g, 212 mmol, 117 % de rendimiento) como aceite color pardo oscuro. CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 0,62$  min;  $MH^+$  237. El producto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior.  
 30

5-(5-(Hidroximetil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2-(1H)-ona

Se suspendió (3-amino-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)metanol (50 g, 190 mmol) en agua (500 ml) y se añadieron 1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (31,7 g, 209 mmol) y bromuro de cetilpiridinio (14,64 g, 38,1 mmol), luego se agitó la mezcla intensamente durante la noche. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 300 ml) y los orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (500 ml), luego se secaron y se evaporaron dando un sólido color pardo oscuro. Este se suspendió en EtOAc (500 ml) y se calentó hasta reflujo durante 2h, luego se enfrió y el producto se recogió por filtración. El producto bruto se volvió a suspender en EtOAc (500 ml) y se calentó hasta reflujo de nuevo, luego se enfrió en un baño de hielo y el producto se recogió por filtración y se lavó con éter (300 ml) dando un sólido color pardo (64 g). La CLEM mostró producto limpio, pero el espectro de RMN mostró la presencia de 0,2 eq de la sal de cetilpiridinio que quedaban en el producto. Se llevó a la etapa siguiente sin purificación. El compuesto del epígrafe  
 40

tenía una pureza de 90 % peso. CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 0,66$  min;  $MH^+ 368$ .

2-Amino-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo, clorhidrato

Se añadió AcCl (96 ml, 1343 mmol) gota a gota a 2-propanol (500 ml, 6490 mmol) y la mezcla se agitó a continuación durante 20 min antes de la adición de ácido (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-butanoico (40 g, 336 mmol). La suspensión

resultante se calentó hasta reflujo durante la noche, luego se enfrió y se evaporó a vacío dando un aceite incoloro. Este se trituró con éter (300 ml) y el producto se recogió por filtración dando 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo como un sólido incoloro.

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,49 (s ancho, 3H), 5,66 (s ancho, 1H), 4,99 (td,  $J=6,24, 12,47$  Hz, 1H), 4,09 (s ancho, 1H), 3,80 (d,  $J=4,16$  Hz, 1H), 1,17-1,29 (m, 9H)

2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído

Se disolvió 5-(5-(hidroximetil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (64 g, 122 mmol) en DCM (600 ml) y se añadió dióxido de manganeso (42,4 g, 488 mmol), luego se calentó la mezcla a reflujo durante 18h. La CLEM mostró conversión completa y la mezcla se filtró y el sólido se lavó con DCM. El filtrado se evaporó a vacío dando una goma color pardo, que se disolvió en DCM (100 ml) y se cargó sobre una columna de sílice de 340 g, luego eluyó con 0-50 % de EtOH/EtOAc y las fracciones que contenía producto se evaporaron a vacío dando un sólido color pardo. Este se trituró con éter (200 ml) y el sólido se recogió por filtración, luego se suspendió en EtOAc (300 ml) y se calentó hasta reflujo durante 1h, luego se enfrió en un baño de hielo y el producto se recogió por filtración dando 2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (42,5 g, 116 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido color arena. CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 0,74$  min;  $MH^+ 366$ . El filtrado se evaporó a vacío y el residuo se trituró en EtOAc (50 ml) a reflujo durante 30 min, luego se enfrió y se filtró dando una porción adicional del producto (3 g) como un sólido beige, RMN coherente con el aldehído deseado. La pureza del compuesto del epígrafe fue 80 % peso.

2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo

Se disolvieron 2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (42 g, 115 mmol) y clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo (34,1 g, 172 mmol) en DCM (500 ml), a continuación se añadió  $Et_3N$  (48,1 ml, 345 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (73,1 g, 345 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24h. La mezcla se añadió a 1,5 litros de solución saturada de bicarbonato de sodio en un matraz cónico de 5 litros y se agitó intensamente durante 1 hora, luego se separó la fase orgánica, la acuosa se extrajo con DCM (500 ml) y los orgánicos reunidos se lavaron con agua (500 ml) y salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío dando una espuma color pardo. El producto bruto se disolvió en DCM (200 ml) y se cargó sobre una columna de sílice de 750 g, luego eluyó con 0-30 % de EtOH/EtOAc y las fracciones que contenían producto limpias se evaporaron a vacío dando 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo (51 g, 100 mmol, 87 % de rendimiento) como una espuma beige. CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 0,86$  min;  $MH^+ 511$ . RMN de  $^1H$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,06 – 1,26 (m, 13 H), 1,90 – 2,02 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 2,20 – 2,41 (m, 1 H), 3,00 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1 H), 3,05 – 3,16 (m, 2 H), 3,56 (s, 3 H), 3,66 (d,  $J = 1,32$  Hz, 1 H), 3,76 – 3,86 (m, 1 H), 3,90 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1 H), 4,26 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 4,67 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1 H), 4,93 (sept,  $J = 6,2$  Hz, 1 H), 7,22 (dd,  $J = 8,3, 1,2$  Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,61 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1 H), 7,73 (dd,  $J = 2,3, 1,1$  Hz, 1 H), 8,12 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H).

Preparación de la sal edisilato del Ejemplo 303 (sin iniciador): 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo, sal de ácido 1,2-etanodisulfónico.

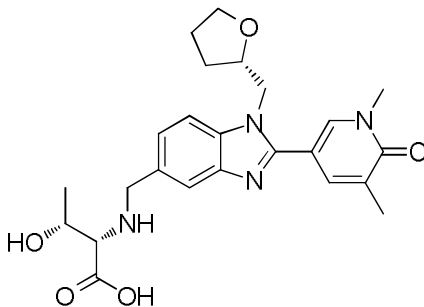
A un tubo de centrifuga se añadió 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo (Para una preparación véase el Ejemplo 303, 100 mg, 0,196 mmol) e isopropanol (1,35 ml). La mezcla agitada se calentó hasta 40 °C y se añadió una solución de ácido etano-1,2-disulfónico (44,7 mg, 0,235 mmol) en isopropanol (557  $\mu$ l). La mezcla se agitó a 40 °C durante 15 hr. Después de este tiempo, se formó un sólido. La reacción se extrajo de la centrifuga, se enfrió directamente hasta 24 °C y se agitó durante 6 h. Después de este tiempo, la suspensión se filtró y se secó a vacío durante 5 min. El sólido, transferido a un vial se secó adicionalmente en el horno de vacío a 40 °C durante 3 días proporcionando 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo, sal de ácido 1,2-etanodisulfónico (91 mg, 66,3 % de rendimiento) como un sólido blanco cristalino. RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9,61 (1H, s ancho), 9,29 (1H, s ancho), 8,35 (1H, s ancho), 8,02 (1H, d,  $J=8,6$  Hz), 7,92 (1H, s), 7,82 - 7,75 (1H, m), 7,58 (1H, d,  $J=8,6$  Hz), 4,94 (1H, spt,  $J=6,2$  Hz), 4,46 - 4,34 (4H, m), 4,05 (1H, quin,  $J=6,4$  Hz), 3,77 - 3,69 (2H, m), 3,66 (1H, s ancho), 3,59 (3H, s), 3,17 - 3,08 (2H, m), 2,66 (4H, s), 2,13 (3H, s), 2,06 - 1,93 (1H, m), 1,31 - 1,16 (13H, m). CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 0,88$  min;  $MH^+ 511$ .

Preparación de la sal edisilato del Ejemplo 303 (con iniciador): 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo, sal de ácido 1,2-etanodisulfónico.

A un reactor EasyMax de 400 ml se añadió 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo (para una preparación ejemplo véase el Ejemplo 303 (procedimiento alternativo))(10 g, 19,58 mmol) e isopropanol (135 ml). En un matraz aparte se preparó una solución de ácido etano-1,2-disulfónico (4,47 g, 23,50 mmol) en isopropanol (28 ml) calentado a 40 °C y se filtró.

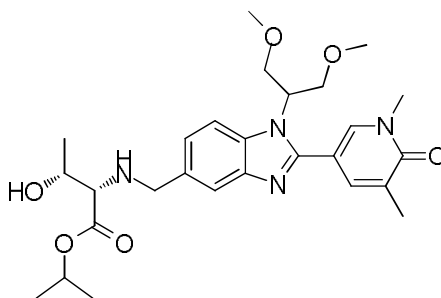
A la solución de 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo (para una preparación ejemplo véase el Ejemplo 303 (procedimiento alternativo), agitada a 250 rpm se añadió 40 % de la solución de ácido etano-1,2-disulfónico (11,2 ml). Se añadió un iniciador de 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo (para una preparación ejemplo véase la anterior "Preparación de la sal edisilato del Ejemplo 303 (sin iniciador)") (131 mg) se añadió y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1,5 h. Después de este tiempo, se añadió gota a gota durante 6 horas el resto de solución al 60 % del ácido etano-1,2-disulfónico (16,8 ml). Al completarse la adición de solución de ácido etano-1,2-disulfónico la mezcla se enfrió lentamente hasta 20 °C durante 3,5 h y se agitó durante otras 11 h a TA. La suspensión resultante se filtró con un vaso filtrante y papel de filtro, saliendo el filtrado transparente. La torta del filtro se lavó con IPA (2 x 20 ml y 10 ml) y luego se secó con vacío proporcionando la torta de filtro húmeda (24,06 g). Los sólidos se recogieron y se secaron en un horno de vacío (44 °C) durante 22 h proporcionando el compuesto del epígrafe (11,337 g, 16,02 mmol, 82 % de rendimiento) como un sólido cristalino blanco. CLEM (Sistema D):  $t_{RET} = 0,88$  min;  $MH^+ 511$ .

**Ejemplo 304: Ácido (2S,3R)-2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(((S)-tetrahydrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoico**



Se disolvió 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(((S)-tetrahydrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-(S)-tetrahydrofuran-3-ilo (Para una preparación véase el Ejemplo 224, 190 mg, 0,362 mmol) en THF (3 ml) y metanol (3 ml). Se disolvió hidróxido de litio (26,0 mg, 1,087 mmol) en agua (1 ml) y se añadió la solución. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 40 °C. Se añadió ácido clorhídrico 2M (0,543 ml, 1,087 mmol) y los disolventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua (1 ml) y DMSO (0,8 ml), la solución se filtró y se purificó por MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se suspendió en THF (3 ml) y se añadió HCl 2 M (0,2 ml). Los disolventes se eliminaron bajo una corriente de nitrógeno. La muestra se disolvió en agua (0,7 ml) y DMSO (0,7 ml) y se purificó por MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se soplaron bajo una corriente de nitrógeno y los residuos resultantes se trataron con THF (4 ml) e hidróxido de sodio 2 M (0,04 ml). Los disolventes se soplaron bajo una corriente de nitrógeno. La muestra se disolvió en acetato de etilo, se filtró y el sólido que se aisló durante la filtración se disolvió en agua y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua (0,8 ml) y se purificó por MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se soplaron bajo una corriente de nitrógeno proporcionando el compuesto del epígrafe (16 mg) como un sólido blanco. CLEM (Sistema J):  $t_{RET} = 0,54$  min;  $MH^+ 455$ .

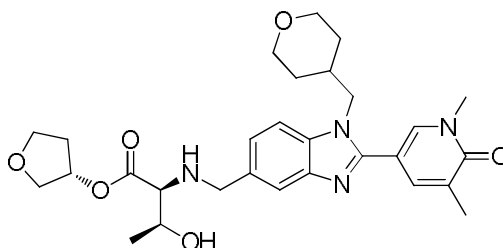
**Ejemplo 305: 2-(((1-(1,3-Dimetoxipropan-2-il)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo**



A una mezcla de 1-(1,3-dimetoxipropan-2-il)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (para un ejemplo de preparación véase el Intermedio 224, 6,3 g, 17,05 mmol) y clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo (para un ejemplo de preparación véase el Intermedio 31a, 6,74 g, 34,1 mmol)

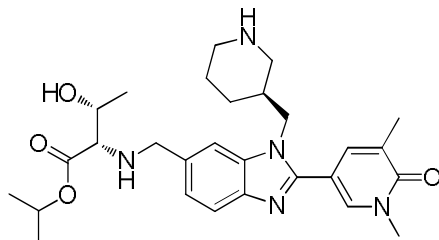
5 en diclorometano (DCM) (200 ml) se añadió trietilamina (5,94 ml, 42,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (10,84 g, 51,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se volvió a extraer con diclorometano (2 x 100 ml) y las fases orgánicas se reunieron, se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron bajo presión reducida. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por cromatografía en columna (sílice) usando un gradiente de 0-5 % metanol en diclorometano. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron bajo presión reducida. La muestra se purificó por HPLC (columna C18 Xselect CSH, eluida usando agua/acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 % como modificador) y las fracciones se evaporaron bajo presión reducida dando material aislado (5,7 g). Se separaron 2,1 g de material para posteriores reacciones. El material restante (3,6 g), una goma incolora, se secó en un horno de vacío durante 3 noches tras lo cual se convirtió en un vidrio raspable. Se retiró todo el material posible del matraz y se devolvió a un horno de vacío durante otras dos 2 noches dando el compuesto del epígrafe (3,2 g, 6,22 mmol). CLEM (Sistema J):  $t_{RET} = 0,92$  min;  $MH^+$  515. RMN de  $^1H$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,11 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3 H), 1,19 (d,  $J = 6,1$  Hz, 6 H), 2,09 (s, 3 H), 3,00 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1 H), 3,16 (d,  $J = 1,5$  Hz, 6 H), 3,54 (s, 3 H), 3,65 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1 H), 3,70 – 3,86 (m, 3 H), 3,91 (d,  $J = 13,0$  Hz, 1 H), 3,96 – 4,07 (m, 2 H), 4,70 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1 H), 4,78 – 4,86 (m, 1 H), 4,94 (sept,  $J = 6,2$  Hz, 1 H), 7,18 (dd,  $J = 8,4, 1,3$  Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,67 – 7,70 (s, 1 H), 7,72 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1 H), 8,05 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H).

**Ejemplo 306:** 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3S)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo



20 A una solución agitada de 2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (0,438 mmol, 160 mg) (para un ejemplo de preparación véase el Intermedio 116) y clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2S,3S)-(S)-tetrahidrofuran-3-ilo (98,8 mg, 0,525 mmol) (para un ejemplo de preparación véase el Intermedio 40) en DCM (5 ml) se añadió trietilamina (0,182 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (278 mg, 1,374 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se dejó reposar durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y  $NaHCO_3$  acuoso saturado. La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas se reunieron y se concentraron a vacío dando un aceite color pardo. El aceite se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:EtOH (3 – 25 %). Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío dando el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. El rendimiento total de la reacción fue 46 %. CLEM (Sistema C):  $t_{RET} = 0,45$  min,  $MH^+ = 539$ .

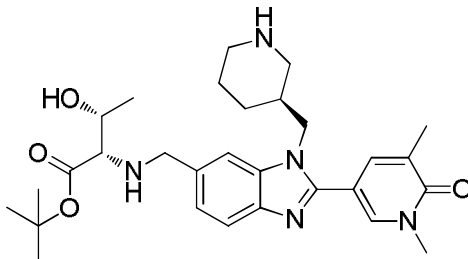
**Ejemplo 307:** 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((S)-piperidin-3-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo



35 Se añadió HCl 5-6N en isopropanol (0,2 ml) a una solución de 3-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(((2S,3R)-3-hidroxi-1-isopropoxi-1-oxobutan-2-il)amino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (para una preparación véase el Intermedio 267, 31,4 mg, 51,5mmol), en isopropanol (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche (17 horas). Se añadió HCl 5-6N en isopropanol (0,8 ml) a la mezcla de reacción y la solución resultante se agitó durante 5 horas. Los volátiles se eliminaron bajo una corriente de nitrógeno y la mezcla se purificó por MDAP (Procedimiento B). Se reunieron las fracciones, los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el producto bruto se cargó en un cartucho SCX preequilibrado de 2 g, eluyó con 3CV de metanol y 3CV de amoníaco 2M en metanol. Las fracciones básicas se reunieron y volátiles se eliminaron bajo presión reducida proporcionando un aceite amarillo. El aceite se purificó por MDAP (Procedimiento B). Las fracciones relevantes se reunieron y los volátiles se eliminaron a presión reducida dando el compuesto del epígrafe (15,5 mg) como un sólido traslúcido/blanco.

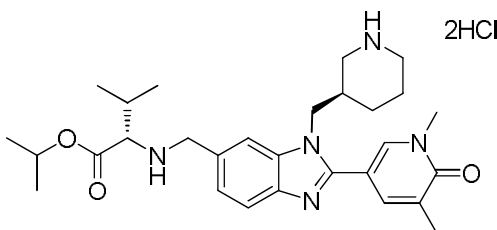
CLEM (Sistema J):  $t_{RET} = 0,79$  min;  $MH^+ 510$

**Ejemplo 308: 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((S)-piperidin-3-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-terc-butilo**



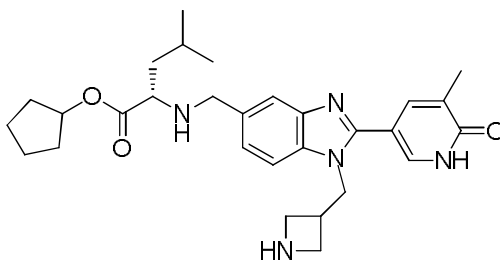
- 5 Se añadió HCl 5-6N en isopropanol (0,2 ml) a una solución de 3-((6-(((2S,3R)-1-(terc-butoxi)-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il)amino)metil)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (para una preparación véase el Intermedio 268, 21 mg, 33,7mmol) en isopropanol (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche (17 horas). Se añadió HCl 5-6N en isopropanol (0,8 ml) a la mezcla resultante y la solución resultante se agitó durante 5 horas. Los volátiles se eliminaron usando una unidad de soplado y la mezcla se purificó por MDAP (Procedimiento B). Se reunieron las fracciones, los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el producto bruto se cargó en un cartucho SCX preequilibrado de 2 g, eluyó con 3CV de metanol y 3CV de amoníaco 2M en metanol. Las fracciones básicas se reunieron y los volátiles se eliminaron a presión reducida proporcionando un aceite amarillo. Este aceite se purificó por MDAP (Procedimiento B). Las fracciones relevantes se reunieron y los volátiles se eliminaron a presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe (13,5 mg) como un sólido traslúcido/blanco. CLEM (Sistema J):  $t_{RET} = 0,85$  min;  $MH^+ 524$ .

**Ejemplo 309: Diclorhidrato de 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((R)-piperidin-3-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-isopropilo**



- 20 Se añadió HCl 5M en IPA (1 ml, 5,00 mmol) a 3-((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(((S)-1-isopropoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (para una preparación véase el Intermedio 269, 56 mg, 0,092 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 21 hr. La solución se evaporó bajo presión reducida obteniendo el producto bruto (51,5 mg) como un sólido amarillo. La muestra se disolvió en MeOH 1 ml y se purificó por MDAP (procedimiento B). El disolvente se secó dando 37 mg de un aceite amarillo. El aceite se secó en el horno de vacío durante la noche. El sólido (28 mg) se suspendió seguidamente en EtOH:ACN 1:1 2 ml y se vertió en 80  $\mu$ l de HCl en Et<sub>2</sub>O 1 M en. Los volátiles se eliminaron a vacío obteniendo el compuesto del epígrafe (35 mg) como un sólido amarillo. CLEM (Sistema J):  $t_{RET} = 1,02$  min;  $MH^+ 508$ .

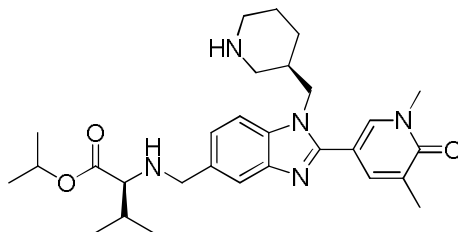
**Ejemplo 310: 2-(((1-(Azetidín-3-ilmetil)-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-4-metilpentanoato de (S)-ciclopentilo**



- 30 Se cargó un matraz de fondo redondo con 3-((5-(((1-(ciclopentiloxi)-4-metil-1-oxopentan-2-il)amino)metil)-2-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)azetidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Intermedio 270, 60 mg, 0,099 mmol), 1,4-dioxano (10 ml) y TFA (0,5 ml, 6,49 mmol). Se tapó el recipiente y se agitó a temperatura

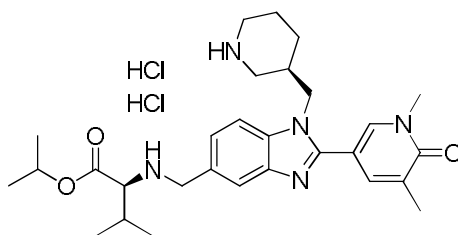
ambiente durante 2 días. Los volátiles se eliminaron a vacío dando un aceite amarillo. El aceite se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó MDAP (Procedimiento B). El disolvente se evaporó a vacío dando el compuesto del epígrafe (34 mg, 0,067 mmol, 67,9 % de rendimiento). CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,93$  min;  $MH^+ = 506$ .

5 **Ejemplo 311: 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((R)-piperidin-3-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-isopropilo**



Una solución de HCl 5M en IPA (10 ml, 50,0 mmol) se añadió a 3-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(((S)-1-isopropoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (180 mg, 0,296 mmol) (para un ejemplo de preparación véase el Intermedio 272) y la solución resultante se agitó durante 1 h y se detuvo la agitación durante el fin de semana. La mezcla de reacción se evaporó a vacío hasta una goma color pardo, se disolvió en MeOH y se cargó sobre un cartucho SCX de 5 g. El cartucho se eluyó con MeOH (50 ml) seguido de amoníaco metanólico 2M (25 ml). Las fracciones básicas se evaporaron a vacío hasta sequedad y se purificaron por MDAP (N31339-85-1, fórmico, procedimiento A). Las fracciones que contenían producto limpias se añadieron a HCl acuoso 2 M (5 ml) y se evaporaron a vacío hasta un sólido blanco. Se disolvió N31339-85-A1 en MeOH y se cargó sobre un cartucho SCX de 5 g. El cartucho se eluyó con MeOH (20 ml), seguido de amoníaco metanólico 2M (15 ml). Las fracciones básicas se evaporaron a vacío dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. El rendimiento total de la reacción fue 67 %. CLEM (Sistema C):  $t_{RET} = 0,48$  min,  $MH^+ = 508$ .

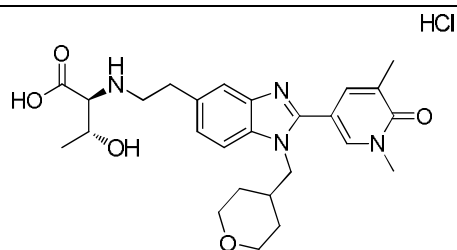
Ejemplo 312: 2-(((2-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((R)-piperidin-3-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-isopropilo, diclorhidrato



Se disolvió 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((R)-piperidin-3-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-isopropilo (véase para una preparación el Ejemplo 311) (96 mg, 0,189 mmol) en DCM (2 ml) y se añadió con agitación HCl 1M en dietil éter (0,5 ml, 0,500 mmol). La suspensión resultante se evaporó a vacío dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. El rendimiento total de la reacción fue 97 %. CLEM (Sistema C):  $t_{RET} = 0,48$  min,  $MH^+ = 508$ .

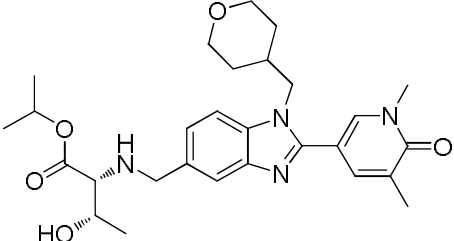
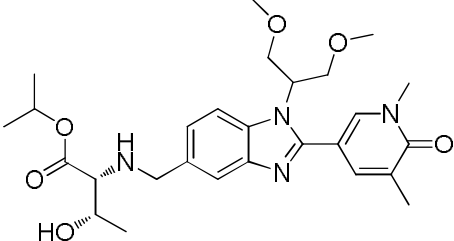
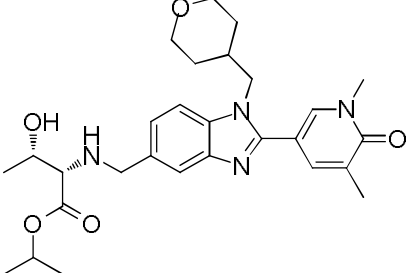
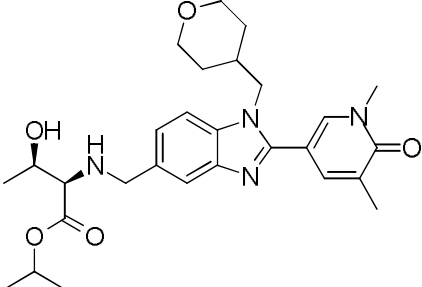
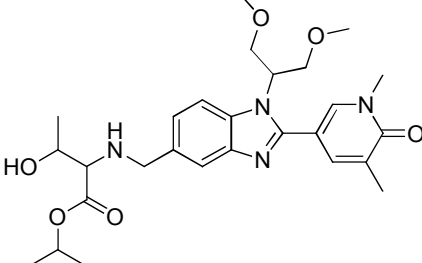
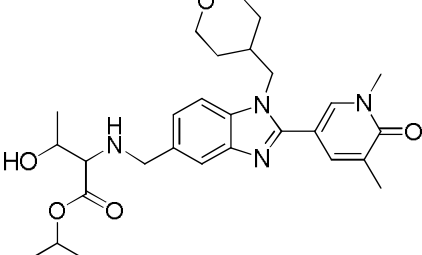
El Ejemplo siguiente se preparó de una forma similar al Ejemplo 17:

**Ejemplo 313:** clorhidrato de ácido (2S,3R)-2-((2-(2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)etil)amino)-3-hidroxi-butanoico (preparado a partir de: Ejemplo 290) Sistema D, 0,56 min,  $MH^+ = 483$ , Rendimiento 10 mg, 38 %.

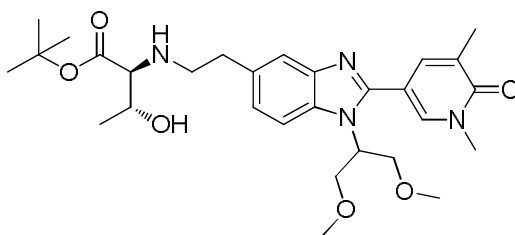


Los siguientes Ejemplos se prepararon de una forma similar al Ejemplo 95:



<p><b>Ejemplo 314:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>R</i>,3<i>S</i>)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 116 e Intermedio 287) Sistema E, 3,07 min, MH<sup>+</sup> = 511, Rendimiento 78 mg, 11 %.</p>	
<p><b>Ejemplo 315:</b> 2-(((1-(1,3-dimetoxipropan-2-il)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>R</i>,3<i>S</i>)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 224 e Intermedio 287) Sistema E, 3,15 min, MH<sup>+</sup> = 515, Rendimiento 85 mg, 30 %.</p>	
<p><b>Ejemplo 316:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>S</i>,3<i>S</i>)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 116 e Intermedio 288) Sistema D, 0,84 min, MH<sup>+</sup> = 511, Rendimiento 61,8 mg, 56 %.</p>	
<p><b>Ejemplo 317:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2<i>R</i>,3<i>R</i>)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 116 e Intermedio 289) Sistema D, 0,85 min, MH<sup>+</sup> = 511, Rendimiento 78,3 mg, 71 %.</p>	
<p><b>Ejemplo 318:</b> 2-(((1-(1,3-dimetoxipropan-2-il)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 224 e Intermedio 290) Sistema F, 1,40 min, MH<sup>+</sup> = 515, Rendimiento 480 mg, 35 %.</p>	
<p><b>Ejemplo 319:</b> 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 116 e Intermedio 290) Sistema F, 1,33 min, MH<sup>+</sup> = 511, Rendimiento 449 mg, 33 %.</p>	

**Ejemplo 320:** 2-((2-(1-(1,3-Dimetoxipropan-2-il)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)etil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2*S*,3*R*)-terc-butilo



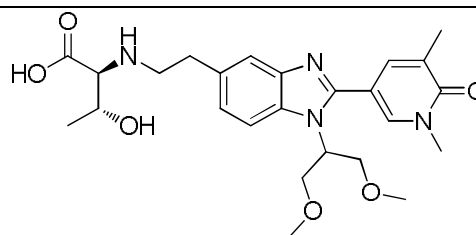
5 A una solución de 5-(1-(1,3-dimethoxypropan-2-yl)-5-(oxiran-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-1,3-dimethylpiridin-2(1H)-ona (para una preparación véase el Intermedio 291, 500 mg, 1,304 mmol) en THF (13 ml) se añadió BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (0,165 ml, 1,304 mmol) a 0 °C y la solución se agitó durante 15 min. A continuación se añadió a la mezcla de reacción trietilamina (0,545 ml, 3,91 mmol) seguido de clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-terc-butilo (304 mg, 1,434 mmol) y TsOH (248 mg, 1,304 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (276 mg, 1,304 mmol) y se continuó agitando durante otras 12 horas. Se añadió a la mezcla de reacción NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x2). Los orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron obteniendo el producto bruto. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa usando una columna kinetec8 (150\*30)mm 5µ, eluyendo con bicarbonato de amonio 5 mM (Ac)/ Acetonitrilo. Las fracciones apropiadas se liofilizaron obteniendo el compuesto del epígrafe 2-((2-(1-(1,3-dimethoxypropan-2-yl)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)etil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-terc-butilo (67 mg, 9,4 % de rendimiento). CLEM (Sistema E): t<sub>RET</sub> = 1,46 min; MH<sup>+</sup> 543.

15 Los siguientes Ejemplos se prepararon de una forma similar al Ejemplo 320:

<p><b>Ejemplo 321:</b> 2-((2-(1-(1,3-dimethoxypropan-2-yl)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)etil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo (preparado a partir de: Intermedio 291 e Intermedio 31a) Sistema E, 1,39 min, MH<sup>+</sup> = 529, Rendimiento 45 mg, 6,4 %</p>	
<p><b>Ejemplo 322:</b> 2-((2-(1-(1,3-dimethoxypropan-2-yl)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)etil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-ciclobutilo (preparado a partir de: Intermedio 291 e Intermedio 32) Sistema E, 1,50 min, MH<sup>+</sup> = 541, Rendimiento 46 mg, 6,3 %</p>	
<p><b>Ejemplo 323:</b> 2-((2-(2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)etil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-ciclobutilo (preparado a partir de: Intermedio 292 e Intermedio 32) Sistema E, 1,33 min, MH<sup>+</sup> = 537, Rendimiento 75 mg, 14 %</p>	

Los siguientes Ejemplos se prepararon de una forma similar al Ejemplo 71:

**Ejemplo 324:** ácido (2*S*,3*R*)-2-((2-(1-(1,3-dimetoxipropan-2-il)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)etil)amino)-3-hidroxi-butanoico (preparado a partir de: Ejemplo 320) Sistema E, 1,15 min, MH<sup>+</sup> = 487, Rendimiento 45 mg, 64 %

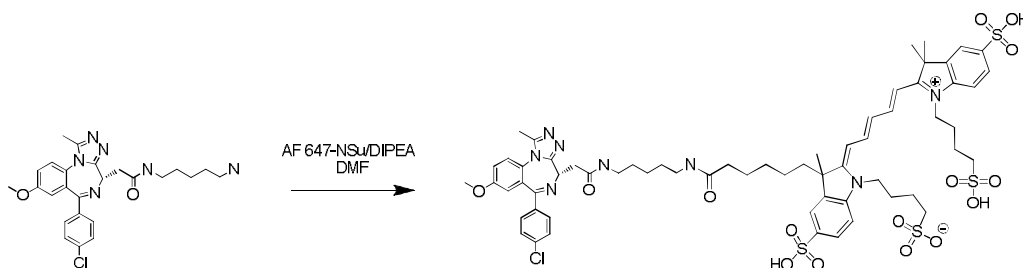


## DATOS BIOLÓGICOS

### Ensayo de Transferencia de Energía de Resonancia por Fluorescencia Resuelta en el Tiempo (TR-FRET)

Se valoró la unión usando un ensayo de transferencia de energía de resonancia por fluorescencia resuelta en el tiempo. Este utiliza una marca de purificación 6 His en el extremo N-terminal de las proteínas como epítipo para un anticuerpo anti-6 His con quelato de europio (PerkinElmer AD0111) que permite la unión de europio a las proteínas que actúa como fluoróforo donante. Se ha marcado un enlazador de alta afinidad de molécula pequeña de los bromodominios BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT con Alexa Fluor647 (Compuesto de referencia X) y este actúa como aceptor en la pareja FRET.

Compuesto de referencia X: 4-((*Z*)-3-(6-((5-(2-((4*S*)-6-(4-clorofenil)-8-metoxi-1-metil-4H-benzo[*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepin-4-il)acetamido)pentil)amino)-6-oxohexil)-2-((2*E*,4*E*)-5-(3,3-dimetil-5-sulfo-1-(4-sulfobutil)-3H-indol-1-ilo-2-il)penta-2,4-dien-1-iliden)-3-metil-5-sulfoindolin-1-il)butano-1-sulfonato)



A una solución de *N*-(5-aminopentil)-2-((4*S*)-6-(4-clorofenil)-8-metoxi-1-metil-4H-benzo[*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepin-4-il)acetamida (para una preparación véase el compuesto de referencia J, documento WO2011/054848A1, 1,7 mg, 3,53  $\mu$ mol) en DMF (40  $\mu$ l) se añadió una solución de AlexaFluor647-ONSu (2,16 mg, 1,966  $\mu$ mol) también en DMF (100  $\mu$ l). La mezcla se basificó con DIPEA (1  $\mu$ l, 5,73  $\mu$ mol) y se agitó durante una noche en un mezclador vortical. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El sólido se disolvió en acetonitrilo/agua/ácido acético (5/4/1, <1 ml) se filtró y se aplicó a una columna preparativa C18 Phenomenex Jupiter y se eluyó con el siguiente gradiente (A = ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, B = TFA al 0,1 % /acetonitrilo al 90 % /agua al 10 %): Caudal = 10 ml/min., AU = 20/10 (214 nm): 5-35 %, t = 0 min: B = 5 %; t = 10 min: B = 5 %; t = 100 min: B = 35 %; t = 115 min: B = 100 % (Grad sep.: 0,33 %/min)

El componente mayoritario se eluyó en el intervalo de 26-28 % de B pero parecía estar formado por dos picos. La fracción central (F1.26) que debía contener "ambos" componentes se analizó por HPLC analítica (Spherisorb ODS2, 1 a 35 % durante 60 minutos): único componente que eluye a 28 % de B. Las fracciones F1.25/26&27 se reunieron y se evaporaron hasta sequedad. Se transfirieron con DMF, se evaporaron hasta sequedad, se trituraron con éter seco y el sólido azul se secó durante una noche a t < 0,2 mbar: 1,54 mg.

HPLC analítica (Spherisorb ODS2, 1 a 35 % de B durante 60 min): MSM10520-1: [M+H]<sup>+</sup> (obs): 661,8/- que corresponde a M-29. Esto es igual a [(M+2H)/2]<sup>+</sup> para una masa calculada de 1320,984 que es M-29. Esta es una aparición habitual con el colorante Alexa Fluor 647 y representa una pérdida teórica de dos grupos metileno en las condiciones del espectrómetro de masas. Principio de ensayo: En ausencia de un compuesto competidor, la excitación del europio causa que el donante emita a  $\lambda$ 618nm que excita el compuesto que se une al bromodominio marcado con Alexa que conduce a una mayor transferencia de energía que puede medirse a  $\lambda$ 647nm. En presencia de una concentración suficiente de un compuesto que puede unir estas proteínas, la interacción se rompe conduciendo a una pérdida cuantificable de la transferencia de energía de resonancia por fluorescencia.

La unión de los compuestos de la invención a Bromodominios BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT se valoró usando proteínas mutadas para detectar la unión diferencial al Dominio de unión 1 (BD1) o Dominio de unión 2 (BD2) en el bromodominio. Estas mutaciones de residuos únicas en la cavidad interna de acetil lisina disminuye enormemente la afinidad del fluoroligando (Compuesto de referencia X) por el dominio mutado (>1000 veces selectivo por el dominio no mutado). Por tanto, en las condiciones de ensayo final, la unión del fluoroligando al dominio mutado no puede detectarse y, por consiguiente, el ensayo es adecuado para determinar la unión de compuestos al bromodominio no

mutado sencillo.

Producción de proteínas: Los bromodominios humanos recombinantes [(BRD2 (1-473) (Y113A) y (Y386A), BRD3 (1-435) (Y73A) y (Y348A) BRD4 (1-477) (Y97A) y (Y390A) y BRDT (1-397) (Y66A) y (Y309A)] se expresaron en células de *E. coli* (en el vector pET15b para BRD2/3/4 y en el vector pET28a para BRDT) con una marca 6-His en el extremo N-terminal. El sedimento de bromodominio marcado con His se resuspendió en HEPES 50 mM (pH 7,5), NaCl 300 mM, imidazol 10 mM y 1 µl/ml de cóctel inhibidor de proteasa y se extrajo de las células de *E. coli* usando ultrasonidos y se purificó usando una columna de alta resolución de níquel Sepharose, las proteínas se lavaron y luego eluyeron con un gradiente lineal de 0-500 mM de imidazol con tampón HEPES 50 mM (pH7,5), NaCl 150 mM, imidazol 500 mM, durante 20 volúmenes de columna. La purificación final se completó por columna de exclusión molecular Superdex 200 de calidad prep. La proteína purificada se almacenó a -80 °C en HEPES 20 mM pH 7,5 y NaCl 100 mM. La identidad de la proteína se confirmó por la huella de masas del péptido y el peso molecular previsto se confirmó por espectrometría de masas.

Protocolo para ensayos mutantes de bromodominio BRD2, 3, 4 y T, BD1 + BD2: Todos los componentes de ensayo se disolvieron en composición tampón de HEPES 50 mM pH 7,4, NaCl 50 mM, 5 % de glicerol, DTT 1 mM y CHAPS 1 mM. La concentración final de proteínas del bromodominio fue de 10 nM y el ligando Alexa Fluor647 estuvo en Kd. Estos componentes se mezclaron previamente y se añadieron 5 µl de esta mezcla de reacción a todos los pocillos que contenían 50 nl de diversas concentraciones de compuesto de ensayo o DMSO vehículo (0,5 % de DMSO final) en placas de microvaloración de bajo volumen de pocillos negros Greiner 384 y se incubaron en la oscuridad durante 30 minutos a ta. Se añadieron a todos los pocillos 5 µl de mezcla de detección que contenía una concentración final 1,5 nM de quelato anti-6 His europio y se llevó a cabo una incubación a oscuras adicional de al menos 30 minutos. Las placas se leyeron a continuación en un lector de placas Envision (λ<sub>ex</sub> = 317 nm, donante λ<sub>em</sub> = 615 nm; aceptor λ<sub>em</sub> = 665 nm; Dichroic LANCE dual). Las medidas de intensidad de fluorescencia resuelta en el tiempo se realizaron a ambas longitudes de onda de emisión y se calculó la relación aceptor/donante y se usó para el análisis de datos. Se normalizaron todos los datos a la media de 16 alto (control inhibidor – Ejemplo 11 del documento WO 2011/054846A1) y 16 bajo (DMSO) pocillos control en cada placa. Se aplicó entonces un ajuste a una curva de cuatro parámetros de la siguiente forma:

$$y = a + ((b - a) / (1 + (10^x / 10^c)^d))$$

Donde 'a' es el mínimo, 'b' es la pendiente de la curva, 'c' es la pCl<sub>50</sub> y 'd' es el máximo.

Resultados: Todos los ejemplos, con la excepción de los Ejemplos 82, 92, 93, 271, 286 y 304, se probaron en el ensayo anterior de BRD4 y se encontró que tenían una pCl<sub>50</sub> media en el intervalo de 4,5 a 8,0 en el ensayo de BRD4 BD1 y una pCl<sub>50</sub> media en el intervalo de 4,4 a 7,2 en el ensayo de BRD4 BD2, con la excepción de los Ejemplos 21, 24, 48, 60 y 302 que tenían una pCl<sub>50</sub> de <4,3 en el ensayo de BRD4 BD2. Se encontró que el Ejemplo 303 tenía una pCl<sub>50</sub> media de 7,3 en el ensayo de BRD4 BD1 y una pCl<sub>50</sub> media de 6,8 en el ensayo de BRD4 BD2. Se encontró que el Ejemplo 68 tenía una pCl<sub>50</sub> media de 6,6 en el ensayo de BRD4 BD1 y una pCl<sub>50</sub> media de 6,2 en el ensayo de BRD4 BD1. Se encontró que el Ejemplo 305 tenía una pCl<sub>50</sub> media de 7,3 en el ensayo de BRD4 BD1 y una pCl<sub>50</sub> media de 6,4 en el ensayo de BRD4 BD1. Se encontró que el Ejemplo 66 tenía una pCl<sub>50</sub> media de 6,7 en el ensayo de BRD4 BD1 y una pCl<sub>50</sub> media de 5,9 en el ensayo de BRD4 BD1. Se encontró que la sal edisilato del Ejemplo 303 tenía una pCl<sub>50</sub> media de 7,3 en el ensayo de BRD4 BD1 y una pCl<sub>50</sub> media de 6,6 en el ensayo de BRD4 BD1.

#### Medida de la producción inducida por LPS de MCP-1 de sangre completa

La activación de células monocíticas por agonistas de receptores tipo Toll tales como lipopolisacárido bacteriano (LPS) dio lugar a la producción de mediadores inflamatorios clave que incluyen MCP-1. Tales vías se consideran en gran medida primordiales para la patofisiología de una gama de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias. Se recoge sangre en un tubo que contiene heparina sódica (Leo Pharmaceuticals) (10 unidades de heparina/ml de sangre). Se prepararon placas de compuesto de 96 pocillos que contenían 1 µl de muestra de ensayo en DMSO al 100 % (dos réplicas en función de la variabilidad del donante). Se dispensaron 130 µl de sangre completa en cada pocillo de las placas de compuesto de 96 pocillos y se incubaron durante 30 min a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub>. Se añadieron 10 µl de lipopolisacárido (de *Salmonella typhosa*; L6386) constituido en PBS (200 ng/ml de concentración final de ensayo) a cada pocillo de las placas de compuesto. Las placas se taparon a continuación y se colocaron en el incubador de células primarias humidificado durante 18–24 horas a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub>. Se añadieron 140 µl de PBS a todos los pocillos de las placas de compuesto que contenían sangre. A continuación, se sellaron las placas y se centrifugaron durante 10 minutos a 2500 rpm. Se colocaron 25 µl del sobrenadante celular en una placa MSD de 96 pocillos prerrecubierta con anticuerpo de captura MCP-1 humano. Las placas se sellaron y colocaron en un agitador a 600 rpm durante 1 hora (ta). Se añaden 25 µl de anticuerpo MCP-1 anti-humano marcado con reactivo MSD SULFO-TAG™ a cada pocillo de la placa MSD (la solución madre 50X se diluyó 1:50 con Diluent 100, concentración final del ensayo es 1 µg/ml). Las placas se sellan de nuevo a continuación y se agitan durante otra hora antes de lavar con PBS. Se añaden entonces a cada pocillo 150 µl de tampón de lectura 2X MSD T (se diluyó la solución madre de tampón de lectura 4X MSD T 50:50 con agua desionizada) y se leyeron las placas en el MSD Sector Imager 6000. Se generaron curvas de concentración respuesta para cada compuesto a partir de los datos y se calculó un valor de pCl<sub>50</sub>.

Resultados: Todos los Ejemplos (con la excepción de los Ejemplos 2-11, 13, 15-36, 38-62, 65, 67, 69-79, 81-88, 90,

91, 93-94a, 95-99, 137-143, 145, 147, 150-156, 184-190, 192-210, 234-247, 271, 285-286, 288, 293, 301-302, 304, 310, 313 y 324) se probaron en el ensayo anterior y se encontró que tenían un valor de  $pCl_{50}$  media en el intervalo de 4,6 a 8,8. El Ejemplo 303 tenía una  $pCl_{50}$  media de 7,6. El Ejemplo 68 tenía una  $pCl_{50}$  media de 5,4. El Ejemplo 305 tenía una  $pCl_{50}$  media de 8,0. El Ejemplo 66 tenía una  $pCl_{50}$  media de 6,0. La sal edisilato del Ejemplo 303 tenía una  $pCl_{50}$  media de 7,5.

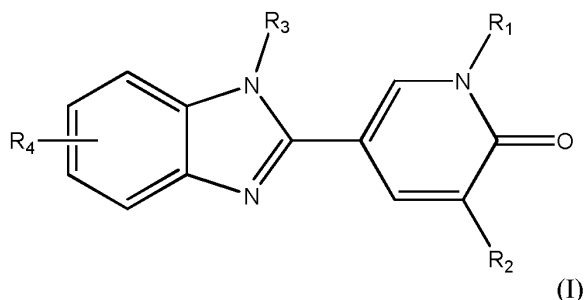
Estos datos demuestran que los inhibidores de bromodominio ensayados en el ensayo anterior de sangre completa inhiben la producción del mediador inflamatorio clave MCP-1.

#### Hidrólisis por hCES-1

La hidrólisis de inhibidores de BET que contienen ESM por carboxilesterasa 1 (CES1) es un aspecto de la liberación de una molécula dirigida a diana. Las velocidades de hidrólisis de determinados compuestos de la invención por CES1 humana recombinante se determinaron usando un ensayo HPLC. Se obtuvo CES humana recombinante (Gly18-Glu563, que tiene una marca polihistidina en el extremo C terminal) expresada en células humanas y purificada hasta homogeneidad de Novoprotein, Summit, Nueva Jersey, EEUU (número de catálogo C450). Las reacciones se realizaron en placas de 384 pocillos a 20 °C un tampón de fosfato de sodio 50 mM pH 7,5 / NaCl 100 mM. Los ensayos usaron una concentración fija de compuesto de prueba (50  $\mu$ M) y CES1 (50 nM) y se obtuvo un curso de tiempo de la reacción interrumpiendo las muestras a tiempos crecientes mediante la adición de ácido fórmico para reducir el pH. Las muestras interrumpidas se analizaron seguidamente por HPLC para resolver el ácido producto del éster sin hidrolizar, usando una columna de fase inversa C18 de 50 x 2 mm y 5  $\mu$ M (Phenomenex Gemini) a un caudal de 1 ml/min usando un gradiente de acetonitrilo en agua, que contenía ácido fórmico al 0,1 %. La cromatografía se controló usando absorbancia a una longitud de onda de 300 nm. El % de producto formado se determinó usando áreas de los picos integradas y se usaron para determinar la velocidad inicial de la reacción. La actividad específica de la CES1 frente a cada compuesto de prueba bajo estas condiciones (en unidades de  $\mu$ M /min /  $\mu$ M) se obtuvo dividiendo la velocidad inicial de la reacción por la concentración de CES1. Resultados: Los Ejemplos 1, 5, 13, 14, 98, 100, 102, 104, 109a, 110, 112, 116, 119, 120, 124, 125, 127, 128, 136, 139, 139a/b, 140, 141, 143, 146, 147, 155, 157, 159, 160, 168, 173, 181a, 184, 187, 189, 211, 219-222, 225a/b, 228, 228a/b, 229a/b, 230, 250, 258-259, 263, 268, 287, 289, 303 y 305 tuvieron velocidades de hidrólisis de 0,05 a 30,92 ( $\mu$ M de compuesto probado hidrolizados por minuto por  $\mu$ M de CES1) en el ensayo anterior. El Ejemplo 303 tuvo una velocidad media de hidrólisis de 0,21 (n = 2) en el ensayo anterior. El Ejemplo 305 tuvo una velocidad media de hidrólisis de 0,31 (n = 2) ( $\mu$ M de compuesto probado hidrolizados por minuto por  $\mu$ M de CES1) en el ensayo anterior. Los Ejemplos 16, 138, 156, 212, 214, 216 y 162a se probaron pero no tuvieron niveles detectables de hidrólisis en este ensayo.

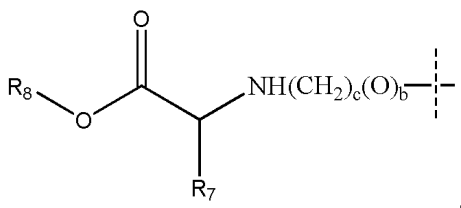
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo:



en la que

- 5 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o metilo con la condición de que al menos uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> sea metilo;  
 R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o -CHR<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>R<sub>6</sub>;  
 R<sub>4</sub> está unido en la posición 5 o 6 del benzimidazol y representa

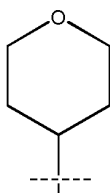


- 10 R<sub>5</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>OR<sub>9</sub>;  
 R<sub>6</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>OR<sub>10</sub>, hidroxilo, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, halo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que dicho alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>OR<sub>10</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, halo, -CH<sub>2</sub>OH, -COOH y -COCH<sub>3</sub>;  
 15 R<sub>7</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>heterocicloalquilo o -CR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>R<sub>15</sub>;  
 R<sub>8</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo o -CHR<sub>16</sub>R<sub>17</sub> en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con alcoxi C<sub>1-3</sub> y en el que R<sub>16</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub> y R<sub>17</sub> es cicloalquilo o heterocicloalquilo;  
 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>18</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 20 R<sub>13</sub> es hidrógeno, hidroxilo, -CH<sub>2</sub>OR<sub>18</sub>, halo, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, 1*H*-imidazol-4-ilo, -SH, -SeH, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, fenilo o 4-hidroxifenilo en el que dicho alquilo C<sub>1-3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub> puede estar opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, -NHC(=NH<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -CONH<sub>2</sub> o -SCH<sub>3</sub>;  
 a es 0, 1, 2 o 3;  
 b es 0 o 1;  
 25 c es 1, 2 o 3 con la condición de que cuando b sea 1, c sea 2 o 3;  
 d y e son cada uno independientemente 1 o 2; y  
 g y h son cada uno independientemente 0, 1 o 2.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno metilo.

- 30 3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R<sub>3</sub> representa un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros o el grupo -CHR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> en la que R<sub>5</sub> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub> y R<sub>6</sub> representa heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, en el que dicho heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-3</sub> o -COCH<sub>3</sub>.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R<sub>6</sub> es:

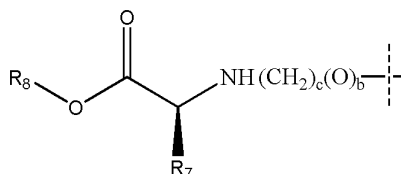


5. Un compuesto según la reivindicación 3 o 4, en el que R<sub>5</sub> es hidrógeno.

6. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que  $R_3$  es  $-\text{CHR}_5(\text{CH}_2)_a\text{R}_6$ ,  $R_5$  es  $-(\text{CH}_2)_d\text{OR}_9$ ,  $a$  es 0 y  $R_6$  es  $-(\text{CH}_2)_e\text{OR}_{10}$ .

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que  $b$  es 0 y  $c$  es 1.

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que  $R_4$  representa:



5

9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que  $R_7$  es hidrógeno, metilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo,  $-\text{CH}_2$ -fenilo,  $-\text{CH}_2$ -4-hidroxifenilo,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{SH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{SeH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH}_2)\text{NH}_2$  o  $-\text{CH}_2$ -1*H*-imidazol-4-ilo.

10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que  $R_7$  es  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ .

10 11. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que  $R_8$  es isopropilo, isobutilo o ciclopentilo.

12. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

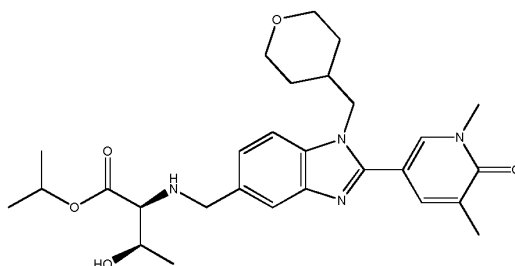
- (2*S*,3*R*)-2-[[[1-[[[(3*R*)-1-acetilpiperidin-3-il]metil]-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-1,3-benzodiazol-6-il]metil]amino]-3-hidroxi]butanoato de terc-butilo;
- 15 (2*S*,3*R*)-2-[[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1*H*-1,3-benzodiazol-6-il]metil]amino]-3-hidroxi]butanoato de terc-butilo;
- (2*S*)-2-[[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]oxi]etil]amino]-3-hidroxi]butanoato de 2-metilpropilo;
- (2*S*,3*R*)-2-[[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(3*S*)-oxan-3-ilmetil]-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]metil]amino]-3-hidroxi]butanoato de 2-metilpropilo;
- 20 (2*S*,3*R*)-2-[[[1-[[[(3*R*)-1-acetilpiperidin-3-il]metil]-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]metil]amino]-3-hidroxi]butanoato de terc-butilo;
- (2*S*,3*R*)-2-[[[1-[[[(3*R*)-1-acetilpiperidin-3-il]metil]-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]metil]amino]-3-hidroxi]butanoato de propan-2-ilo;
- 25 (2*S*,3*R*)-2-[[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-3-ilmetil)-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]metil]amino]-3-hidroxi]butanoato de 2-metilpropilo;
- (2*S*)-2-[[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]oxi]etil]amino]propanoato de ciclopentilo;
- (2*S*)-2-[[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]oxi]etil]amino]-3-hidroxi]butanoato de propan-2-ilo;
- 30 (2*S*,3*R*)-2-[[[1-[[[(3*R*)-1-acetilpiperidin-3-il]metil]-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-1,3-benzodiazol-6-il]metil]amino]-3-hidroxi]butanoato de propan-2-ilo;
- (2*S*,3*R*)-2-[[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(3*R*)-oxan-3-ilmetil]-1*H*-1,3-benzodiazol-6-il]metil]amino]-3-hidroxi]butanoato de propan-2-ilo;
- (2*S*,3*R*)-2-[[[1-[[[(3*R*)-1-acetilpiperidin-3-il]metil]-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]metil]amino]-3-hidroxi]butanoato de ciclobutilo;
- 35 (2*S*)-2-[[[1-[[[(3*R*)-1-acetilpiperidin-3-il]metil]-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]metil]amino]-3-metil]butanoato de propan-2-ilo;
- (2*S*)-2-[[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]oxi]etil]amino]-3-metoxipropanoato de ciclopentilo;
- 40 (2*S*,3*R*)-2-[[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1*H*-1,3-benzodiazol-6-il]metil]amino]-3-hidroxi]butanoato de 2,2-dimetilpropilo;
- (2*S*,3*R*)-2-[[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(3*R*)-oxan-3-ilmetil]-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]metil]amino]-3-hidroxi]butanoato de propan-2-ilo;
- (2*S*,3*R*)-2-[[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]oxi]etil]amino]-3-hidroxi]butanoato de ciclobutilo;
- 45 (2*S*)-2-[[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1*H*-1,3-benzodiazol-6-il]oxi]etil]amino]propanoato de ciclopentilo;
- (2*S*,3*R*)-2-[[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-3-ilmetil)-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]metil]amino]-3-hidroxi]butanoato de propan-2-ilo;
- 50 (2*S*,3*R*)-2-[[[1-[[[(3*S*)-1-acetilpiperidin-3-il]metil]-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-1,3-benzodiazol-6-il]metil]amino]-3-hidroxi]butanoato de propan-2-ilo;
- (2*S*,3*R*)-2-[[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(3*R*)-oxan-3-ilmetil]-1*H*-1,3-benzodiazol-6-il]metil]amino]-3-hidroxi]butanoato de propan-2-ilo;
- (2*S*,3*R*)-2-[[[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(3*R*)-oxan-3-ilmetil]-1*H*-1,3-benzodiazol-5-

il]metil}amino)-3-hidroxi-butanoato de propan-2-ilo;  
 (2R,3S)-2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-[(3R)-oxan-3-ilmetil]-1H-1,3-benzodiazol-6-il]metil}amino)-3-hidroxi-butanoato de ciclobutilo; y  
 (2S,3R)-2-([2-([2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(oxan-4-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi)etil]amino]-3-hidroxi-butanoato de (3S)-oxolan-3-ilo,

5

o una sal del mismo.

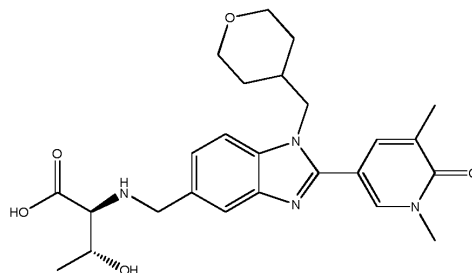
13. Un compuesto según la reivindicación 1, que es 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo, de fórmula:



10

o una sal del mismo.

14. Un compuesto según la reivindicación 1, que es ácido (2S,3R)-2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoico, de fórmula:

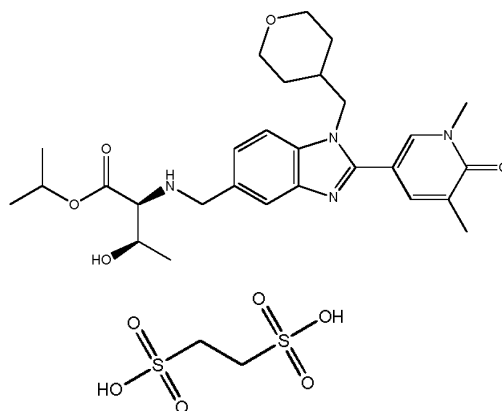


o una sal del mismo.

15

15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que está en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto según la reivindicación 1, que es la sal de ácido 1,2-etanodisulfónico de 2-(((2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-isopropilo, de fórmula:



20

17. Un compuesto según la reivindicación 16, que está en forma sustancialmente cristalina y **caracterizado por** tener picos significativos de difracción de rayos X de polvo (XRPD) en valores  $2\theta, \pm 0,1^\circ \pm 2 \theta$  error experimental, de 5,4, 8,8, 9,9, 11,6, 13,8, 16,9, 18,0, 16,6, 19,1, 19,4, 19,8, 20,4, 20,9, 21,3, 22,0, 22,4, 22,9, 23,4, 24,9 y 25,1 grados.

25

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.



19. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su uso en terapia.
20. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide.